



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET



"Prognostički značaj serumskog adiponektina u B-ćelijskim limfoproliferativnim bolestima"

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

Prof. dr Ivana Urošević

Prof.dr Dragana Tomić Naglić

Kandidat:

dr Nada Vlajsavljević

Novi Sad, 2023. godine

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Нада Влаисављевић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. др Ивана Урошевић, редовни професор, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду Проф. др Драгана Томић-Наглић, ванредни професор, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду
Наслов рада:	Прогностички значај серумског адипонектина у Б-ћелијским лимфопрлиферативним болестима
Језик публикације (писмо):	Српски језик, латиница
Физички опис рада:	Унети број: Страница 169 Поглавља 10 Референци 224 Табела 70 Слика 11 Графикона 32 Прилога 1
Научна област:	медицина

¹Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штапане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штапаном и електронском облику и некоричесетезом.

Ужа научна област (научна дисциплина):	хематологија/ендокринологија
Кључне речи / предметна одредница:	лимфопролиферативни поремећаји; дифузни крупноћелијски Б-лимфом; фоликуларни лимфом; мултипли мијелом; адипонектин; инсулинска резистенција; исход лечења; прогноза
Резиме на језику рада:	<p>УВОД: Предмет овог истраживања су Б лимфопролиферативне болести и то дифузни крупноћелијски Б лимфом (представник агресивне форме нехочкинских лимфома), фоликуларни лимфом (представник индолентне форме нехочкинских лимфома) и мултипли мијелом представник агресивне лимфопролиферативне болести. Истраживању се приступило са идејом изналажења нових биохемијских маркера који би могли имати прогнозни и/или терапијски значај. ЦИЉ: Установити промене вредности инзулинске резистенције и серумског адипонектина у време постављања дијагнозе и након спроведене индукционе хемиотерапије код болесника са Б-ћелијским нехочкинским лимфомима и мултиплим мијеломом. Утврдити да ли су иницијално измерене вредности инзулинске резистенције и серумског адипонектина код болесника са Б-ћелијским нехочкинским лимфомом и мултиплим мијеломом у корелацији са клиничким стадијумом болести и скором тестираног прогнозног модела. Утврдити да ли постоји повезаност терапијског одговора код болесника са Б-ћелијским нехочкинским лимфомом и мултиплим мијеломом са вредностима инзулинске резистенције и серумског адипонектина након спроведене индукционе хемиотерапије. Утврдити да ли су индекс телесне масе и антропометријски параметри (телесна висина, телесна маса, обим струка, обим кукова, проценат масне масе у укупној телесној маси) код болесника са Б-ћелијским нехочкинским лимфомом и мултиплим мијеломом у корелацији са скором тестираног прогнозног модела и постигнутим терапијским одговором. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДЕ: Истраживање је спроведено као проспективна студија у коју је било укључено 85 испитаника са новодијагностикованом формом Б лимфопролиферативне болести: 25 са дифузним крупноћелијским Б лимфомом (представником агресивне форме Б-ћелијског нехочкинског лимфома), 25 са фоликуларним лимфомом (представником индолентне форме Б нехочкинског лимфома) и 35 са мултиплим мијеломом (представник агресивне Б-ћелијске лимфопролиферативне болести). Током обраде прикупљених података рађене су корелације серумског адипонектина,</p>

инзулинске резистенције као и антропометријских параметара (телесна маса, телесна висина, обим струка, обим кукова, као и вредности индекса телесне масе и удела масне масе у укупној телесној маси) пре и после примењене хемиотерапије уз додатне корелације истих варијабли са скоровима тестираних прогнозних модела за сваку групу испитаника, клиничким стадијумом болести и са оствареним терапијским одговором. По укључењу у истраживање, код испитаника у свим групама је рађена анализа придружених болести које су скороване применом Чарлсоновог индекса коморбидитета (*Charlson comorbidity score*, CCI). Осим прогнозних модела карактеристичких за сваку групу испитаника појединачно, у анализе су укључени и прогнозни нутритивни индекс и неутрофилно-лимфоцитни индекс. Због евидентног имуномодулаторног утицаја Д витамина и његовог учешћа у патогенетским процесима малигнитета, рађене су и анализе кретања Д витамина уз корелације са варијаблама задатим у хипотезама истраживања. У односу на статистичку обраду података, опис узорка и саме дистрибуције коришћених варијабли вршени су путем фреквенцијске статистике и анализе дескриптивних показатеља. Тестирање разлика варијабли пре и после примењене терапије је рађено применом т-теста (за нормално дистрибуиране варијабле) или Вилкоксоновог теста (за варијабле које одступају од нормалне расподеле). За анализе корелације нормално дистрибуираних варијабли је коришћен Пирсонов коефицијент корелације, а Спирманов тест је коришћен за корелације варијабли које одступају од нормалне расподеле. Доприноси предикторских варијабли испитиваним критеријумима су анализирани путем сета вишеструких, односно мултиплих регресионих анализа. Графички прикази и саме статистичке анализе су спроведене у SPSS програму, верзија 22. РЕЗУЛТАТИ: У групи испитаника са дифузним Б-крупноћелијским лимфомом није детектовано статистички значајно смањење вредности инзулинске резистенције као и повећање нивоа серумског адипонектина након спроведене индукционе хемиотерапије у односу на вредности измерене у време постављања дијагнозе. У групи испитаника са фоликуларним лимфомом је серумски адипонектин значајно вишег нивоа након спроведене индукционе хемиотерапије ($Z = -2.63$, $p < 0.001$) у односу на вредности измерене у време постављања дијагнозе. Код испитаника са мултиплим мијеломом не постоји статистички значајно смањење вредности показатеља инзулинске резистенције, док је серумски ниво адипонектина значајно

	<p>вишег нивоа након спроведене индукционе терапије ($Z = -2.93$, $p < 0.001$). Када се говори о релацијама постигнутог терапијског одговора и вредности инсулинске резистенције, значајна негативна релација се уочава код групе испитаника са мултиплим мијеломом. Наиме, што су веће вредности <i>HOMA-IRIn</i> код ове групе испитаника, постиже се и лошији терапијски одговор ($\rho = -0.34$, $p = 0.04$). Није детектована значајна релација серумског адипонектина са постигнутим терапијским одговором ни код једне групе испитаника. Није детектована статистички значајна корелација иницијалних вредности инсулинске резистенције и серумског адипонектина са клиничким стадијумом и скоровима тестираног прогнозног модела ни код једне групе испитаника. Када су антропометријска мерења у питању, значајне негативне корелације средњег интензитета су приметне само у групи испитаника са фоликуларним лимфомом, где постигнут терапијски одговор остварује значајне релације са висином ($\rho = -0.39$, $p = 0.05$), телесном масом ($\rho = -0.47$, $p = 0.02$), обимом струка ($\rho = -0.44$, $p = 0.03$) и обимом кукова ($\rho = -0.46$, $p = 0.02$). Уколико су ови параметри више изражени код испитаника пре терапије, већа је вероватноћа да ће одговор на терапију бити лошији. У истој групи испитаника, значајне позитивне корелације остварује телесна маса испитаника после терапије са скоровима прогнозних модела <i>FLIPI-2</i>, <i>PRIMA-PI</i>. Наиме, већа телесна маса испитаника корелира са већим вредностима <i>FLIPI-2</i> ($r = 0.42$, $p = 0.04$) и <i>PRIMA-PI</i> ($r = 0.42$, $p = 0.04$) скорa, дакле са лошијом прогнозом. Такође нижи испитаници групе фоликуларног лимфома, имају већу шансу за комплетну ремисију, собзиром на негативну корелацију висине и постигнутог терапијског одговора ($\rho = -0.39$, $p = 0.05$).</p> <p>ЗАКЉУЧАК: Иако је предиктивни значај анализираних варијабли (<i>HOMA-IRIn</i>, <i>HOMA-IRIpp</i>, адипонектин, промена адипонектина, прогнозни нутритивни индекс, Д витамин) у свима групама испитаника био очекиван, то ипак нисмо успели да докажемо. Остаје на будућим проспективно-ретроспективним истраживањима и мета-анализама на великом броју оболелих од Б-ћелијских лимфопрлиферативних болести да спроведу коначну валидацију предиктивног значаја адипоцитокина и инсулинске резистенције на ток, исход лечења и дужину преживљавања.</p>
<p>Датум прихватања теме од стране надлежног већа:</p>	<p>24.01.2019.</p>

Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

UNIVERSITY OF NOVI SAD

FACULTY OR CENTER

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Nada Vlaisavljević
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof.dr Ivana Urošević , Full Professor, Faculty of medicine, University of Novi Sad Prof.dr Dragana Tomić-Naglić, Associate Professor, Faculty of medicine, University of Novi Sad
Thesis title:	Prognostic significance of serum adiponectin in B-cell lymphoproliferative disorders
Language of text (script):	Serbian language, latin script
Physical description:	Number of: Pages 169 Chapters 10 References 224 Tables 70 Illustrations 11 Graphs 32 Appendices 1
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Haematology-endocrinology
Subject, Key words:	Lymphoproliferative Disorders;Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse; Lymphoma, Follicular; Multiple Myeloma; Adiponectin; Insulin Resistance; Treatment Outcome; Prognosis

²The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

5a – Statement on the authority,

5b – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

<p>Abstract in English language:</p>	<p>INTRODUCTION: The subject of this research are B lymphoproliferative disorders, specifically the diffuse large-cell B lymphoma (representative of aggressive forms of non-Hodgkin's lymphoma), follicular lymphoma (representative of indolent form of non-Hodgkin's lymphoma) and multiple myeloma as a representative of aggressive lymphoproliferative disorders. This research is approached with an intention of discovering new biochemical markers which could have a prognostic and/or therapeutic significance. GOAL: To establish changes in insulin resistance levels and serum adiponectin values at the time of diagnosis and after the applied induction chemotherapy in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma in correlation with the clinical stage of illness and the prognosis model test score. To determine if a connection exists between the therapeutic response of patients with B-cell non Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma and the values of insulin resistance and serum adiponectin after an induction chemotherapy is conducted. To determine if the body mass index and anthropometric parameters (height, body mass, waist circumference, hip circumference, body fat mass percentage of the total body mass) in patients with B-cell non Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma are in correlation with the prognosis model test score and the achieved therapeutic response. MATERIALS AND METHODS: Research was conducted as a prospective study which included 85 participants with a newly diagnosed form B lymphoproliferative illness: 25 with diffuse large cell B lymphoma (representative of aggressive form of B non Hodgkin's lymphoma), 25 with follicular lymphoma (representative of indolent form B non Hodgkin's lymphoma) and 35 with multiple myeloma (representative of aggressive B lymphoproliferative illness). During the processing of gathered data a correlation was calculated between serum adiponectin, insulin resistance and anthropometric parameters (height, body mass, waist circumference, hip circumference, body fat mass percentage of the total body mass) before and after the applied chemotherapy with additional correlation being calculated between the same parameters and the prognosis model test score for each group of participants, clinical stage of illness and the achieved therapeutic response. After the inclusion in the study, participant comorbidities were analyzed which were scored by applying the Charlson comorbidity score (CCI). Besides the prognostic models characteristic for each individual participant group, the analysis included the prognostic nutritional index and the neutrophil lymphocyte index. Due to evident immunomodulatory influence of vitamin D and its participation in pathogenic processes of the malignancy, analysis of vitamin D level changes was done in correlation with variables given in the research</p>
--------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

hypothesis. Given the statistical data analysis, sample description and the used variable distribution itself, tests were conducted using frequency statistics and analysis of descriptive indicators. Testing of differences of variables before and after the applied therapy was done by the application of t-test (for normally distributed variables) or the Wilcoxon test (for variables that deviate from normal distribution). For analysis of correlation of normally distributed variables the Pearson coefficient of correlation was used, while the Spearman test was used for correlation of variables that deviate from normal distribution. The contribution of predictor variables to investigative criteria were analyzed with the use of a set of multiple, regression analysis. Graphic representation and the statistical analysis were conducted in the SPSS application, version 22.

RESULTS:In the group of participants with diffuse large cell B lymphoma, no statistically significant reduction of insulin resistance was detected nor an increase of serum adiponectin after the applied induction chemotherapy in relation to the values measured at the time of determining the diagnosis. In the group of participants with follicular lymphoma the serum adiponectin was of a significantly increased level after the induction chemotherapy was applied ($Z = -2.63$, $p < 0.001$) in relation to values measured at the time of determining the diagnosis. In participants with multiple myeloma there was no statistically significant decrease of insulin resistance values, while the level of serum adiponectin was significantly increased after the applied induction chemotherapy ($Z = -2.93$, $p < 0.001$). When speaking of the relation of achieved therapeutic response and the level of insulin resistance, a significant negative relation was observed in the group of applicants with multiple myeloma. Namely, the greater the values of *HOMA-IR* were in this group, the worse therapeutic response was achieved ($\rho = -0.34$, $p = 0.04$). There was no significant relation detected between serum adiponectin with the achieved therapeutic answer in any participant group. No statistically significant correlation was detected between initial values of insulin resistance and serum adiponectin on one side and the clinical stage and prognosis model test scores on the other in any of the participant groups. Looking at the anthropometric measurements, significant negative correlations of medium intensity were noted only in the participant group with follicular lymphoma, in which the achieved therapeutic response were in notable relation with height ($\rho = -0.39$, $p = 0.05$), body mass ($\rho = -0.47$, $p = 0.02$), waist circumference ($\rho = -0.44$, $p = 0.03$) and hip circumference ($\rho = -0.46$, $p = 0.02$). If these parameters were more pronounced in participants before therapy, the possibility of worse therapeutic response was greater. In the same participant group, significant positive correlations with body mass were achieved after

	therapy with prognostic model scores FLIPI-2, PRIMA-PI. Namely, greater body mass of participants correlates with higher values of FLIPI-2 ($r = 0.42$, $p = 0.04$) and PRIMA-PI ($r = 0.42$, $p = 0.04$) score, therefore with a worse prognosis. Also, lower participants of the follicular lymphoma group had a greater chance of complete remission, considering the negative correlation of height and therapeutic response ($\rho = -0.39$, $p = 0.05$).CONCLUSION:Although the predictive significance of analyzed variables (HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp, adiponectin, change in adiponectin, prognostic nutritional index, vitamin D) was expected in all participant groups,the proof was still not achieved. It is left for future prospective and retrospective researchers and meta-analysis applied to a larger sample of patients suffering from B lymphoproliferative disorders to conduct a final validation of predictive significance of adipocytokines and insulin resistance to the course, treatment outcome and survival rate.
Accepted on Scientific Board on:	24.JAN2019.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member:
Note:	

Zahvaljujem se svojim mentorima,

Prof.dr Ivani Urošević i Prof. dr Dragani Tomić Naglič na bezrezervnom podstreku, veri, podršci, konstruktivnim savetima i pomoći tokom izrade doktorske disertacije

Zahvaljujem se svim kolegama i medicinskim tehničarima Klinike za hematologiju na podršci i pomoći tokom izrade teze.

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj porodici na ljubavi, veri, snazi, razumevanju i podršci koju su mi pružili.

SADRŽAJ

I UVOD.....	1
1. Definicija limfoproliferativnih bolesti.....	1
1.1 Difuzni krupnoćelijski B nehoćinski limfom.....	2
1.2 Folikularni nehoćinski limfom.....	7
1.3 Multipli mijelom.....	11
2. Metabolićki milje limfoproliferativnih bolesti.....	16
2.1. Adiponektin.....	16
2.2. Funkcija adiponektina u različitim organima i tkivima.....	19
2.3. Adiponektin i biologija malignog procesa-direktno dejstvo.....	21
2.4. Adiponektin i biologija malignog procesa-indirektno dejstvo.....	23
2.5. Insulinska rezistencija.....	25
2.6. Efekat endokrine aktivnosti masnog tkiva na metabolićki milje malignih ćelija.....	27
2.7. Metabolizam masnog tkiva u koštanoj srži.....	29
3. Step en uhranjenosti i telesna kompozicija.....	29
II CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	32
III HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	33
IV MATERIJAL I METODE.....	34
1. Uzorak.....	35
2. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze B-limfoproliferativnih bolesti ispitivanih grupa.....	36
3. Uzorkovanje materijala.....	37
4. Procena opšteg stanja bolesnika.....	39
5. Kalkulacija pridruženih bolesti.....	39
6. Procena terapijskog odgovora.....	40
7. Metode laboratorijskog ispitivanja.....	43
8. Procena inzulinske senzitivnosti.....	44
9. Procena stepena uhranjenosti i udela masne mase u ukupnoj telesnoj masi.....	45
10. Kalkulacija nutritivnog i imuno-inflamatornog statusa ispitanika primenom prognoznih modela CCI, PNI i NLR.....	46
11. Statistićka obrada podataka.....	47
V REZULTATI.....	49
1. Deskriptivne karakteristike DLBCL grupe ispitanika.....	49
2. Deskriptivne karakteristike FCL grupe ispitanika.....	58
3. Deskriptivne karakteristike MM grupe ispitanika.....	66
4. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika sa B-ćelijskim nehoćinskim limfomima.....	72

4.1. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika DLBCL u odnosu na udeo masne mase- FAT %.....	74
4.2. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika DLBCL po grupama kalkulisanog rizika IPI prognoznog modela.....	75
4.3. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika DLBCL po grupama kalkulisanog rizika R-IPI prognoznog modela.	76
4.4. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika DLBCL po grupama kalkulisanog rizika NCCN-IPI prognoznog modela.....	77
4.5. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika sa FCL u odnosu na udeo masne mase.....	78
4.6. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika sa FCL po grupama kalkulisanog rizika FLIPI -1 prognoznog modela.....	79
4.7. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika sa FCL po grupama kalkulisanog rizika FLIPI-2 prognoznog modela.....	80
4.8. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika sa FCL po grupama kalkulisanog rizika PRIMA-PI prognoznog modela.....	81
5. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika sa multiplim mijelomom.....	82
5.1. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika sa multiplim mijelomom u odnosu na udeo masne mase- FAT%.....	83
5.2. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika sa multiplim mijelomom prema kalkulisanom riziku ISS prognoznog modela.....	84

6. Korelacije inicijalne vrednosti inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina sa kliničkim stadijumom bolesti i skorom testiranog prognoznog modela pre indukcione hemioterapije u sve tri grupe ispitanika.....	85
7. Korelacije postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina posle terapije u sve tri grupe ispitanika.....	86
7.1. Korelacije inicijalnog kliničkog stadijuma bolesti i postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima serumskog adiponektina i inzulinske rezistencije pre i posle terapije u DLBCL grupi ispitanika u odnosu na udeo masne mase.....	88
7.2. Korelacije inicijalnog kliničkog stadijuma bolesti i postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima serumskog adiponektina i inzulinske rezistencije pre i posle terapije u DLBCL grupi ispitanika prema kalkulisanom riziku R-IPI prognoznog modela.....	90
7.3. Korelacije kliničkog stadijuma bolesti i postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima serumskog adiponektina i inzulinske rezistencije u FCL grupi ispitanika u odnosu na udeo masne mase	91
7.4. Korelacije serumskog adiponektina i inzulinske rezistencije sa kliničkim stadijumom bolesti i postignutim terapijskim odgovorom u FCL grupi prema kalkulisanom riziku FLIPI-1 prognoznog modela.....	92
7.5. Korelacije serumskog adiponektina i inzulinske rezistencije sa kliničkim stadijumom bolesti i postignutim terapijskim odgovorom u FCL grupi prema kalkulisanom riziku FLIPI-2 prognoznog modela.....	93
7.6. Korelacije serumskog adiponektina i inzulinske rezistencije sa kliničkim stadijumom bolesti i postignutim terapijskim odgovorom u FCL grupi prema kalkulisanom riziku PRIMA PI prognoznog modela.....	94
7.7. Korelacije kliničkog stadijuma bolesti i postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima serumskog adiponektina i inzulinske rezistencije u MM grupi u odnosu na udeo masne mase.....	95
7.8. Korelacije inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina sa kliničkim stadijumom bolesti i postignutim terapijskim odgovorom u MM grupi prema kalkulisanom riziku ISS prognoznog modela.....	96

8.Korelacije skora testiranog prognoznog modelai postignutog terapijskog odgovora sa antropometrijskim merama pre terapije u sve tri grupe ispitanika.....	97
9.Korelacije skora testiranog prognoznog modela i postignutog terapijskog odgovorasa antropometrijskim merama posle terapije u svim grupama ispitanika.....	99
10. Korelacija inicijalnog nivoa D vitamina sa ADN i skorovima testiranih prognoznih modela za svaku grupu ispitanika.....	100
10.1. Korelacija inicijalno sniženog nivoa Dvitamina (<50nmol/l) sa ADN , HOMA-IRI n, HOMA-IRIpp , skorovima prognoznih modela i postignutnim terapijskim odgovorom za svaku grupu ispitanika.....	102
10.2. Korelacija nivoa Dvitamina (>50 nmol/l) sa ADN, HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp , skorovima testiranih prognoznih modela i terapijskim odgovorom za svaku grupu ispitanika.....	103
11.Korelacije CCI, PNI i NLR indeksasa D vitaminom, ADN, kliničkim stadijumom, skorovima prognoznih modela i postignutim terapijskim odgovorom.....	104
12.Predviđanje dužine preživljavanja i terapijskog odgovora u odnosu na insulinsku senzitivnost, komorbiditetni indeks CCI, vitamin D, promenu ADN, prognostički nutritivni indeks PNI i udeo masne mase.....	108
13. Predviđanje dužine preživljavanja i terapijskog odgovora u odnosu na insulinsku senzitivnost, komorbiditetni indeks, prognostički nutritivni indeks i neutrofilno-limfocitni indeks.....	112
VI DISKUSIJA.....	117
VII ZAKLJUČCI	136
VIII PRILOG.....	138
IX SKRAĆENICE.....	141
X LITERATURA.....	145

I UVOD

1. Definicija limfoproliferativnih bolesti

Limfoproliferativne bolesti su grupa malignih oboljenja koja nastaju klonskom proliferacijom neke od ćelijskih linija limfocitnog sistema sa prekidom u sazrevanju u određenom stepenu razvoja. U odnosu na ćelijsko poreklo razlikujemo T- i B-limfoproliferativne bolesti, koje su inače i daleko brojnije i obuhvataju Hočkinov limfom i nehočkinske limfome, monoklonske gamapatije i plazmaćelijske neoplazme [1-3].

Nehočkinski limfomi predstavljaju heterogenu grupu limfoproliferativnih maligniteta koji imaju širok spektar histoloških, citogenetskih i kliničkih karakteristika a samim tim i različitu evoluciju i odgovor na primenjenu terapiju.

Najnovija Klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2022. godine (*WHO-HAEM 5*), predstavlja nastavak uspešne međunarodne saradnje patologa, hematologa, biologa i drugih kliničara zainteresovanih za oblast hematoloških maligniteta. Objedinjuje morfologiju, imunofenotip, molekularne podatke sa kliničkim podacima. Postoje oblasti koje su i dalje pod intenzivnim istraživanjem i nisu do kraja klasifikovane[4].

Prema svom kliničkom toku razlikujemo agresivne i indolentne nehočkinske B-limfome koji su i histološki diferentni. Difuzni krupnoćelijski B-limfom (DLBCL) je glavni predstavnik agresivnih limfoma, dok folikularni limfom (FCL) predstavlja najčešći indolentni B-ćelijski limfom. Multipli mijelom (MM) predstavlja takođe grupu malignih bolesti terminalno diferentovane B ćelije-plazma ćelije, koja produkuje kompletni i/ili parcijalni (laki lanac) monoklonski paraprotein [5,6]. Zbog svoje heterogenosti kako u biološkom ponašanju, ali i toku bolesti, DLBCL, FCL i MM će biti obuhvaćeni ovim istraživanjem.

1.1. Difuzni krupnoćelijski B nehoćkinski limfom

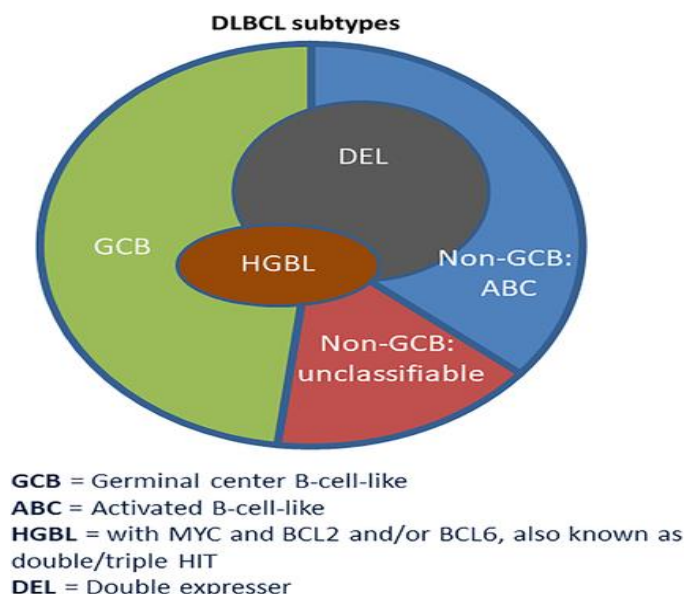
Difuzni B-krupnoćelijski nehoćkinski limfom (DLBCL) je prototip agresivnog B-ćelijskog limfoma, a ujedno i najčešći limfom na svetu[1,7]. Potiče iz germinativnog centra i predstavlja heterogenu grupu bolesti, a shodno ćelijskom poreklu, molekularnim karakteristikama i stećenim mutacijama, ovaj limfom se karakteriše različitim kliničkim tokom i promenljivim ishodom [7].

Difuzni B-krupnoćelijski nehoćkinski limfom čini oko 30% svih nehoćkinskih limfoma na svetskom nivou. Javlja se u svim uzrastima, stim da je incidenca najveća u starosnoj grupi od 65-69 godina. Češće se javlja u muškoj populaciji [8,9]. U razvijenim zemljama čini 30% svih B-ćelijskih nehoćkinskih limfoma, dok u zemljama u razvoju čini oko 50% iste populacije[10]. Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu prisutnih simptoma, kliničke slike, objektivnog fizikalnog nalaza, vrednosti u krvnoj slici, biohemijskih parametara, kao i nalaza imunohistohemijske analize bioptiranog limfnog čvora i koštane srži. Dijagnostički algoritam obuhvata i parametre koji su od značaja za određivanje kliničkog stadijuma i procenu prognoze bolesti. Svi navedeni podaci su dragoceni pri izboru terapijskog modaliteta u inicijalnom i u daljem toku lečenja i praćenja bolesnika [1,12].

Dominantno ishodište B-krupnoćelijskog limfoma su limfni čvorovi, mada je moguća i ektranodalna forma limfoma u primarnoj prezentaciji (u oko 30% slučajeva). Sekundarno zahvatanje koštane srži označava četvrti klinički stadijum bolesti (IV CS bolesti). Zahvatanje periferne krvi je moguće u terminalnoj fazi bolesti i znak je loše prognoze. Morfološki, za ovaj limfom je karakteristična difuzna infiltracija srednjih do velikih ćelija sa velikim nukleolusima i obilnom citoplazmom, koji narušavaju i brišu osnovnu arhitekturu zahvaćenog limfnog čvora [7,12]. Ćelije obično eksprimiraju pan-B ćelijske antigene, uključujući CD19,CD20,CD22,CD79 α i CD45 [14]. U oko 14% slučajeva se detektuje ekspresija CD30, što je ujedno i povoljan prognostički marker[13]. Početkom XXI veka determinisana su tri različita podtipa bolesti prema profilisanju genske ekspresije, a samim tim i njihovom ćelijskom poreklu. Izdvajaju se podtip porekla germinativnog centra (GCB), aktiviranih B ćelija (ABC) i neklasifikovani podtip, koji pokazuju velike međusobne razlike u esencijalnim biološkim procesima. Ova klasifikacija ima snažan prognostički značaj uz mogućnost predikcije

odgovora na primenjenu terapiju. Primenom imunohistohemijske analize (IHH) u dijagnostičkoj obradi uzorka tkiva, a u cilju procene i ćelijskog porekla, ovi limfomi se dele na limfome porekla germinativnog centra (GCB) i non-GCB difuzne B-krupnoćelijske limfome [7,11]. Molekularne karakteristike ovog limfoma mogu biti osnov za stratifikaciju bolesnika i modulaciju terapijskog pristupa, obzirom na prognostički značaj koji imaju. Imunohistohemijski detektovana hiperekspresija c-MYC i BCL2 onkogen je prisutna kod takozvanih „*double-expressor*“ limfoma (DEL) koji imaju intermedijarnu prognozu. Genski rearanžmani, c-MYC, BCL-2 i/ili BCL6, detektovani metodom interfazne citogenetske analize - fluorescentne in situ hibridizacije (FISH) , prema klasifikaciji *WHO-HAEM 5* iz 2022. godine, svrstavaju ove limfome u „*high grade*“ limfome i to „*double hit*“(DH), odnosno „*triple hit*“ (TH) limfome [4,11,12]. Isti spadaju u visokorizične, veoma agresivne forme DLBCL, loše prognoze. Preporuka je da se analiza molekularnih obeležja DLBCL radi istovremeno i IHH i FISH metodom u vreme postavljanja dijagnoze, ali i u vreme relapsa bolesti. Ako se istovremeno radi analiza ćelijskog porekla i molekularnih obeležja limfoma, primećeno je da su DEL češće udruženi sa ABC podtipom a DH/TH limfomi sa GCB podtipom DLBCL [12-15]. Prikaz podtipova DLBCL je dat na slici 1.

Slika 1. Prikaz podtipova difuznog B-krupnoćelijskog limfoma u odnosu na ćelijsko poreklo i molekularna obeležja limfoma (preuzeto uz dopust izdavača) [7].



U kliničkoj prezentaciji bolesti se analiziraju: veličina regionalnih limfnih čvorova, dimenzije jetre i slezine, opšte stanje bolesnika-„performans“ status i prisustvo/odsustvo B simptoma. Klinički stadijum bolesti se, kao što je i prikazano u tabeli 1, određuje prema Ann Arbor klasifikaciji [19].

Tabela 1. Ann Arbor klasifikacija kliničkih stadijuma limfoproliferativnih bolesti[19]

Klinički stadijum bolesti	Zahvaćeno područje
I/IE A,B	Limfni čvor jedne regije/ekstranodalna regija (IE)
II/IE A,B	Limfni čvor jedne ili više regija/limfni čvor jedne regije uz ekstranodalnu zahvaćenost (IEE) sa iste strane dijafragme
III/IIIe,S A,B	Limfni čvorovi više regija ili limfne strukture (thymus, Waldeyer-ov limfatični prsten, slezina...)sa obe strane dijafragme uz moguću ekstranodalnu zahvaćenost (IIIe) ili infiltraciju slezine (IIS)
IV/IVe A,B	Diseminovana bolest sa zahvatanjem kostne srži
A	Bez simptoma
B	Slabost, noćno preznojavanje, povišena temperatura >38 ⁰ C, gubitak >10% telesne mase u proteklih 6 meseci

Sobzirom na veliku raznolikost u preživljavanju bolesnika sa novodijagnostikovanim krupnoćelijskim B-limfomom, te potrebu za procenom najprikladnijeg terapijskog pristupa i postizanjem optimalnog terapijskog odgovora, kreirani su prognozni modeli zasnovani na bodovanju parametara od prognosnog značaja. Prema ostvarenom zbiru, skor , procenjuje se i grupa rizika [16,17,18].

Među aktuelno važećim i široko primenjivanim prognoznim modelima za DLBCL su:

- ✓ **Internacionalni prognostički indeks, IPI (*International prognostic index, eng*);**
- ✓ **Revidirani internacionalni prognostički indeks- R-IPI(*Revised International***

prognostic index, eng).

Oba prognozna modela u grupi obolelih od B-krupnoćelijskog nehoćkinskog limfoma kalkulišu sledeće parametre: starost bolesnika preko 60 godina, povišenu vrednost laktatnedehidrogenaze (LDH), zahvaćenost dve ili više ekстранodalnih regija, performans status prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj grupi (Eastern Cooperative Oncology Group-ECOG) ≥ 2 , klinički stadijum (KS) $>III$ (prema Ann Arbor klasifikaciji) [16,19].

Tabela 2. Stratifikacija rizika za IPI i R-IPI prognozne modele

Faktor rizika	0 bodova	1 bod
Godine starosti	≤ 60 god	≥ 60 god
KS	I, II	III,IV
LDH	U referentnom opsegu	Povišen $>1x$ iznad referentnih vrednosti
Broj ekстранodalnih fokusa	≤ 1	> 1
ECOG	0-1	≥ 2

Prema dobijenom skoru IPI prognoznog modela, kao što je prikazano u tabeli 3, izdvajaju se četiri rizične grupe bolesnika: grupa niskog, srednje niskog, srednje visokog i visokog rizika [19].

Tabela 3. Prikaz procene rizika prema dobijenom skoru IPI prognoznog modela [19]

IPI skor		
Grupa rizika	Skor	četvorogodišnje preživljvanje bez progresije bolesti (PFS)
Nizak	0-1	85%
Srednje nizak	2	80%
Srednje visok	3	57%
Visok	4-5	51%

Prema dobijenom skoru R-IPI prognoznog modela, kao što je prikazano u tabeli 4, izdvajaju se tri rizične grupe obolelih: grupa dobre, intermedijarne i loše prognoze[19].

Tabela 4. Prikaz procene rizika prema dobijenom R-IPI skoru [19].

R-IPI skor			
Grupa rizika/prognoza	Skor	četvorogodišnje ukupno preživljavanje (OS)	četvorogodišnje preživljavanje bez progresije bolesti (PFS)
Dobra	0-1	94 %	94 %
Intermedijarna	2	79 %	80 %
Loša	3-5	55 %	53 %

✓ **Internacionalni prognostički indeks, NCCN-IPI (*National Comprehensive Cancer Network- International prognostic index, eng.*)** je prognostički indeks koji kalkuliše iste parametre kao i prethodna dva, ali uz stratifikaciju godina starosti u četiri podgrupe i vrednost LDH u tri podgrupe, kao što je prikazano u tabeli 5 [19,20]. Spram dobijenog zbira/skora se procenjuju grupe rizika kao: nizak, nizak-intermedijarni, visok-intermedijarni, visok [19,20].

Tabela 5. Stratifikacija rizika za NCCN-IPI prognostični model [20]

NCCN-IPI	
Faktor rizika	Skor
Godine starosti	
<40	0
41-60	1
61-70	2
>75	3
LDH	
LDH-R*≤1	0
LDH-R>1-3	1
LDH-R>3	2
ECOG ≥2	1
CS III,IV	1
Ekstranodalna infiltracija **	1

Legenda: * $LDH-R=LDH$ ratio **Koštana srž, centralni nervni sistem, gastrointestinalni trakt-jetra.

Tabela 6. Stratifikacija rizika prema dobijenom skor NCCN-IPI prognostnog modela[20]

Grupa rizika, NCCN-IPI	Skor	petogodišnje OS	petogodišnje PFS
Nizak	0-1	96%	91%
Nizak-intermedijerni	2-3	82%	74%
Visok-intermedijerni	4-5	64%	51%
Visok	6-8	33%	30%

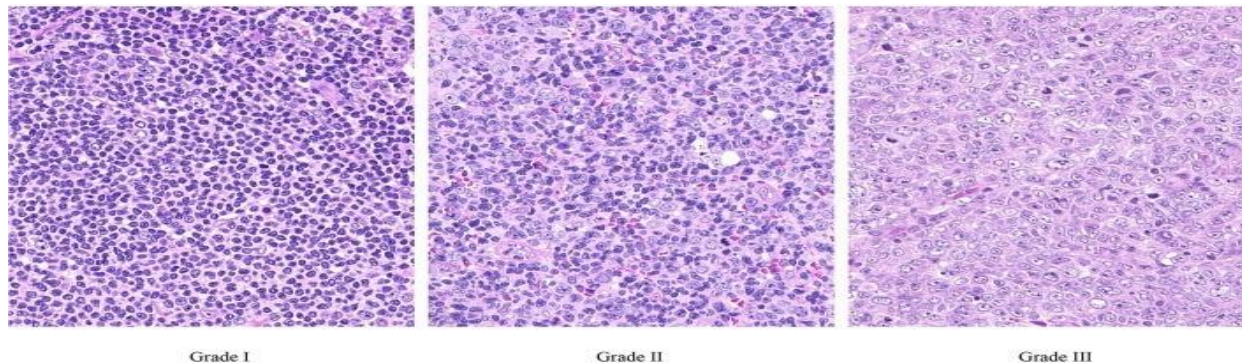
Standardni terapijski izbor za DLBCL u prvoj liniji je R-CHOP protokol, uz primenu intratekalne terapije (prema važećim indikacijama za ektranodalne infiltracije: CNS, Waldeyer-ov limfatični prsten, testisi, bubreg nadbubreg...).

1.2.Folikularni nehoćinski limfom

Folikularni nehoćinski limfom (FCL), najčešći limfom u grupi indolentnih, „*low grade*“, limfoma i drugi je po učestalosti među nehoćinskim limfomima u svetu. Čini oko 30% svih nehoćinskih limfoma u razvijenim zemljama, a nešto je manje zastupljen u zemljama u razvoju i nerazvijenim zemljama, oko 20% [1,21].

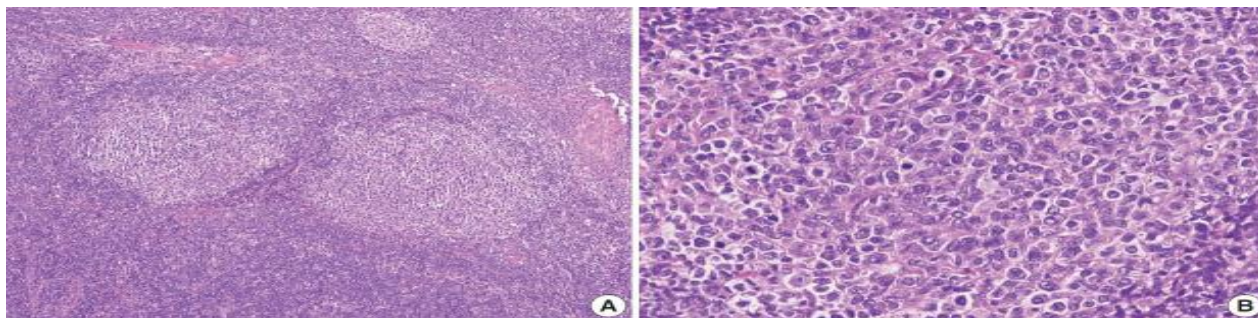
Bolest primarno zahvata limfne čvorove, mada nisu retke ni primarne ektranodalne prezentacije folikularnog limfoma (koža, dojka, Pajerove limfne ploče- intestinalna sluznica...). Limfom je poreklom iz germinativnog centra, karakteriše ga translokacija $t(14;18)(q32;q21)$, koja determiniše pojačanu ekspresiju antiapoptotičkog proteina BCL2 kao i somatska hipermutacija gena teškog lanca imunoglobulina (IgH) [21]. Histološki, tumorsko tkivo je građeno od malih i velikih, zarezanih i nezarezanih limfocita (centrocita i centroblasta), uz pozitivne imunohistohemijske markere bolesti: CD19, CD20, CD79 α , BCL2 i CD10, dok su CD5 i CD43 negativni [21]. Prema klasifikaciji SZO, usvojena je histološka gradacija FCL od 1 do 3, bazirana na broju velikih limfocita-centroblasta u vidnom polju velikog uveličanja (*high power field, eng.-HPF*), kao što je prikazano na slici 2 [22].

Slika 2. Ilustracija histoloških gradusa FCL. Gradus 1: manje od 5 centroblasta u vidnom polju., gradus 2 od 5-15 centroblsta i gradus 3 preko 15 centroblasta u HPF; HE bojenje (preuzeto uz dopust izdavača),[22].



FCL gradusa 3 je podeljen u dve podgrupe: 3a gde preovlađuju mali limfociti-centrociti i 3b sa blokovima centroblasta. Ova podela svakako ima i prognostički značaj [22,23]. FCL gradus 3b ima veći proliferativni indeks, brže progredira uz kraće sveukupno preživljavanje. Vrlo je sličan DLBCL, pa mu tako treba i pristupiti i tako ga tretirati [24].

Slika3. Histološki prikaz folikularnog limfoma gradus 3A i 3B (preuzeto uz dopust izdavača) [24]



Nakon patohistološke i imunohistoheмиjske potvrde bolesti, određuje se klinički stadijum bolesti (Ann Arbor) i pristupa se kalkulaciji važećih prognoznih modela za FL:

✓ **Internacionalni prognostički indeks za FL, FLIPI-1**, kalkuliše starost bolesnika, broj zahvaćenih limfnih čvorova, serumski nivo LDH, koncentraciju hemoglobina (Hgb) i klinički stadijum bolesti. U odnosu na dobijeni skor, izdvajaju se tri grupe rizika: nizak, intermedijarni i visok rizik [25].

Tabela 7. Stratifikacija rizika i procena preživljavanja prema dobijenom skor FLIPI -1 prognosnog modela [25].

FLIPI 1	Stepen rizika	Ukupno desetogodišnje preživljavanje
0-1	nizak	70%
2	intermedijarni	50%
3-5	visok	35%

✓ **FLIPI-2** kalkuliše starost bolesnika, serumski nivo beta2-mikroglobulina (β 2M), nivo hemoglobina, zahvaćenost koštane srži, najveći dijametar zahvaćenog limfnog čvora >6cm. U odnosu na dobijeni skor, izdvajaju se tri grupe rizika: nizak, intermedijarni i visok rizik [25,26].

Tabela 8. Stratifikacija rizika i procena preživljavanja prema dobijenom skor FLIPI-2 prognosnog modela [26].

FLIPI- 2	Stepen rizika	petogodišnje PFS
0	nizak	80%
1-2	intermedijarni	50%
3-5	visok	20%

PRIMA-PI kalkuliše sledeće parametre: infiltraciju koštane srži i serumski nivo β 2M u proceni očekivanog perioda bez progresije bolesti (PFS, *progression free survival, eng.*)[26].

Tabela 9. Stratifikacija rizika prema dobijenom skor PRIMA- PI prognosnog modela [26].

PRIMA PI Infiltracija koštne srži	Nizak rizik BEZ infiltracije	Intermedijarni rizik SA infiltracijom	Visok rizik SA infiltracijom
β 2-M	$\leq 3\text{mg/l}$	$\leq 3\text{mg/l}$	$> 3\text{mg/l}$
Očekivano petogodišnje PFS	70%	50%	35%

Sobzirom da su, do sada, primenjivani prognozni modeli FLIPI-1, FLIPI-2 i PRIMA-PI pokazali suboptimalnu osetljivost i specifičnost za procenu prognostički loše podgrupe obolelih od FCL sa visokim rizikom od rane progresije/relapsa bolesti unutar dve godine i sa lošim ukupnim preživljavanjem, razvijen je novi prognozni model, FLEX skor (*Follicular lymphoma Evaluation Index, FLEX*). Varijable koje se kalkulišu u ovom prognoznom modelu su: pol bolesnika, ukupna veličina tumorske mase procenjena kompjuterskom tomografijom (CT), histološki gradus 3a, ektranodalna zahvaćenost > 2 regije, inicijalni performans status ECOG >1, serumski nivo hemoglobina <120g/l, β 2-M iznad gornje referentne vrednosti, ukupan broj NK ćelija (*NKCC, natural killer cell count, eng.*)<100/ μ l, LDH iznad gornje referentne vrednosti [27,28].

Nakon uvida u histološku formu bolesti, klinički stadijum, veličinu tumorske mase i prognostički profil obolelog, donosi se odluka o lečenju. Generalno, FCL spada u limfome dobre prognoze sa petogodišnjim preživljavanjem u više od 70% obolelih. Kod 1/3 bolesnika sa FCL gradus 1, limfni čvorovi privremeno spontano regrediraju. Ustanovljeno je da započinjanje terapije odmah nakon postavljanja dijagnoze ne produžava preživljavanje u grupama bolesnika u početnim stadijumima bolesti. Prema preporukama ESMO grupe iz 2020.godine, I i II klinički stadijum bolesti bez velike tumorske, *non-Bulky* (<7cm), se može lokalno ozračiti, (*involved-site radiation therapy, ISRT*),20-30Gy. Kako bi se izbegli neželjeni efekti ozračivanja, mukozitisi, *sicca sy*, hipotireoidizam, mijeloablativna supresija, ova grupa bolesnika se može i klinički pratiti, pristup „watch and wait“, a moguća je i monoterapija monoklonskim anti-CD20 antitelom, rituksimabom, [27,29]. Sistemska citostatska terapija COP,CHOP protokolima u kombinaciji sa monoklonskim anti-CD20 antitelom,rituksimabom ili obinutuzumabom se primenjuje kod bolesnika:

- ✓ u CS I ili II sa velikom tumorskom masom, Bulky (>7cm);
- ✓ sa lošim biološkim prognoznim parametrima;
- ✓ sa brzim porastom tumorske mase;
- ✓ sa supresijom hematopoeze i/ili imunogeneze;
- ✓ u simptomatskom CS III (pozitivni B simptomi);
- ✓ u CS IV [27].

1.3. Multipli mijelom

Multipli mijelom je plazmaćelijska maligna bolest dominantno primarno kostne srži, koju karakteriše nekontrolisana proliferacija tumorski izmenjenih B-limfocita, plazmocita, koji ekscesivno proizvode monoklonske imunoglobuline (M-protein). Procenjuje se da čini 1,8% svih maligniteta i 10% hematoloških malignih bolesti. Godišnja incidenca bolesti u Evropi je 4,5-6/100000 stanovnika [30,31]. Češće se javlja u starijoj životnoj dobi, predominantno u muškoj populaciji. I pored inovativnih terapijskih modaliteta koji su doveli do poboljšanog preživljavanja bolesnika u proteklih 20 godina, ova bolest je i dalje u kategoriji neizlečivih bolesti nedovoljno predvidivog toka i ishoda [1,32].

Prema revidiranim kriterijumima Internacionalne radne grupe za mijelom (*International Myeloma Working Group, IMWG*) iz 2014. godine, aktivnu formu multiplog mijeloma označava: infiltracija kostne srži $>10\%$ monoklonskim CD138+ plazmocitima ili patohistološki i imunohistohemijski dokazan plazmocitom u biopsiranom tumorskom tkivu sa ili bez detektovanog M proteina u serumu i /ili urinu uz jedan ili više „CRAB“ kriterijuma kao i uz jedan ili više biomarkera plazmocitne neoplazije [32].

Organska disfunkcija uzrokovana aktivnošću mijeloma ili tzv. „CRAB“ kriterijumi:

- ✓ Ukupni nivo kalcijuma u serumu za $0,25\text{mmol/l}$ iznad gornje referentne vrednosti, odnosno $>2,75\text{mmol/l}$;
- ✓ Bubrežna slabost definisana kao klirens kreatinina $<40\text{ml/min}$ ili serumski nivo kreatinina $>177\mu\text{mol/l}$;
- ✓ Anemija: serumski nivo hemoglobina $<100\text{g/l}$;
- ✓ Koštane lezije: jedna ili više osteolitičkih lezija identifikovanih rentgenom pljosnatih kostiju, pregledom skeleta kompjuterizovanom tomografijom (CT) ili pozitronskom emisijom tomografijom (PET-CT) [33-37].

Biomarkeri plazmocitne neoplazije:

- ✓ Infiltracija koštane srži $\geq 60\%$ monoklonalnih CD138+ plazmocita;
- ✓ Odnos lakih lanaca $\kappa/\lambda \geq 100$, što je posledica povišene apsolutne vrednosti patološkog lakog lanca κ ili λ od najmanje 100mg/l ;
- ✓ Više od jedne fokalne koštane lezije promera od najmanje 5mm identifikovane pregledom skeleta metodom nuklearne magnetne rezonance (NMR) [33-37].

Napomena: Merljiva M komponenta se definiše kao $\geq 100\text{mg/l}$ u serumu ili $\geq 200\text{mg/24h}$ urin. Ukoliko se ne detektuje monoklonski paraprotein u pitanju je nesekretorna bolest [35,36,37].

Nakon postavljene dijagnoze bolesti, određuje se klinički stadijum, determinišu faktori rizika i određuje prognostički profil. Klinički stadijum bolesti se procenjuje primenom „Durie-Salmon“ kriterijuma koji zbirno predstavljaju parametar veličine tumorske mase. Kalkulacija kriterijuma je prikazana u tabeli 10 [32, 34].

Tabela 10. „Durie-Salmon“ kriterijumi procene kliničkog stadijuma bolesti[34].

„Durie&Salmon“ kriterijumi	I klinički stadijum (sve navedeno)	II klinički stadijum (≥ 1 kriterijum)	III klinički stadijum (≥ 1 kriterijum)
Hemoglobin	$>100\text{g/l}$	$85-100\text{g/l}$	$< 85\text{g/l}$
Ukupni kalcijum u serumu	$<3\text{mmol/l}$	$<3\text{mmol/l}$	$>3\text{mmol/l}$
M-komponenta Imunoglobulin A (IgA)	$< 30\text{g/l}$	$30-50\text{g/l}$	$>50\text{g/l}$
Imunoglobulin G (IgG)	$< 50\text{g/l}$	$50-70\text{g/l}$	$>70\text{g/l}$
Laki lanci u urinu	$<4\text{g/24h}$	$4-12\text{g/24h}$	$>12\text{g/24h}$
Rtg pljosnatih kostiju	Bez osteolitičkih promena	1-3 osteolizne promene	3 i više osteoliznih promena
Bubrežna funkcija (podklasifikacija)	A. kreatinin $< 177\mu\text{mol/l}$ B. kreatinin $> 177\mu\text{mol/l}$ ili klirens kreatinina $< 40\text{ml/min}$		

Dopunskom primenom dodatnih parametara nepovoljnog prognostičkog značaja, kao što su diseminovane koštane lezije >20 , broj trombocita $<130 \times 10^9/\text{l}$, povišen serumski nivo LDH, dobija se „Durie-Salmon“ PLUS klasifikacija [32,34] Procena osteolitičkih lezija se obavlja rendgenskim (Rtg) snimanjem pljosnatih kostiju. Ukoliko postoje indicije o osteolitičkim lezijama koje nisu registrovane rendgenskim snimkom, iste se mogu detektovati niskodoznom kompjuterizovanom tomografijom (CT), nuklearno-magnetnom rezonancom (NMR) ili pozitronskom emisionom tomografijom skeleta (PET-CT).

Tabela 11. "Durie-Salmon" PLUS kriterijumi procene kliničkog stadijuma bolesti [34]

„Durie&Salmon“ PLUS kriterijumi	<i>NMR/PET-CT</i>
Monoklonska gamapatija neodređenog značaja	Negativan nalaz
MM I A	Solitarni plazmocitom ili ograničena bolest
„smouldering“-indolentni	
MM I B	< 5fokalnih lezija, blaga propagacija bolesti
MM II A/B	5-20 fokalnih lezija, umerena propagacija bolesti
MM III A/B	>20 fokalnih lezija, teška diseminovana bolest

Legenda: A. kreatinin < 177 μmol/l, odsustvo ektramedularne bolesti; B. kreatinin > 177 μmol/l, ektramedularna bolest.

Osim osteolitičkih lezija, u faktore povišenog rizika spadaju i stečene citogenetske aberacije, koje se detektuju metodom interfazne citogenetike (*Fluorescentna In-situ Hibridizacija, FISH*). Analiza se radi iz aspirata ili eventualno bioptata koštane srži u cilju detekcije IgH rearanžmana. U slučaju pozitivnog nalaza, rade se analize iz takozvanog mijelomskog panela koji obuhvata ciljne detekcije *t(11;14)*, *t(6;14)*, *t(4;14)*, *t(14;16)*, *t(14;20)*, *del17p*, amplifikacija *1q21* [32]. Rezultati ovih analiza svakako određuju prognostički profil bolesnika. Tom prilikom registrovane stečene mutacije odnosno citogenetske abnormalnosti (CA) mogu biti standardnog rizika: trizomije, *t(11;14)*, *t(6;14)* ili visokog rizika *t(4;14)*; *t(14;16)*; *t(14;20)*; *del17p*; amplifikacija *1q21*. Udruženost visokorizičnih CA sa trizomijama ublažava njihov loš prognostički značaj. Kada su udružene dve visokorizične genske abnormalnosti govorimo o "Double hit" (DH) mijelomu, dok udruženost tri visokorizične genske abnormalnosti upućuje na "Tripl hit" (TH) mijelom [32,37]. U definitivnoj proceni rizika i prognozi, radi se kalkulacija skorova sledećih prognostičkih modela:

✓ **Internacionalni skoring sistem, ISS** (*International scoring system, eng.*) koji u odnosu na serumski nivo albumina i β 2M, definiše tri prognostičke grupe: niskog, umerenog i visokog stepena rizika, kao što je prikazano u tabeli 12 [32]. Bolesnici visokog rizika, imaju veoma lošu prognozu sa očekivanim preživljavanjem od 12 do 14 meseci, dok je očekivano preživaljavanje kod bolesnika sa niskim rizikom duže od 5 godina [32,38].

Tabela12. Stratifikacija rizika prema ISS modelu [38]

ISS	1-niskog rizika	2 –umerenog rizika	3-visokog rizika
β 2-M	<3,5mg/l	<3,5mg/l	>5,5mg/l
Albumin	>35g/l	<35g/l ili β 2-M 3,5-5,5mg/l	

✓ **Revidirani- Internacionalni skoring sistem, R-ISS**, koji kalkuliše nivo LDH, citogenetski profil bolesnika, kao i standardni ISS skor ostvaren kroz kliničko-laboratorijske parametre [38]. U odnosu na ishod te kalkulacije, definisane su tri prognozno različite grupe R-ISS skora sa uticajem na ukupno preživaljavanje [32,38]. Kalkulacija R-ISS kriterijuma je data u tabeli 13.

Tabela 13. Prikaz kalkulacije R-ISS kriterijuma.[38].

R-ISS	Kriterijumi
1	ISS-1 + CA standardnog rizika+ LDH u referentnom opsegu
2	Ne ispunjava kriterijume za R-ISS-1 ili 3
3	ISS-1+ CA visokog rizika+povišen LDH

✓ **R2-ISS**, druga revizija ISS je uvedenana predlog Evropske mijelomske mreže, EMN (*European Myeloma Network, eng.*), zahvaljujući rezultatima istraživanja koje je D'Agostino sa saradnicima sproveo u okviru *HARMONY* projekta, kojima je verifikovan značajan uticaj

amplifikacije 1q21 na sveukupno preživljavanje (OS, *overall survival, eng*) kao i na period bez progresije/relapsa bolesti (PFS, *progression free survival, eng.*) [39]. Shodno tome, je i ova stečena CA uvedena u kalkulaciju rizika u okviru R2-ISS, kao što je to prikazano u tabelama 14 i 15.

Tabela14. Prikaz kalkulacije faktora rizika R2-ISS [39]

Faktor rizika, R2-ISS	skor
ISS II	1
ISS III	1,5
del 17p	1
LDH	1
t(4,14)	1
1q21+	0,5

Tabela15. Stratifikacija grupa rizika R2-ISS [39]

Grupa rizika	Ukupni skor/ zbir
nizak (low,eng)	0
Srednje-nizak (Low-intermediate,eng.)	0,5-1
Srednje-visok (Intermediate-high,eng.)	1,5-2,5
Visok (High,eng.)	3-5

Prognozni modeli, citirani u svim grupama ispitanika imaju prediktivni klinički značaj dokazan kroz kliničke studije i u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Kreirani su i u nameri individualizacije terapijskog pristupa svakom bolesniku. Međutim, i pored inicijalnog prognoznog profilisanja bolesnika, kao i inovativnih terapijskih pristupa, naročito u grupi obolelih od multiplog mijeloma, ove bolesti su i dalje u dobroj meri nedovoljno predvidivog toka i ishoda. Samim tim su nužna dalja istraživanja u cilju iznalaženja novih morfoloških, biohemijskih i/ili molekularnih markera od prognoznog i terapijskog značaja.

2. Metabolički milje limfoproliferativnih bolesti

Do sada je već uočeno da su hipoadiponektinemija, inzulinska rezistencija i sarkopenična gojaznost vodeći promotori patogeneze malignih bolesti i disregulacije imunološkog odgovora organizma. Prema do sada publikovanim radovima, centralnu ulogu u tom procesu ima adiponektin, sekretorni produkt adipocita. Naime, adiponektin u interakciji sa odgovarajućim receptorima i njihovim sledstvenim signalnim putevima, ostvaruje uticaj na ćelijski ciklus, preživljavanje ćelije, apoptozu, proliferaciju i prekomerno umnožavanje [40].

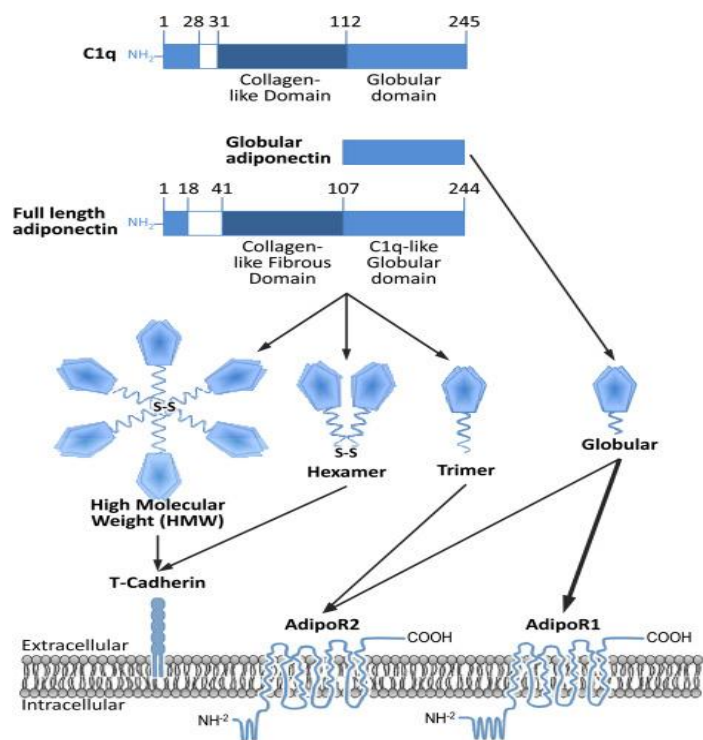
Činjenica da je sa gojaznošću povezano oko 20% svih maligniteta, daje signal za dalja ispitivanja da li bi promena nivoa adiponektina kod obolelih mogla da ima prediktivni značaj kao i da bude pogodna meta u cilju postizanja značajnog terapijskog benefita, naročito kod maligniteta udruženih sa gojaznošću [41].

2.1. Adiponektin

Adiponektin je citoadipokin, odnosno sekretorni produkt adipocita, koji ima antiinflamatorna, antiaterogena, kardioprotektivna, antidijabetesna svojstva, povećava osetljivost perifernih tkiva na insulin ali ostvaruje i značajan uticaj na razvoj malignih ćelija, koji zavisno od izoforme adiponektina može biti stimulatívni ili inhibitorni. Najznačajniji uticaj vrši regulacijom metabolizma glukoze i lipida, stimulacijom oksidacije masnih kiselina, inhibicijom otpuštanja glukoze iz jetre i poboljšanjem insulinske senzitivnosti u jetri i skeletnoj muskulaturi [42,43,44]. Osnovna strukturna jedinica adiponektina je monomer glikoproteina, čiju sintezu, procesom transkripcije i translacije, determiniše *ADIPOQ* gen koji je lociran na hromozomu 3q27. Molekul ADN je najčešće organizovan kao takozvani longitudinalni protein (*full length protein, flAcrp*), koji strukturno podseća na protein komplementa C1q kao i na proteine iz familije tumor nekrotizirajućeg faktora, TNF (*tumor necrosis factor, eng*). Sastoji se od N-terminalnog regiona, koji je hipervarijabilne sekvence, što dovodi do heterogene strukture same molekule između jedinki, a rezultira otežanim određivanjem izoformi u svakodnevnom radu i interpretaciju rezultata. Vlaknasti domen adiponektina sličan je kolagenu, a na njega se dalje nadovezuje i C-terminalni kraj, a koji predstavlja globularni domen (*gAcrp*). Interakcijom vlaknastog segmenta se monomeri ADN organizuju u stabilne oligomere ADN. Kompleks tri monomera, formira izoformu adiponektina niske molekulske mase (*low molecular weight, LMW*). Međusobnim povezivanjem dva molekula niske molekulske mase disulfidnim vezama

nastaju izoforme adiponektina srednje molekulske mase (*middle molecular weight, MMW*) [42,44]. Daljim uvezivanjem ovih molekula nastaju i izoforme adiponektina visoke molekulske mase (*high molecular weight, HMW*) [44]. Većinu adiponektina proizvodi belo masno tkivo, a u manjim količinama smeđe masno tkivo. Prisustvo adiponektina je detektovano i u drugim tkivima, ali u mnogo manjoj koncentraciji: cerebrospinalnoj tečnosti, kardiomiocitima, skeletnoj muskulaturi, hepatocitima i kosnoj srži. Različite izoforme adiponektina imaju različite biološke efekte pri čemu je adiponektin visoke molekulske mase, HMW, najaktivniji i ima najveću serumsku koncentraciju [42,43]. Razumevanje načina na koji različite izoforme adiponektina utiču na različita tkiva je zapravo od suštinskog značaja za razumevanje širokospektralnog delovanja adiponektina u telu [43,44].

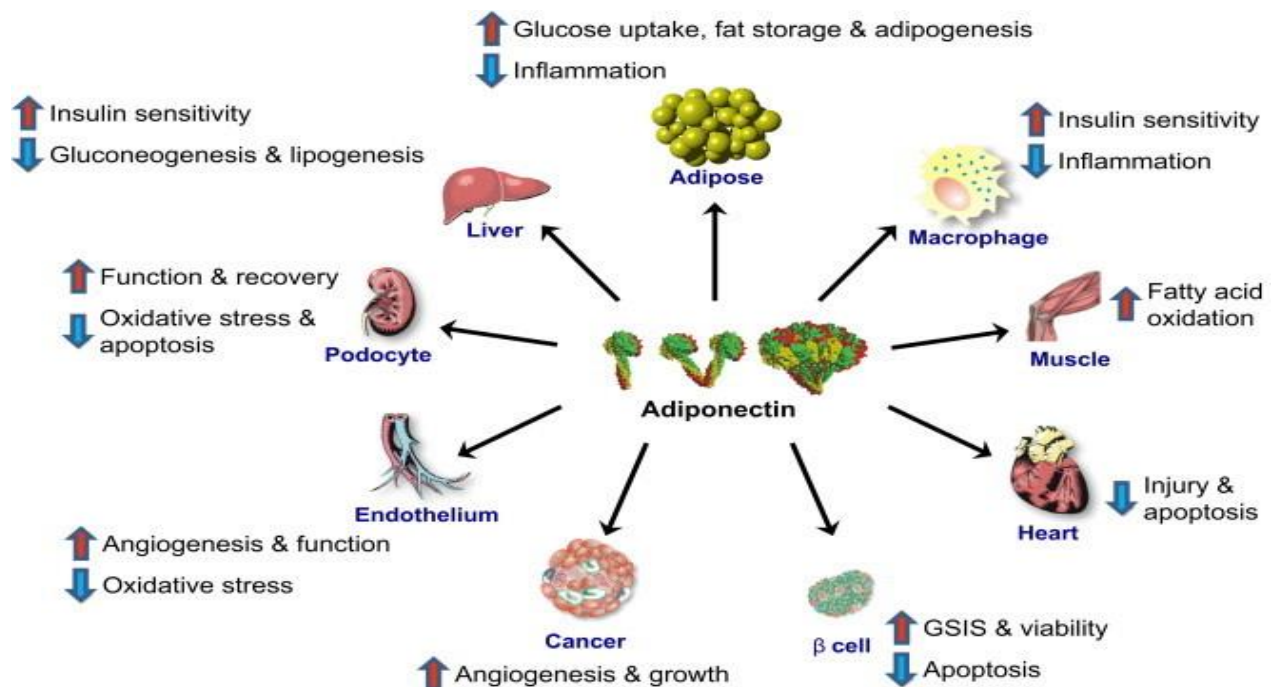
Slika4. Prikaz građe adiponektina (preuzeto uz dopust izdavača) [43]



Adiponektin svoje dejstvo ostvaruje aktivacijom različitih signalnih puteva vezujući se za jedan od ciljnih receptora *AdipoR1*, *AdipoR2* i *T-cadherin* [44]. *AdipoR1* je visokoekspimiran u skeletnoj muskulaturi, gde utiče na aktivnost adenozinmonofosfat (*AMP*) protein kinaze (*AMPK*) i suprimira ekspresiju gena koji regulišu procese glikoneogeneze i lipogeneze. Za *AdipoR1* se vezuju globularni domeni različitih izoformi adiponektina (*gAcrp*) ali i longitudinalni protein (*flAcrp*). *AdipoR2* je dominantno ekspimiran u hepatocitima gde

reguliše aktivaciju receptora aktivisanih proliferacijom peroksizoma alfa (*PPAR α* -*Peroxisome proliferator-activated receptor, eng.*) [44,46]. Time indukuje preuzimanje glukoze, oksidaciju masnih kiselina, smanjuje inflamaciju i oksidativni stres. Srednjeg je afiniteta vezivanja za sve izoforme adiponektina. *T-cadherin* je eksprimiran u endotelu i glatkomišićnim ćelijama sa visokim afinitetom vezivanja za izoforme adiponektina *MMW* i *HMW* [43,44]. Nakon vezivanja za specifične receptore, adiponektin aktivira efektorske signalne puteve i ostvaruje svoj specifičan metabolički učinak na nivou koštanog tkiva, skeletne, glatke i srčane muskulature, na nivou jetre, bubrega i moždanog tkiva kao što je to prikazano na slici 5 [46]. Takođe ostvaruje i svoj direktni i/ili indirektni uticaj na patogenezu maligne ćelije. Adiponektin ima ulogu i u hematopoezi i regulaciji imunološkog odgovora. Svoju ulogu u inflamaciji, adiponektin ostvaruje putem sve tri vrste receptora [45,46].

Slika 5. Šematski prikaz dejstva koje adiponektin ostvaruje nakon vezivanja za receptore i aktivacije specifičnih signalnih puteva (preuzeto uz dopust izdavača) [46].



Sobzirom da je adiponektin sekretorni produkt adipocita, njegov serumski nivo u velikoj meri zavisi od telesne mase. Paradoksalno, nivo cirkulišućeg ADN je u obrnutoj korelaciji sa telesnom masom, naročito sa akumulacijom visceralne masti, a mehanizam ovakvog odnosa

je i dalje ostao precizno nerazjašnjen. Brojne studije su objavile da se niskim serumskim nivoom adiponektina smatraju vrednosti manje od 4 μ g/ml, kao i da se takve vrednosti češće sreću u bolestima koje su povezane sa gojaznošću [47]. Na serumski nivo ADN imaju uticaja i pol ali i etnička pripadnost [48]. Imajući u vidu i široki spektar strukturnih formi cirkulišućeg ADN, monomere, trimere, heksamere, forme visoke molekulske mase (*HMW* adiponektin), precizna interpretacija referentnih vrednosti ADN je ipak značajno otežana. Vrednosti serumskog nivoa adiponektina su izmenjene u različitim bolestima i stanjima. Gojaznost i inzulinska rezistencija se karakterišu sniženim vrednostima adiponektina. Povišene vrednosti adiponektina se detektuju u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji (HBI), hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (HOBP), tipu1 dijabetesa i u gladovanju [46,47,49]. Ishemijska bolest srca, ateroskleroza, tip 2 dijabetesa i mnogi maligniteti su udruženi sa sniženim serumskim nivoom adiponektina [44,46,47]. Prema dosadašnjim istraživanjima, ustanovljeno je odstupanje serumskog adiponektina u odnosu na zdravu populaciju i kod hematoloških bolesnika. Vrednosti su snižene kod obolelih od akutne limfoblastne leukemije, akutne mijeloblastne leukemije, hronične limfocitne leukemije, hroničnih mijeloproliferativnih bolesti i multiplom mijelomu [50,51]. Utvrđeno je da su vrednosti serumskog ADN niže kod obolelih od monoklonske gamapatije neodređenog značaja (MGUS) koji progrediraju u mijelom, u odnosu na one koji ne progrediraju [52,53].

2.2. Funkcija adiponektina u različitim organima i organskim sistemima

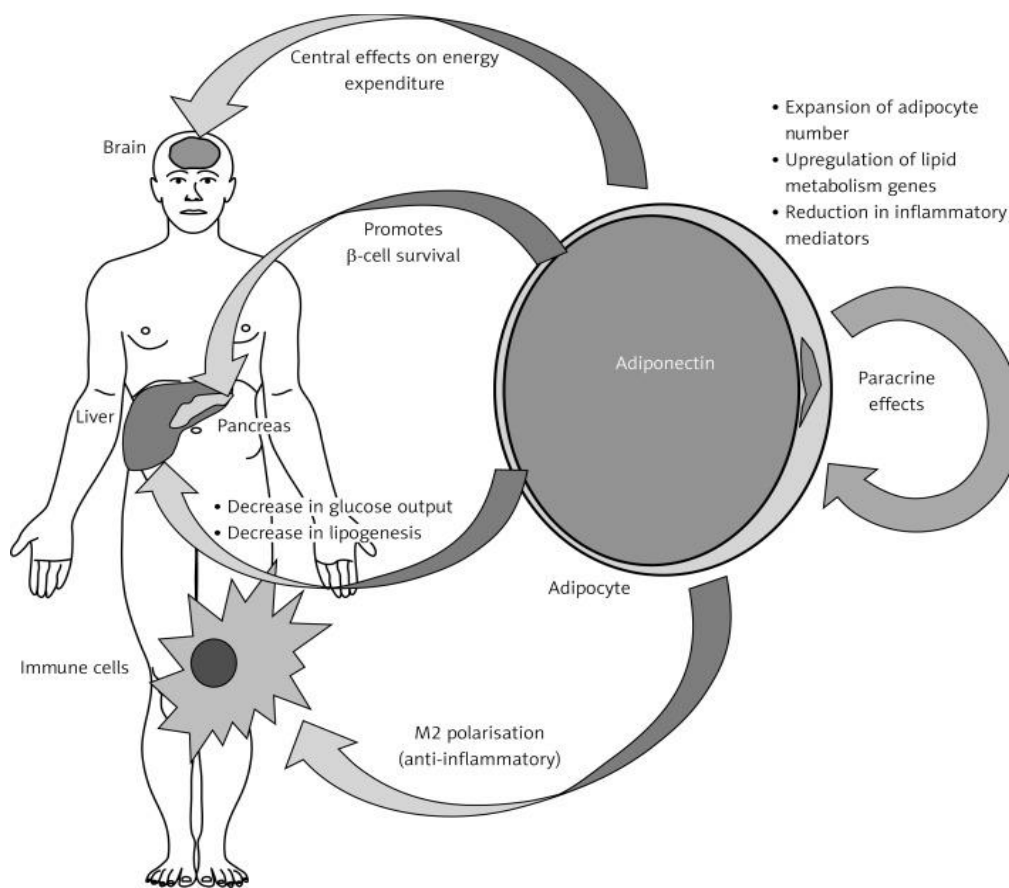
Kao što je već istaknuto, adiponektin ispoljava plejotropno dejstvo, promocijom inzulinske senzitivnosti, proapoptičkim dejstvom u tumorskim ćelijama, antioksidantnim i antiinflamatornim efektima, kao što je prikazano na slici 6 [54]. Ova dejstva adiponektina, mogu ostvarivati različite efekte u različitim organima.

Prema najnovijim istraživanjima, ustanovljeno je da ADN prolazi kroz hematoencefalnu barijeru i ostvaruje direktan uticaj i na moždane fukcije, kontrolišući energetske homeostazu, neurogenezu hipokampusa i sinaptičke aktivnosti [54,55]. Kontrolise telesnu masu, inaktivira glijalne ćelije i time dodatno doprinosi prevenciji inflamacije [56].

Adiponektin u jetri kontrolise preuzimanje glukoze i metabolizam lipida, smanjujući glukoneogenezu i pojačavajući glikogenolizu i oksidaciju masnih kiselina [57]. Svoje dejstvo ostvaruje u interakciji sa receptorima: *AdipoR1* i *AdipoR2*. Nakon vezivanja za *AdipoR1*,

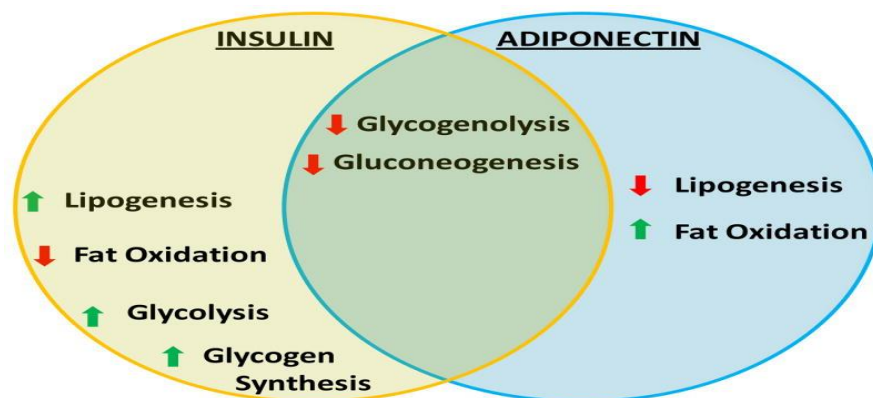
aktivira se *AMPK*, a nakon vezivanja za *AdipoR2* aktivira se *PPAR α* signalni put [58]. Aktivirana *AMPK* inhibira fosfoenolpiruvat karboksikinazu (*PEPCK*) i glukoza-6-fosfatazu (G6P) čime je blokirana transkripcija i redukcija glukoneogeneze. Inhibicijom acetil-Co-A-karboksilaze (*ACC*), *AMPK* promovira oksidaciju lipida i inhibira sintezu triglicerida. Stimulaciju oksidacije slobodnih masnih kiselina, adiponektin ostvaruje preko *AdipoR2* i efekata aktiviranog *PPAR α* signalnog puta [54,59].

Slika 6. Sistemske efekte adiponektina na inzulinsku senzitivnost i periferna tkiva (preuzeto uz dopust izdavača) [54].



Adiponektin i inzulin ostvaruju brojne metaboličke efekte na nivou jetre. Naime, inzulin stimuliše lipogenezu, glikolizu i sintezu glikogena, dok adiponektin stimuliše oksidaciju slobodnih masnih kiselina [58].

Slika 7. Prikaz delovanja inzulina i adiponektina u jetri (preuzeto uz dopust izdavača) [59].



Zajednički efekat, inzulin i adiponektin, ostvaruju inhibicijom glikogenolize i glukoneogeneze, kao što je i prikazano na slici 7.

U skeletnoj muskulaturi, adiponektin ostvaruje svoje dejstvo vezujući se za *AdipoR1* i aktivacijom *AMPK* signalnog puta [59]. Tom prilikom, povećava inzulinsku senzitivnost i stimuliše oksidaciju masnih kiselina i preuzimanje glukoze u skeletnoj muskulaturi.

U bubrezima se adiponektin vezuje za receptore *AdipoR1* i *AdipoR2*, prevenirajući u konačnom efektu albuminuriju [60]. Antioksidantno dejstvo realizuje aktivacijom kaskade *AMPK* signalnog puta, smanjujući inflamaciju na nivou bubrega [54,60].

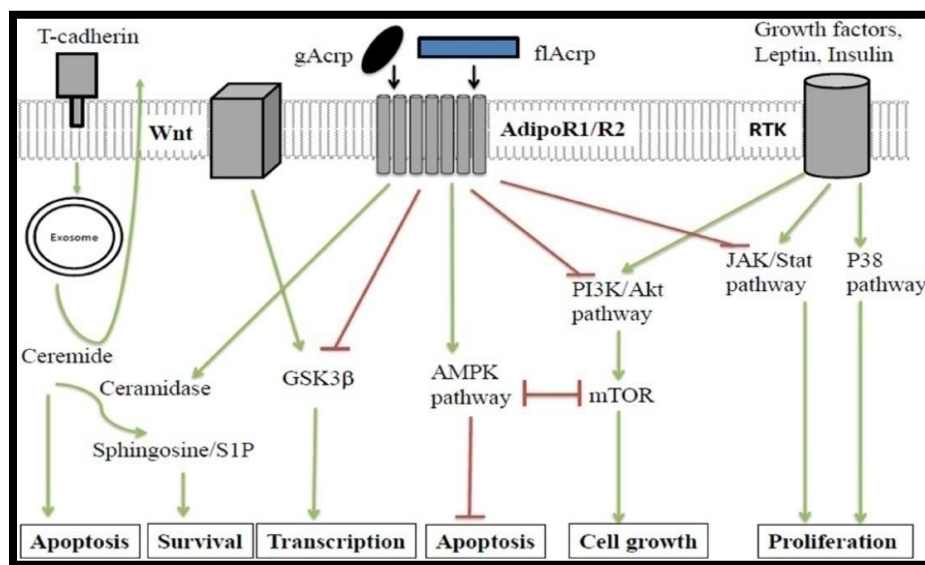
U koštanoj srži, adiponektinski receptori su ekspimirani u većini populacija stromalnih ćelija ostvarujući svoj uticaj na funkciju hematopoetskih matičnih ćelija: inhibitornim dejstvom na rast mijelomonocitnih progenitora i na funkciju zrelih makrofaga. Efekat dejstva adiponektina na limfoidne ćelije nije jasno i precizno definisan [61].

2.3. Adiponektin i biologija malignog procesa-direktno dejstvo

U razvoju maligniteta, adiponektin može da deluje direktnim ili indirektnim putem. Direktnim vezivanjem za *AdipoR1/R2* ali i za *T-cadherin*, kao što je prikazano na slici 8, adiponektin stimuliše signalne puteve koji utiču na biologiju maligne ćelije [62]. Jedino razumevanjem ovih puteva možemo rasvetliti brojne metaboličke i imunološke efekte adiponektina. Većinu svojih efektorskih dejstava, adiponektin ostvaruje direktnim vezivanjem za *AdipoR1/R2* uz sledstvenu aktivaciju *AMPK*. Ovaj signalni put može da deluje kao supresor rasta tumora modulacijom inflamacije, indukujući apoptozu, zaustavljanjem ćelijskog

ciklusa i sprečavanjem metaboličkih promena koje prate karcinogenezu [62,63]. Naime, povećava se osetljivost na inzulin, stimuliše preuzimanje glukoze i oksidacija masnih kiselina u skeletnoj muskulaturi i inhibiše proces glukoneogeneze u jetri [59,62]. Aktivacija *AMPK* inhibira i *mTOR* (*mammalian target of rapamycin, eng*), čime se intenzivira i tumor supresorski efekat, imajući u vidu da *mTOR* ima centralnu ulogu u regulaciji rasta, autofagiji i opstanku malignih ćelija [60,63]. Hipoksija, nedostatak hranljivih materija i narušena oksidoreduktivna ravnoteža, preko jetrene kinaze B (*LKB1-liver kinase B1, eng.*) stimuliše aktivaciju *AMPK* sa njenim posledničnim efektima. Stečene mutacije *LKB1* mogu biti značajan doprinosi faktor u karcinogenezi. Poremećaj *AdipoR1* može da smanji aktivaciju *AMPK* pogoršava inzulinska rezistencija čime se povećava sinteza glukoze. Poremećaj *Adipo R2* smanjuje *PPARα* signalizaciju i uzrokuje inzulinsku rezistenciju [41,42,64].

Slika8. Direktno dejstvo adiponektina–prikaz antitumorskih efekata adiponektinom stimulisanih signalnih puteva (preuzeto uz dopust izdavača)[42].



Adiponektin, nakon vezivanja za *AdipoR1/R2* može da direktno ili indirektno blokira *PI3K/Akt* (*PI3-kinases/protein kinase B, eng.*) signalni put, koji promoviše rast, razvoj i proliferaciju tumorske ćelije i ima centralnu ulogu u razvoju gastrointestinalnih maligniteta, naročito udruženih sa gojaznošću [42]. Adiponektin je u interakciji i sa brojnim drugim signalnim putevima koji uzimaju aktivnog učešća u karcinogenezi: *MAPK* (mitogen activated

protein kinase,eng), *JAK/Stat* (*Janus kinases/ signal transducer and activator of transcription proteins,eng*), *GSK3 β* (*glycogen synthase kinase-3 beta,eng*) i brojni drugi[42,65].

Ustanovljeno je i da je intracelularna akumulacija ceramida povezana sa razvojem inzulinske rezistencije i endotelne disfunkcije. Nedavna istraživanja su pokazala da adiponektin podstiče katabolizam ceramida na dva načina: vezivanjem za *T-cadherin* i stvaranjem endozoma ili vezivanjem za *AdipoR1/R2* i sledstvenom aktivacijom ceraminidaze. Smanjenjem ćelijske koncentracije ceramida, povećava se inzulinska senzitivnost i prevenira oštećenje endotela što u konačnom ishodu ima protektivni efekat u odnosu na tumorogenezu [42 ,66]. Prilikom procene ukupnog efekta ADN, veoma je važno uzeti u obzir period u kome su *AdipoR1/R2* i/ili *T-cadherin* prekomerno ekspimirani u malignom procesu, serumsku koncentraciju adiponektina, kao i vrstu izoforme koja cirkuliše [42]. Generalno, dok su serumski nivoi adiponektina u negativnoj korelaciji sa rizikom od maligniteta, povećana ekspresija adiponektivskih receptora pozitivno korelira sa tumorskom progresijom. Veoma su važna i neophodna dalja istraživanja koja proučavaju promene adiponektivskih receptora a koje se dešavaju tokom tumorogeneze, jer od njih zavise i pravi biološki efekti adiponektina [42,67,68].

2.4 Adiponektin i biologija malignog procesa-indirektno dejstvo

Indirektno dejstvo, ADN ostvaruje regulisanjem inflamatornog odgovora, uticajem na angiogenezu malignog tkiva i modulacijom inzulinske osetljivosti [42]. Antiinflamatorna svojstva adiponektin ispoljava kroz efekte na urođeni i stečeni imunitet:

- ✓ Stimuliše sekreciju antiinflamatornih citokina *IL-10*, *IL-1RA*, *IL-4*, a suprimira sekreciju proinflamatornih citokina *IL-1 β* , *TNF α* , *IL-6* od strane monocita, makrofaga i dendritičnih ćelija.
- ✓ Na nivou endotelne ćelije inhibira apoptozu, suprimira sekreciju proinflamatornih citokina *TNF α* , *IL-6*, *IL-8*.
- ✓ Inhibira antigen specifičnu T ćelijsku proliferaciju kao i sekreciju proinflamatornih citokina *IL-1 β* , *IL-2*, *IL-8*, *TNF α* , *INF γ* od strane T limfocita.
- ✓ Indukuje T-ćelijsku apoptozu i inhibira B-ćelijsku limfopoezu [42,69].

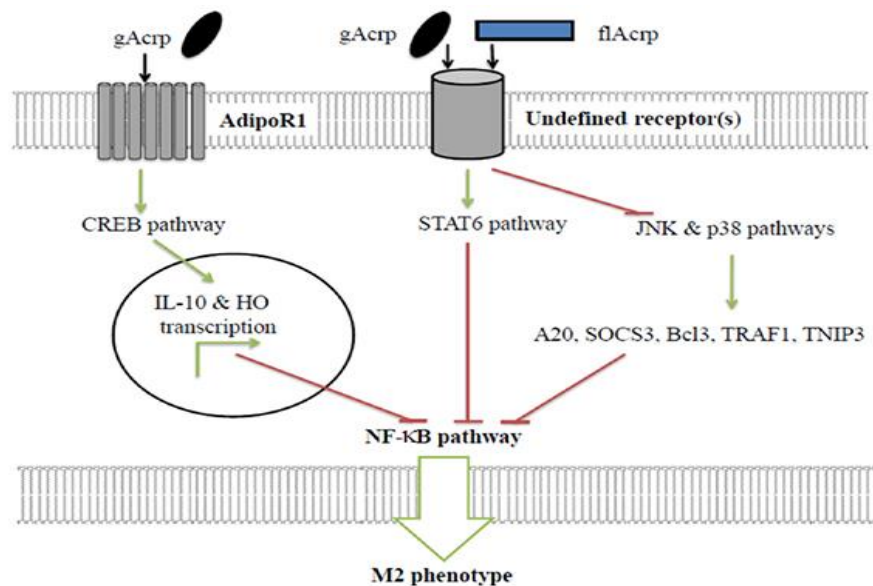
Glavni nosilac antiinflamatornih citokinskih efekata adiponektina je IL-10. Pojačana transkripcija *IL-10* se ostvaruje adiponektinskom stimulacijom nekoliko različitih signalnih puteva [68]. Jedan od efekata izlaganja globularnoj formi adiponektina, *gAcrp*, je aktivacija *AMPK* i *ERK1/2* (*Extracellular Signal-Regulated Kinase1/2, eng.*), a potom *CREB* (*c-AMP Response Element-Binding Protein,eng*) transkriptomnim faktorom stimulirana sekrecija *IL-10* [69]. Isti efekat se postiže i prilikom vezivanja *flAcrp* za *AdipoR1* uz aktivaciju *AMPK* i *MAPKp38* (*p38 Mitogen-Activated Protein Kinase, eng*) signalnih puteva. Adiponektin globularne forme, *gAcrp*, je bolji stimulator sekrecije *IL-10* od *flAcrp* [68,72]. U daljem sledu događaja, *IL-10* aktivira *STAT3/SOCS3* (*Signal Transducers and Activators of Transcription 3 / Suppressors of Cytokine Signalling, eng.*) signalni put što u konačnom, inhibira *NF-κB* (*Nuclear factor-κB, eng.*) signalni put [69,70,72]. Prema do sada sprovedenim istraživanjima, *NF-κB* doprinosi rastu i razvoju maligniteta na više načina:

- ✓ Proinflamatornim dejstvom, moduliše imuni odgovor (*TNFα, IL-1,IL-6,IL-8*) sa antiapoptičkim i proliferativnim efektom na malignu ćeliju, mobilise leukocite što u uslovima hronične inflamacije dovodi do kontinuiranog oslobađanja slobodnih kiseoničnih radikala koji oštećuju DNK i dovode do stečenih mutacija.

- ✓ Stimuliše angiogenezu, regulacijom vaskularnog endotelnog faktora rasta *VEGF* (*vascular endothelial growth factor,eng*) i njegovih receptora.

- ✓ Posredstvom *IL-10*, ADN ima sposobnost polarizacije makrofaga u pravcu antiinflamatornog M2 fenotipa ("alternativni tip" makrofaga koji dominantno ostvaruje antiinflamatorno dejstvo i suprotstavlja se procesu hronične inflamacije), kao što je to prikazano na slici 9 [42,71].

Slika 9. Efekti indirektnog dejstva adiponektina (preuzeto uz dopust izdavača) [42]



Iako brojne studije govore u prilog antiinflamatornom dejstvu adiponektina koje se realizuje supresijom sekrecije proinflamatornih citokina ($TNF\alpha$, $IL-1$, $IL-6$), ima istraživanja koje govore i o suprotnim učincima adiponektina [42,72]. Ovo komplikuje sliku adiponektina kao antiinflamatornog citokina, ali s druge strane, dobro ilustruje složenu problematiku homeostatskih mehanizama koji se angažuju. Tumačenje i procena uloge adiponektina na ćelijama imunog sistema je dodatno otežana i komplikovana jer se ekspresija *AdipoR1/R2* razlikuje zavisno od vrste ćelije i faze njene diferencijacije. Isto tako, postojanje različitih izoformi adiponektina koji svoje efekte ispoljavaju aktivacijom različitih signalnih puteva dodatno otežava određivanje precizne uloge adiponektina [71].

2.5 Inzulinska rezistencija

Inzulinska rezistencija se definiše kao nemogućnost aktuelne količine egzogenog ili endogenog inzulina da obezbedi preuzimanje glukoze u periferna tkiva kod pojedinca u odnosu na zdravu populaciju. Posledica navedenog je povišen nivo inzulina-hiperinzulinemija u serumu, kao i smanjen broj inzulinskih receptora na perifernim tkivima ili poremećaji postreceptoskih puteva [73]. Prema dosadašnjim istraživanjima, uočena je povezanost između inzulinske rezistencije i razvoja malignog procesa. Precizni mehanizmi ove povezanosti nisu u

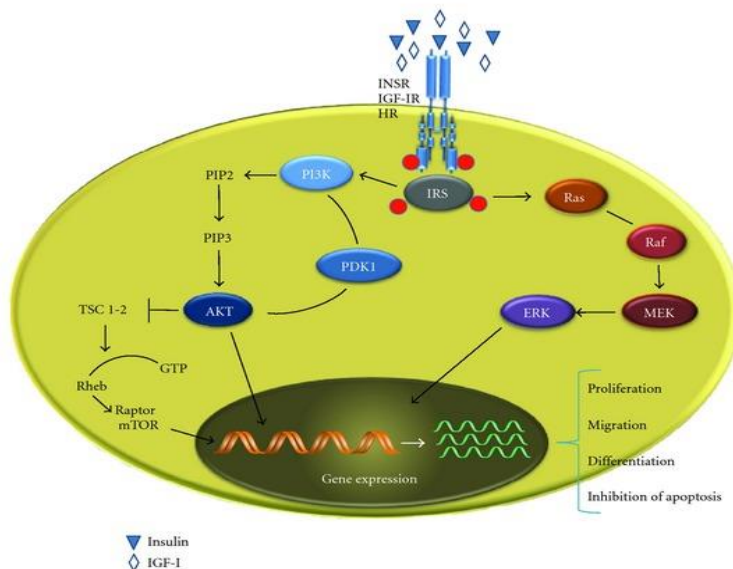
potpunosti rasvetljeni. Najverovatnije da hiperinzulinemija i porast bioraspoloživosti inzulinskog faktora rasta 1 (*IGF-1 -insulin-like growth factor I, eng.*) imaju ulogu u inicijaciji i progresiji maligniteta [74].

U inzulinskoj rezistenciji je :

- ✓ povećana proizvodnja slobodnih kiseoničnih radikala, koji mogu dovesti do oštećenja DNK i razvoja stečenih mutacija, što pogoduje karcinogenezi;
- ✓ prisutna hronična hiperinzulinemija koja može dovesti do abnormalne stimulacije brojnih ćelijskih signalnih puteva-kaskada čime se ostvaruje direktan uticaj na ćelijski metabolizam i/ili pojačava ćelijska proliferacija zavisna od inzulinskih faktora rasta [73].

Hiperinzulinemija na nivou jetre stimuliše sintezu *IGF-1* i smanjuje proizvodnju vezujućih proteina za inzulinske faktore rasta *IGFBP1* i *IGFBP2* (insulin-like growth factor binding proteins 1 and 2, *eng.*). Iako inzulin može i sam u direktnom dejstvu da indukuje rast tumora, većina njegovih promitogenih i antiapoptotičkih svojstava se ostvaruje posredstvom *IGF-1*, kao što je prikazano na slici 10 [74]. Najpre inzulin reaguje sa inzulinskim receptorom (*INSR*). U pitanju je integralni membranski protein koji ima intrinzičku enzimsku aktivnost . Za isti receptor se mogu vezati i *IGF-1* i *IGF-2*. *INSR* ima centralnu ulogu u kreiranju biološkog odgovora ćelije na inzulin, kao što je i prikazano na slici 9. U slučaju hiperekspresije *INSR*-a, menja se i biološki odgovor ćelije na inzulin, po tipu izmenjene proliferacije, migracije, diferencijacije, što uz inhibiciju apoptoze može pogodovati neoplastičnoj transformaciji ćelije [74].

Slika10. Prikaz efekta stimulacije *INSR*-a i pokretanje kaskade signalnih puteva koji su u osnovi biološkog odgovora ćelije na inzulin (preuzeto uz dopust izdavača) [74].



Iako je nesporna doprinosna uloga inzulinske rezistencije u razvoju i progresiji maligniteta, nisu još detaljno i precizno shvaćeni mehanizmi kojima se to i ostvaruje. Razumevanjem tih mehanizama se otvaraju mogućnosti primene novih dijagnostičkih i terapijskih strategija koje u osnovi imaju smanjenje hronične hiperinzulinemije i inzulinske rezistencije u cilju prevencije maligniteta ali i poboljšanja toka i unapređenja terapijskog odgovora i ishoda lečenja maligne bolesti [75].

2.6. Efekat endokrine aktivnosti masnog tkiva na metabolički milje malignih ćelija

Masno tkivo je kompleksni metabolički i endokrini organ, a ne samo pasivni energetski depo. Izgrađeno je od adipocita, nervnog tkiva, vezivnog tkivnog matriksa, krvnih sudova. Ono eksprimira i luči veliki broj hormona, citokina, faktora rasta i vazoaktivnih faktora, odnosno biološki aktivnih produkata koji svojim lokalnim (autokrinim i parakrinim) i sistemskim dejstvom imaju ulogu u regulaciji homeostaze energije, reprodukcije, inzulinske senzitivnosti i utiču na imunološki odgovor, kao i na hematološku, endotelnu, angiogenetsku,

vaskularnu i neuroendokrinu ulogu u organizmu [76]. Razlikujemo belo masno tkivo, smeđe masno tkivo, a poslednjih godina je identifikovano i bež masno tkivo. Biološka funkcija belog masnog tkiva je skladištenje energije i sekrecija adiponektina. Smeđe masno tkivo je glavni nosilac termoregulacije putem adaptivne termogeneze dok u mnogo manjoj meri obavlja skladištenje energije i sekreciju adiponektina. Bež masno tkivo je većinom odgovorno za termogenezu. Oko 50% ćelijskog sastava belog masnog tkiva čine adipociti, a ostatak su stromalne vaskularne ćelije: preadipociti, fibroblasti, glatkomišićne, endotelne ćelije, neutrofili, T i B limfociti, mastociti, dendritične ćelije, kao i CD14+ i CD31+ makrofagi [77]. U fiziološkim uslovima, makrofagi čine oko 10% stromovaskularne frakcije. U odnosu na površinska obeležja, kao i sekretorni profil razlikuju se dva tipa makrofaga [78]. M1 predstavlja „klasični“ tip makrofaga koji ima važnu ulogu u odbrani od bakterijskih i virusnih infekcija i aktivira se pod uticajem *IFN γ* i polisaharida. Njihova aktivacija dovodi do stvaranja proinflamatornih citokina (*TNF α* , *IL-1 β* , *IL-6*), slobodnih kiseoničnih radikala i insulinske rezistencije [76]. Suprotno tome, M2 „alternativni“ tip makrofaga, ima dominantno antiinflamatorno dejstvo i učestvuje u remodelaciji tkiva. Ovaj tip, M2, je preovladavajući rezident zdravog masnog tkiva. U uslovima hipertrofije i hiperplazije adipocita unutar masnog tkiva je intenzivirana migracija a samim tim i procentualno učešće makrofaga M1 tipa koji produkuju proinflamatorne citokine što uz smanjenje antiinflamatornih signala iz M2 makrofaga, promoviše disfunkciju i oštećenje masnog tkiva. Disfunkcionalno masno tkivo menja profil sekrecije adipokina i to, unajvećoj meri, smanjenom sekrecijom adiponektina [76]. Hipoadiponektinemija dalje dorinosi razvoju i napredovanju inzulinske rezistencije u jetri i skeletnoj muskulaturi i stvara osnov i za razvoj tipa 2 dijabetesa [77,78].

Metaboličke promene koje nastaju usled prekomerne telesne mase sa uvećanjem masnog tkiva, što precipitira razvoj inzulinske rezistencije i hronične inflamacije, dovode do narušavanja ravnoteže hormona i/ili faktora rasta, koji utiču na proliferaciju i diferencijaciju ćelija. Hronična inflamacija masnog tkiva i disfunkcija imunog odgovora imaju važnu ulogu u razvoju maligne bolesti. Do sada je ustanovljeno da masno tkivo luči adipocitokine koji direktno ili indirektno promotivno deluju na razvoj i progresiju maligniteta, međutim i dalje je nejasno da li adipocitokini i pod kojim okolnostima mogu biti inicijatori maligniteta [78].

2.7. Metabolizam masnog tkiva u koštanoj srži

Masno tkivo koštane srži čini oko 10% ukupne masne mase u ljudskom telu i služi kao energetski rezervoar a funkcioniše i kao endokrini organ i aktivno luči: citokine, adipokine, masne kiseline [79]. Među njima, adiponektin je vodeći posrednik u uzajamnom dejstvu masne mase, skeletne muskulature, koštanog tkiva i koštane srži. Ustanovljeno je, da je potencijal sekrecije adiponektina od strane masnog tkiva koštane srži daleko veći u odnosu na telesno belo masno tkivo [84]. Prema dosadašnjim istraživanjima, ustanovljeno je da postoji negativna korelacija između serumskog adiponektina i koštane gustine. Receptori *AdipoR1* i *AdipoR2* su eksprimirani u primarnim osteoblastima i makrofagima koštane srži a stimulišu i diferencijaciju osteoklasta [80]. Utvrđeno je da u gladovanju dolazi do uvećanja masne mase koštane srži, što je praćeno porastom ekspresije, sekrecije i serumске koncentracije adiponektina. Kod obolelih od malignih bolesti, tokom hemioterapije i radioterapije je uočeno povećanje masnog tkiva koštane srži što je praćeno porastom serumskog adiponektina [81].

U koštanoj srži se nalaze dve vrste matičnih ćelija: pluripotentna mezenhimna matična ćelija i pluripotentna matična ćelija hematopoeze. Starenje, hemioterapija, radioterapija dovode do poremećaja diferencijacije hematopoezne i mezenhimalne matične ćelije [82]. Kratkotrajno lečenje niskodoznim citostatskim terapijskim režimima izaziva tranzitorni poremećaj mikrookoline koštane srži. Međutim, dugotrajna, ponavljajuća primena visokodoznih hemioterapijskih režima iscrpljuje koštanu srž, kao i njenu mogućnost regeneracije, a nastaju i ireverzibilni poremećaji homeostaze ćelijskih populacija [83].

Takve promene u koštanoj srži su obično udružene sa umnožavanjem masnog tkiva i gubitkom koštane mase. Adipociti u takvoj situaciji ostvaruju negativan efekat na hematopoezu svojim uticajem na ćelijski ciklus progenitornih hematopoetskih ćelija [84].

2.8. Step en uhranjenosti i telesna kompozicija

Gojaznost je definisana kao uvećanje masne mase u ukupnoj telesnoj masi u meri koja dovodi do narušavanja zdravlja i razvoja komplikacija, a nastaje kao posledica disbalansa između energetskog unosa i energetske potrošnje. Udružena je sa brojnim hroničnim bolestima, i sa 20% svih maligniteta. Gojaznost precipitira metaboličke promene vezane za

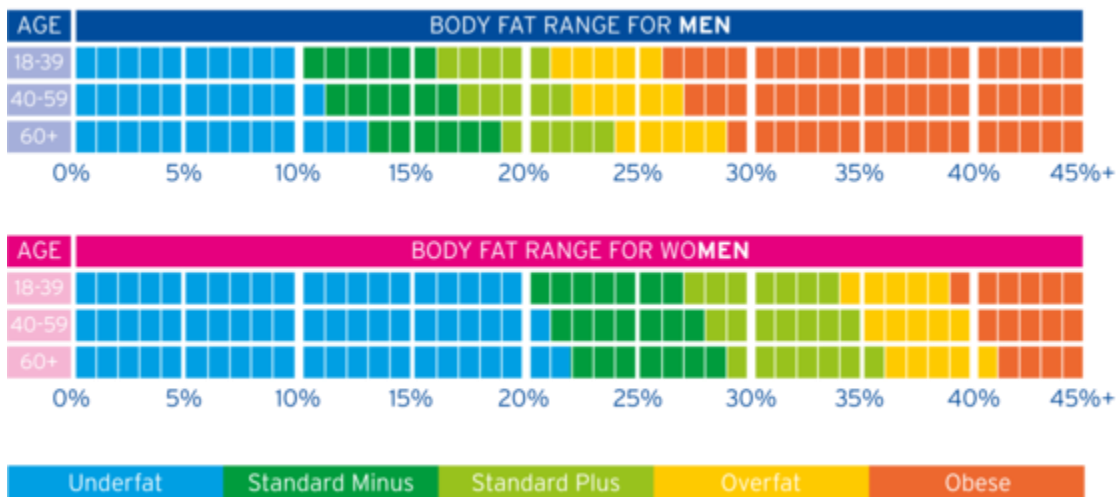
razvoj masnog tkiva, kao što su insulinska rezistencija i hronična inflamacija, a značajanje i doprinosni faktor tumorogeneze [85].

Mora se uvek imati na umu da prekomerna telesna masa ne znači nužno i višak telesne masti. Telesna masa se sastoji od više faktora uključujući: telesne masti, mišićno, koštano tkivo i sadržaj vode. U skladu sa tim je aktuelan i pojam telesne kompozicije, zasnovan na činjenici da procenat masnog tkiva u populaciji normalno uhranjenih, može da varira zavisno od pola, godina starosti i etničke pripadnosti [86,87]. Porast masne mase obično dovodi do porasta ukupne telesne mase, ali to ne mora uvek da bude tako. Nekada se dešava, da je u sklopu normalne telesne mase, udeo masne mase veći od referentnih vrednosti uslovljenih polom i etničkom pripadnošću osobe [88]. Uvećani procenat masne mase u telesnoj kompoziciji normalno uhranjene osobe uslovljava i razvoj komplikacija gojaznosti. Ovaj pojavni fenomen je označen kao sarkopenična gojaznost. Najčešće se javlja u starijoj životnoj dobi, sobzirom na to da je karakteriše pad mišićne i porast masne mase, pri čemu ukupna telesna masa ne mora značajnije da se menja [89]. U skladu sa definicijom gojaznosti, pojava komplikacija je u vezi sa masnom, a ne sa ukupnom telesnom masom. Samim tim je pored merenja telesne mase i telesne visine, neophodna i analiza telesne kompozicije, odnosno određivanje udela masne mase u ukupnoj telesnoj masi. Za analizu telesne kompozicije se koristi metoda bioelektrične impedance, a koja se zasniva na merenju otpora tkiva prolasku naizmjenične struje [90]. Udeo masne mase u ukupnoj telesnoj masi se može određivati i primenom gotovih kalkulatora procenta telesne masti (FAT% - *Body fat calculator, eng*), koji kalkuliše pol, starost ispitanika, telesnu masu (kg), telesnu visinu (cm), obim vrata, struka i kukova (cm)[91]. Postoji mogućnost i aritmetičkog izračunavanja vrednosti FAT%, odnosno BFP (*Body fat percentage, eng*), prema datim formilama:

- ✓ Za muškarce: $BFP = 1.20 \times BMI + 0.23 \times \text{godine starosti} - 16.2$
- ✓ Za žene: $BFP = 1.20 \times BMI + 0.23 \times \text{godine starosti} - 5.4$ [90].

Distribucija vrednosti masne mase u ukupnoj telesnoj masi u odnosu na pol i godine starosti je prikazana u tabeli 16, prema TANITA protokolu za evropsku populaciju [92]. TANITA je japanska kompanija koja je prva u svetu uvela analizator telesne masti i razvijala tehnologiju bioelektrične impedance u cilju procene indeksa sarkopenije, merenja kvaliteta mišića i određivanja metaboličke starosti [92].

Tabela 16. Raspodela udela masne mase u ukupnoj telesnoj masi u odnosu na pol i godine starosti, prema TANITA protokolu za evropsku populaciju.[92].



II Ciljevi istraživanja

- ✓ Ustanoviti promene vrednosti inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina u vreme postavljanja dijagnoze i nakon sprovedene indukciono hemioterapije kod bolesnika sa B-ćelijskim nehoćkinskim limfomima.

- ✓ Ustanoviti promene vrednosti inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina u vreme postavljanja dijagnoze i nakon sprovedene indukciono hemioterapije kod bolesnika sa multiplim mijelomom.

- ✓ Utvrditi da li su inicijalno izmerene vrednosti inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina kod bolesnika sa B-ćelijskim nehoćkinskim limfomom i multiplim mijelomom u korelaciji sa kliničkim stadijumom bolesti i skorom testiranog prognoznog modela.

- ✓ Utvrditi da li postoji povezanost postignutog terapijskog odgovora kod bolesnika sa B-ćelijskim nehoćkinskim limfomom i multiplim mijelomom sa vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina nakon sprovedene indukciono hemioterapije.

- ✓ Utvrditi da li su indeks telesne mase i antropometrijski parametri (telesna visina, telesna masa, obim struka, obim kukova, procenat masne mase u ukupnoj telesnoj masi) kod bolesnika sa B-ćelijskim nehoćkinskim limfomom i multiplim mijelomom u korelaciji sa skorom testiranog prognoznog modela i postignutim terapijskim odgovorom.

III Hipoteze istraživanja

- ✓ Postoji statistički značajno smanjenje u vrednostima inzulinske rezistencije i povećanje nivoa serumskog adiponektina nakon sprovedene indukciono hemioterapije u odnosu na vrednosti izmerene u vreme postavljanja dijagnoze kod bolesnika sa B-ćelijskim nehoćkinskim limfomima.
- ✓ Postoji statistički značajno smanjenje u vrednostima inzulinske rezistencije i povećanje nivoa serumskog adiponektina nakon sprovedene indukciono hemioterapije u odnosu na vrednosti izmerene u vreme postavljanja dijagnoze kod bolesnika sa multiplim mijelomom.
- ✓ Postoji statistički značajna korelacija inicijalne vrednosti inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina sa kliničkim stadijumom bolesti i skorom testiranog prognoznog modela kod bolesnika sa B-ćelijskim nehoćkinskim limfomom i multiplim mijelomom.
- ✓ Postoji statistički značajna korelacija postignutog terapijskog odgovora kod bolesnika sa B-ćelijskim nehoćkinskim limfomom i multiplim mijelomom sa vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina nakon sprovedene indukciono hemioterapije.
- ✓ Postoji statistički značajna korelacija između skora testiranog prognoznog modela i postignutog terapijskog odgovora sa indeksom telesne mase i antropometrijskim parametrima (visina, telesna masa, obim struka, obim kukova, procenat masne mase u ukupnoj telesnoj masi) kod bolesnika sa B-ćelijskim nehoćkinskim limfomom i multiplim mijelomom.

IV Materijali i metode

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija u koju su uključeni ispitanici sa novodijagnostikovanim difuznim B-krupnoćelijskim limfomom, DLBCL, folikularnim limfomom, FCL i multiplim mijelomom, MM, a koji su lečeni u Klinici za hematologiju i Hematološkoj dnevnoj bolnici, Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine u periodu od 2017. do 2021 godine.

Pre početka istraživanja, dobijena je saglasnost Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu. Ispitanici su nakon dobijenih informacija o planiranom istraživanju, svoju saglasnost za učešće, potvrdili svojeručnim potpisom formulara informisanog pristanka.

Po uključenju u istraživanje, ispitanicima su uzeti anamnestički podaci, klinički su pregledani a potom su sprovedene relevantne dijagnostičke procedure predviđene algoritmom Srpske limfomske grupe (SLG) [3] i Srpske mijelomskegrupe (SMG) [32], kako bi se odredio klinički stadijum bolesti, uradila kalkulacija važećih prognoznih skorova i kako bi se opredelili za terapijski modalitet. Ispitivane grupe bolesnika su analizirane u dva vremena, pre započinjanja lečenja i nakon nakon sprovedenog lečenja sa VI do VIII terapijskih ciklusa odnosno na takozvanoj drugoj reviziji bolesti koja se obavlja u periodu 3-6 nedelja po primljenoj terapiji. Da li će se druga revizija raditi nakon VI ili VIII terapijskog ciklusa zavisi od vrste limfoproliferativne bolesti, inicijalnog kliničkog stadijuma i prognostičkog profila bolesnika.

Tokom obrade prikupljenih podataka rađene su korelacije serumskog adiponektina, inzulinske rezistencije kao i antropometrijskih parametara (telesna masa, telesna visina, obim struka, obim kukova, kao i vrednosti indeksa telesne mase BMI i udela masne mase FAT% u ukupnoj telesnoj masi) pre i posle primenjene hemioterapije uz dodatne korelacije istih varijabli sa skorovima testiranih prognoznih modela za svaku grupu ispitanika, kliničkim stadijumom bolesti i sa ostvarenim terapijskim odgovorom.

Sobzirom na evidentan uticaj pridruženih bolesti na izbor terapije, tok, ishod lečenja i dužinu preživljavanja rađena je i analiza pridruženih bolesti. Najpre kao metod u selekciji uzorka u cilju eliminacije potencijalnih ispitanika pri verifikovanju isključujućeg kriterijuma. Po uključenju u istraživanje, kod ispitanika u svim grupama je rađena analiza pridruženih

bolesti koje su skorovane primenom komorbiditetnog indeksa (*Charlson comorbidity index*, CCI) [93]. Osim prognoznih modela karakterističnih za svaku grupu ispitanika pojedinačno, u analize je uključen i prognozni nutritivni indeks (*Prognostic nutritional index*, PNI) i neutrofilno-limfocitni indeks (*neutrophil-lymphocyte ratio*, NLR). PNI je analiziran, s obzirom da u kalkulaciji koristi elemente/pokazatelje nutritivnog i imunološkog statusa bolesnika [94]. NLR je analiziran kao jednostavan hematološki biomarker koji reflektuje imunološki odgovor na različite infektivne i neinfektivne stimuluse i na hroničnu inflamaciju, koja je u osnovi svih maligniteta [95]. Na kraju, rađena je i predikcija dužine preživljavanja i ostvarenog terapijskog odgovora metodom multivarijantne regresione analize.

1. Uzorak

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 85 ispitanika: 25 obolelih od difuznog B-krupnoćelijskog limfoma, 25 obolelih od folikularnog limfoma i 35 obolelih od multiplog mijeloma.

Kriterijumi za **uključenje** ispitanika u istraživanje:

- ✓ Novodijagnostikovani bolesnici sa B-ćelijskim nehoćkinskim limfomima (DLBCL i FL) koji do trenutka uključivanja u studiju nisu lečeni hemioterapijom.
- ✓ Novodijagnostikovani bolesnici sa multiplim mijelomom koji do trenutka uključivanja u studiju nisu lečeni hemioterapijom.

Kriterijumi za **isključenje** ispitanika:

- ✓ Ispitanici mlađi od 18 i stariji od 85 godina.
- ✓ Ispitanici koji su na terapiji lekovima koji menjaju produkciju i lučenje inzulina kao i inzulinsku senzitivnost (sulfonilureja, tiazolindijoni, SGLT-2 inhibitori, oralni hipoglikemici na bazi metformina, inzulinska terapija ili terapija GLP1-R agonistima).
- ✓ Ispitanici koji uzimaju hipolipidemičke koji menjaju inzulinsku senzitivnost ili produkciju adiponektina (statini, fibrati).
- ✓ Ispitanici sa dokazanim drugim malignim bolestima.

2.Kriterijumi za postavljanje dijagnoze B-limfoproliferativnih bolesti ispitivanih grupa

Dijagnoza DLBCL,FCL i MM je postavljena prema važećim kriterijumima iz aktuelnih vodiča.

Dijagnoza difuznog krupnoćelijskog B limfoma se postavlja morfološkom/patohistološkom i imunohistohemijskom obradom bioptiranog uvećanog limfnog čvora. Karakterističan imunohistohemijski profil ove bolesti je CD19+,CD20+,CD22+,CD79 α + i CD45+. Čelijsko poreklo bolesti se utvrđuje takođe imunohistohemijskom obradom tkiva i određuje se da li je u pitanju limfom porekla germinativnog centra GCB-tip, ili se radi o non-GCB tipu DLBCL limfoma [14,96].

Dijagnoza folikularnog limfoma se postavlja morfološkom/patohistološkom i imunohistohemijskom obradom bioptiranog uvećanog limfnog čvora. Karakterističan imunohistohemijski profil ove bolesti je CD19, CD20, CD79 α , BCL2 i CD10 uz određivanje histološkog gradusa bolesti 2, 3a ili 3b[97].

Dijagnoza multiplog mijeloma se postavlja morfološkom i imunohistohemijskom obradom bioptata kosne srži ili ekstramedularnog tumorskog tkiva sa detekcijom monoklonskih CD138+ plazmocita . Aktivnu formu bolesti označava infiltracija kosne srži sa više od 10% monoklonskih plazmocita uz prisustvo ili odsustvo paraproteina-M komponente u serumu i/ili urinu i prisustvo najmanje jednog "CRAB" kriterijuma:

- ✓ Ukupni nivo kalcijuma u serumu za 0,25mmol/l iznad gornje referentne vrednosti, odnosno >2,75mmol/l;
- ✓ Bubrežna slabost definisana kao klirens kreatinina <40ml/min ili serumski nivo kreatinina >177 μ mol/l;
- ✓ Anemija: serumski nivo hemoglobina <100g/l;
- ✓ Koštane lezije: jedna ili više osteolitičkih lezija identifikovanih rentgenom pljosnatih kostiju

Dijagnoza multiplog mijeloma se postavlja i u slučaju prisustva jednog ili više sledećih kriterijuma:

- ✓ Infiltracija koštane srži \geq 60% monokolonjskih CD138+ plazmocita;

- ✓ Odnos lakih lanaca $\kappa/\lambda \geq 100$, što je posledica povišene apsolutne vrednosti patološkog lakog lanca κ ili λ od najmanje 100mg/l;
- ✓ Više od jedne fokalne koštane lezije promera od najmanje 5mm identifikovane pregledom skeleta metodom nuklearno magnetne rezonance (NMR)[33, 98].

3. Uzorkovanje materijala

Ispitanicima obolelim od FCL i DLBCL je nakon uključenja u istraživanje, urađeno sledeće:

1. Anamneza i fizikalni pregled.
2. Antropometrijska merenja: merenje telesne mase u kilogramima uz pomoć telesne vage, merenje telesne visine u centimetrima uz pomoć antropometra, merenje obima struka na sredini rastojanja rebarnog luka i gornje kriste ilijake, merenje obima vrata i obima kukova u centimetrima uz pomoć elastičnog metra;
3. Određivanje indeksa telesne mase, BMI, i procentualnog udela masne mase u ukupnoj telesnoj masi FAT%;
4. Krvna slika: Broj leukocita (Lkci) i diferencijalna bela krvna slika, broj eritrocita (Erci), hemoglobin (Hgb), hematokrit (hct), eritrocitne korpuskularne konstante (MCV,MCH,MCHC);
5. Parametri aktivnosti osnovne bolesti i standardni inflamatorni parametri : brzina sedimentacije eritrocita (SE), serumska koncentracija laktatdehidrogenaze (LDH), C-reaktivni protein (CRP), beta2-mikroglobulin (β 2-M);
6. Procena inzulinske senzitivnosti: određivanje glikemije našte i postprandijalno, određivanje inzulinemije našte i postprandijalno i izračunavanje HOMA-IRIn i HOMA-IRIpp;
7. Kalkulacija prognoznih skorova karakterističnih za svaku grupu ispitanika (IPI, R-IPI, NCCN-IPI za DLBCL i FLIPI, FLIPI-2 i PRIMA-PI za FCL);
8. Serumsko koncentracija D vitamina;
9. Serumsko koncentracija adiponektina.

Ispitanicima obolelim od multiplog mijeloma je urađeno sledeće:

1. Anamneza i fizikalni pregled;
2. Antropometrijska merenja: merenje telesne mase u kilogramima uz pomoć telesne vage, merenje telesne visine u centimetrima uz pomoć antropometra, merenje obima struka na sredini rastojanja rebarnog luka i kriste ilijake, merenje obima vrata i obima kukova u centimetrima uz pomoć elastičnog metra;
3. Određivanje indeksa telesne mase BMI i procentualnog udela masne mase u ukupnoj telesnoj masi FAT%;
4. Krvna slika: Broj leukocita (Lkci) i diferencijalna bela krvna slika, broj eritrocita (Erci), hemoglobin (Hgb), hematokrit (hct), eritrocitne korpuskularne konstante (MCV, MCH, MCHC);
5. Parametri bubrežne funkcije: urea, kreatinin, klirens kreatinina u 24h urinu;
6. Parametri aktivnosti osnovne bolesti i standardni inflamatorni parametri: brzina sedimentacije eritrocita (SE), serumska koncentracija laktatdehidrogenaze (LDH), C-reaktivni protein (CRP), beta2mikroglobulin (β 2M), ukupni proteini, albumini, elektroforeza serumskih proteina (EFSP), serumska koncentracija imunoglobulina (IgA, IgM i IgG), serumska koncentracija slobodnih lakih lanaca κ i λ , imunofiksacija proteina u serumu i 24h urinu;
7. Procena inzulinske senzitivnosti: određivanje glikemije našte i postprandijalno, određivanje inzulinemije našte i postprandijalno i izračunavanje HOMA-IRIn i HOMA-IRIpp;
8. Kalkulacija prognostičkog skora ISS,
9. Serumska koncentracija D-vitamina;
10. Serumska koncentracija ADN

4. Procena opšteg stanja bolesnika

Prilikom fizikalnog pregleda, procenjuje se i opšte stanje bolesnika [99]. Tom prilikom se koristi ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group,eng*) skor, a kalkulacija se obavlja prema kriterijumima datim u tabeli 17.

Tabela17. Kalkulacija ECOG skor [98].

Bez simptoma, notrmalno obavlja svakodnevne aktivnosti	0
Ograničenja u napornim fizičkim aktivnostima	1
Vežan za postelju <50% tokom dana	2
Vežan za postelju >50% tokom dana	3
Stalno vežan za postelju	4

5. Kalkulacija pridruženih bolesti

Prilikom procene podobnosti ispitanika za uključenje u istraživanje je rađena i analiza pridruženih bolesti. Analizirani se uključujući i isključujući kriterijumi. Po definitivnom uključanju u ispraživanje, rađena je i kalkulacija pridruženih bolesti, samim tim što iste mogu uticati na izbor terapije ali i tok i ishod lečenja. Tom prilikom je korišćen Čarlsonov indeks komorbiditeta, CCI (*Charlson comorbidity index,eng.*). Naime ovaj indeks komorbiditeta ima visok prediktivni značaj, jer u odnosu sa kalkulisanе skale vrednovanja pridruženih bolesti sa visokom senzitivnošću predviđa i klinički ishod, odnosno procenjuje očekivano trajanje života u odnosu na godine starosti i pridružene bolesti [93, 99,100]. Korišćen je gotov kalkulator za CCI, citiran na www.mdcalc.com.

6. Procena terapijskog odgovora

Procena terapijskog odgovora, za grupe ispitanika obolelih od FL i DLBCL je vršena nakon uvida u rezultate laboratorijskih analiza i kontrolne radiološke dijagnostike a u skladu sa vodičem SLG i Lugano klasifikacijom[101]. Za radiološku procenu odgovora obolelih od DLBCL (FDG-avidni limfom) je rađena pozitronska emisiona tomografija PET-CT sken, a za obolele od FL (FDG-neavidni limfom) je rađena kompjuterizovana tomografija, CT. Odgovor je u ovoj grupi ispitanika ocenjivan kao kompletna remisija (CR- *complete remission, eng.*), parcijalna remisija PR (*partial remission, eng.*), stabilna bolest (SD-*stable disease, eng.*), progresija bolesti (PD- *progression, eng.*). Kompletna remisija podrazumeva da se kliničkim, radiolokim i dodatnim pregledimaviše ne registruje pristsvo bolesti. Parcijalna remisija odgovara smanjenju tumorske mase za više od 50% te da nema novonastalih tumorskih promena. U slučaju redukcije tumorske mase za manje od 50%, a bez novonastalih tumorskih promena, govorimo o stabilnoj bolesti. Progresija postojećih i/ili nastanak novih tumorskih promena odgovara progresiji bolesti.

Tabela18. Lugano klasifikacija procene terapijskog odgovora. [101,102]

Odgovor	18F-FDG metabolički odgovor	PET/CT	CT radiološki odgovor
CR	Skor 1, 2 ili 3 na D5PS bez pojave novih lezija, bez zahvatanja kostne srži		LDi LN/nodalne mase \leq 1.5cm, nema ekstrapodalnih lezija, regresija uvećanih organa na normalnu veličinu, bez pojave novih lezija, bez infiltracije kostne srži
PR	Skor 4 ili 5 na D5PS sa smanjenjem akumulacije radiofarmaka u odnosu na početne vrednosti, bez pojave novih lezija, rezidualna akumulacija u kostnoj srži manja od početnih vrednosti		\geq 50% smanjenje SPD, \geq 50% redukcije u veličini slezine u odnosu na početno uvećanje, bez pojave novih lezija
SD	Skor 4 ili 5 na D5PS uz nepromenjen nivo akumulacije radiofarmaka u odnosu na početnu vrednost, bez pojave novih lezija, infiltracija kostne srži bez promene		< 50% redukcije u SPD, bez pojave novih lezija
PD	Skor 4 ili 5 na D5PS uz povećanu akumulaciju radiofarmaka u odnosu na početnu vrednost. Pojava novih pozitivnih lezija ili ponovno zahvatanje LN ili kostne srži		\geq 50% porasta u PPD, porast u LDi ili SDi (0.5cm ako je LN \leq 2cm, 1cm ako je LN > 2cm); Progresivna splenomegalija (uvećanje slezine >50% inicijalnog uvećanja), pojava novih lezija, splenomegalije ili ponovno zahvatanje LN ili koštane srži

Legenda: 18F-FDG PET/CT - pozitronska emisiona tomografija sa [18F]-fluoro-2- deoksi-D-glukozom u kombinaciji sa kompjuterizovanom tomografijom; CT – kompjuterizovana tomografija; D5PS -Deauville PET 5-point scale; LDi – najduži dijametar; SDi –najkraći dijametar; LN - limfni nodus; SPD – suma proizvoda LDi i SDi šest dominantnih LN/nodalnih tkiva/ekstrapodalnih lezija; PPD –proizvod najdužeg i najkraćeg dijametra jednog LN nodalnog tkiva/ekstrapodalne lezije.

Procena terapijskog odgovora u grupi ispitanika obolelih od multiplog mijeloma je vršena nakon uvida u rezultate laboratorijskih analiza a u skladu sa vodičem SMG, kao što je prikazano u tabeli 19.

Tabela 19. Klasifikacija odgovora na primenjenu terapiju, MM [103]

CRs	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Odsustvo monoklonskih plazmaćelija u kostnoj srži ✓ Odsustvo M komponente u imunofiksaciji proteina u serumu i 24h urinu <p>Normalan SLLκ/SLLλ</p>
CR	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <5%monoklonskih plazmaćelija u kostnoj srži ✓ Odsustvo M komponente u imunofiksaciji proteina u serumu i 24h urinu <p>Normalan SLLκ/SLLλ</p>
VGPR	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Imunofiksacijom detektabilan M protein u serumu i 24h urinu ✓ U EFSP redukcija M proteina za >90% <p>M protein <100mg y 24h urinu</p>
PR	<ul style="list-style-type: none"> ✓ M protein u serumu snižen za ≥50% ✓ M protein y 24h urin snižen za ≥ 90%, ili proteinurija u 24h urinu <200mg ✓ Ukoliko je M protein u serumu i urinu nemerljiv, potrebno je da je SLLκ/λ smanjen za ≥50% ✓ Redukcija infiltracije kostne srži ya > 50% , ako je M protein u serumu i urinu nemerljiv i ako su laki lanci nemerljivi ✓ Redukcija mekotkivnih infiltrata za ≥50%
SD	Bez kriterijuma za CR, VGPR, PR, PD
PD	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Porast M proteina u serumu (apsolutni porast ≥ 0,5g/dl) i/ili ✓ Porast M proteina u urinu (apsolutni porast ≥200mg/24h)

Legenda: CR-kompletna remisija (*complete remission, eng*), VGPR-veoma dobar parcijalni odgovor (*very good partial remission, eng.*), PR-parcijalna remisija (*partial remission, eng.*), SD-stabilna bolest (*stable disease, eng.*), PD-progresija bolesti (*progression, eng.*).

7. Metode laboratorijskog ispitivanja

Ispitanicima je uzorkovana venska krv u jutarnjim satima, našte, po standardnoj proceduri u Klinici za hematologiju ili Hematološkoj dnevnoj bolnici. Analize su urađene u Centru za laboratorijsku medicinu Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine u skladu sa principima dobre kliničke i laboratorijske prakse. Materijal za laboratorijsku analizu, koja se ne radi redovno- adiponektin, je nakon uzorkovanja iz venske krvi, aplikovan u epruvetu za biohemijske analize bez antikoagulansa i centrifugiran je. Dobijeni serum je potom zamrznut i čuvan na temperaturi -80°C , u zamrzivaču Klinike za nefrologiju i kliničku imunologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine i u Centru za laboratorijsku medicinu Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine.

Parametri krvne slike, broj leukocita, leukocitarna formula, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit i eritrocitne korpuskularne konstante su određivane na hematološkom brojaču *ABH Pentra HL80* (*Horiba Japan*), metodom protočne citometrije uz upotrebu komercijalnih setova proizvođača. Serumska koncentracija LDH je određivana enzimskom metodom na biohemijskom analizatoru *ADVIA 1800* uz korišćenje komercijalnih setova proizvođača *Siemens*, Nemačka. Serumska koncentracija $\beta 2\text{M}$ je određivana imunometrijskom metodom na analizatoru *Arhitekt ci4000* uz korišćenje komercijalnih setova firme *Abott*, Nemačka.

Serumska koncentracija adiponektina je određivana nakon odmrzavanja iz prethodno zamrznutih seruma čuvanih na -80°C , *EUROIMMUN ELISA* metodom, na biohemijskom automatskom ELISA analizatoru, *EUROIMMUN Analyzer I-2P*, uz primenu komercijalnih setova, a prema datom uputstvu od strane proizvođača. U prapratnoj dokumentaciji-datom uputstvu proizvođača za korišćenje *EUROIMMUN ELISA* kitova navedene su referentne vrednosti za ADN u odnosu na BMI i pol ali uz napomenu da referentne vrednosti variraju i zavise i od standardizacije postupka za laboratoriju u kojoj se analiza vrši. U našoj

laboratoriji u kojoj je određivan serumski nivo adiponektina, postupak nije standardizovan i nema preporučenih referentnih vrednosti za adiponektin, te smo prihvatili referentne vrednosti preporučene prema uputstvu od strane proizvođača uz korekcije u odnosu na date referentne intervale prema raspoloživim podacima drugih laboratorija u kojima je postupak analize standardizovan [104].

Tabela 20. Prikaz referentnih vrednosti serumskog nivoa adiponektina navedenih u uputstvu proizvođača *EUROIMMUN ELISA* kitova

BMI	muškarci	žene
<25	9.7	3.4-19.5
25-30	7.1	2.6-13.7
>30	4.5	1.8-9.4

Tabela 21. Primer referentnih vrednosti serumskog nivoa adiponektina u odnosu na pol i BMI. Adaptirano uz dopust izdavača [104].

BMI kg/m ²	Adiponectin (µg/ml)	
	muškarci	žene
<25	4-26	5-37
25-30	4-20	5-28
>30	2-20	4-22

8.Procena inzulinske senzitivnosti

Inzulinska senzitivnost je utvrđivana izračunavanjem HOMA-IRI (*Homeostatic model assesment-insulin resistance index*):

$$(\text{glikemija našte (mmol/l)} \times \text{insulinemija našte (mIU/l)}) / 22,5.$$

Materijal za glikemiju i inzulinemiju je uzorkovan našte i postprandijalno (dva sata nakon obroka). Kalkulacijom dobijenih vrednosti prema datoj formuli je određivan HOMA-IRI našte

i postprandijalno. Vrednosti HOMA-IRI $\geq 2,2$ su kvalifikovane kao postojanje inzulinske rezistencije.[105,106]

9. Procena stepena uhranjenosti i udela masne mase u ukupnoj telesnoj masi

Gojaznost, odnosno stepen uhranjenosti se procenjuje izračunavanjem indeksa telesne mase BMI (Body mass index,eng) [85,107] . U pitanju je statistički indeks, koji kalkuliše vrednosti telesne mase i visine, na osnovu čega se određuje veličina masnih depoa kod ispitanika, bilo koje životne dobi [107].Izračunava se prema formuli:

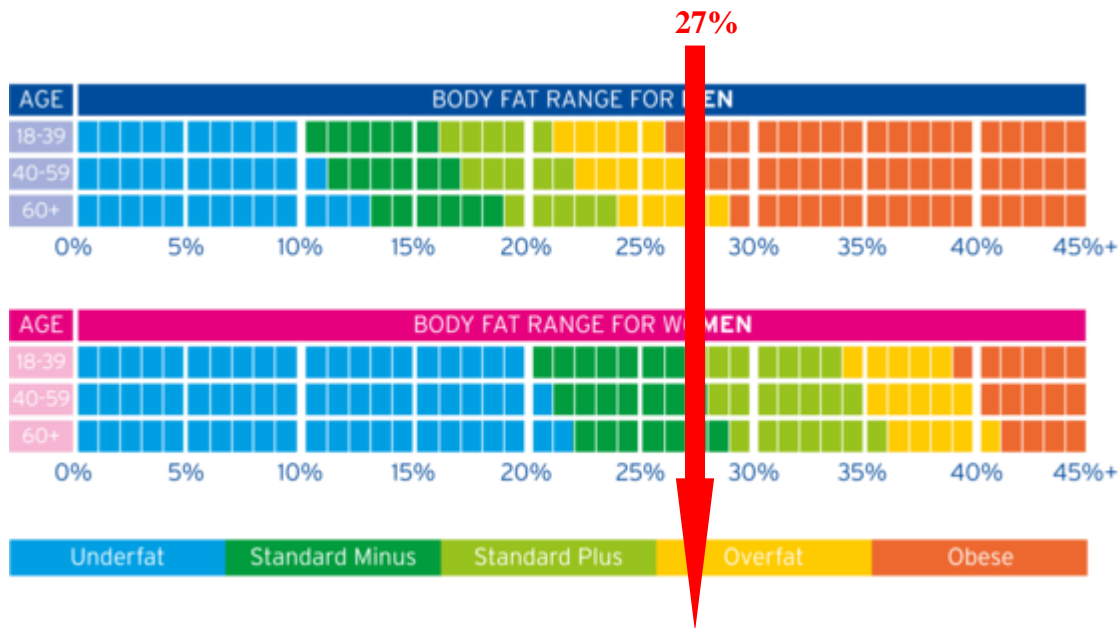
$$\text{BMI}=\text{TM (kg)}/\text{TV}^2(\text{m}^2)$$

U odnosu na vrednost BMI, osoba može biti: ozbiljno neuhranjena, neuhranjena, normalno uhranjena, prekomerno uhranjena i gojazna[108].

- ✓ Ozbiljno neuhranjena – BMI < 16.5 kg/m²
- ✓ Neuhranjena- BMI < 18.5 kg/m²
- ✓ Normalno uhranjena – BMI 18.5-24.9 kg/m²
- ✓ Prekomerno uhranjena – BMI ≥ 25 -29.9 kg/m²
- ✓ Gojazna– BMI ≥ 30 kg/m²; Gojaznost klase I– BMI 30 - 34.9 kg/m²; gojaznost klase II– BMI 35 - 39.9 kg/m²; gojaznost klase III– BMI ≥ 40 kg/m² [109].

Udeo masne mase u ukupnoj telesnoj masi FAT%, je određivan primenom gotovog kalkulatora procenta telesne masti dostupnog na sajtu www.calculator.net, a koji kalkuliše pol, starost ispitanika, telesnu masu (kg), telesnu visinu u cm, obim vrata (cm), obim struka (cm), obim kukova (cm). Dobijene vrednosti su inicijalno kategorisane prema podacima navedenim u tabeli 19. S obzirom da u predviđenom uzorku ispitivanja, nije moguće napraviti stratifikaciju prema navedenim preporukama, za procenu prisustva ili odsustva sarkopenične gojaznosti će se u daljoj obradi podataka koristiti aritmetička sredina za FAT%, izračinata prema zastupljenosti oba pola u svim starosnim grupama ispitanika, a ona iznosi 27%. Vrednosti FAT% ≤ 27 će se tumačiti kao normalno uhranjeni, a FAT% > 27 kao prekomerno uhranjeni/gojazni. Ovaj vid procene masne mase u telesnoj kompoziciji već je korišćen u ispitivanju na vojvođanskoj populaciji u naučne svrhe[110].

Slika11. Distribucija procenta masne mase prema polu i godinama starosti sa presekom na FAT 27% . Adaptirano uz dopust izdavača[92,110].



10.Kalkulacija nutritivnog i imuno-inflamatornog statusa ispitanika primenom prognoznih modela CCI, PNI i NLR

Tokom istraživanja je korišćen u obradi podataka i prognozni nutritivni indeks (PNI- *prognostic nutritional index*) kao jednostavan biomarker koji ima prognozni značaj u velikom broju maligniteta, sobzirom da u kalkulaciji koristi elemente/pokazatelje nutritivnog i imunološkog statusa pacijenta[111]. PNI je imunonutritivni pokazatelj sa prognoznim značajem kod onkoloških bolesnika i bolesnika sa srčanom insuficijencijom [113].

Testirane su korelacije PNI sa varijablama zadatim u hipotezama i time je procenjivan i njegov prediktivni značaj u našim grupama ispitanika. PNI je izračunavan prema važećoj formuli:

$$[(10 \times \text{serumski albumin (g/dl)} + (0.005 \times \text{apsolutni broj limfocita})], [113].$$

Postoje i gotovi kalkulatori ovog indeksa.

Vrednosti $PNI \leq 50$ su označene kao loš prognostički pokazatelj kod onkoloških bolesnika [114].

U analizi podataka je korišćen i neutrofilno-limfocitni indeks (NLR- neutrophil-lymphocyte ratio), kao jednostavan hematološki biomarker koji reflektuje imunološki odgovor na različite infektivne i neinfektivne stimule kao i na hroničnu inflamaciju. Predstavlja svojevrsni „*red flag*“ pokazatelj imunološkog odgovora zbog akutne, hronične inflamacije i/ili maligniteta. Izračunavan je jednostavno kao količnik apsolutnog broja neutrofilnih granulocita i apsolutnog broja limfocita, mada postoje i gotovi kalkulatori. Prema podacima iz studije Templetona sa saradnicima koja je rađena kao metaanaliza 100 studija sa učesćem preko 40000 ispitanika obolelih od različitih formi solidnih maligniteta, ustanovljeno je da je NLR veći od 4 povezan sa lošijim preživljavanjem u svim podgrupama, lokalitetima i stadijumima bolesti [112].

11. Statistička obrada podataka

Tokom istraživanja su kreirane po dve baze podataka za svaku grupu ispitanika u koju su unošeni relevantni podaci o svakom ispitaniku ponaosob: pre započinjanja hemioterapije i nakon sprovedenog lečenja.

U bazu podataka za FCL i DLBCL, pre započinjanja terapije su unošeni sledeći podaci : pol, starost, dijagnoza, klinički stadijum, ECOG skor, Indeks komorbiditeta Charlson skor CCI, prognostički skor predviđen protokolom istraživanja za grupu ispitanika, broj leukocita, apsolutni broj limfocita i granulocita, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, MCV, broj trombocita, SE, CRP, $\beta 2M$, LDH, urea, kreatinin, klirens kreatinina, ukupni proteini, albumini, glikemija našte i postprandijalno (2h nakon obroka), inzulinemija našte i postprandijalno (2h nakon obroka), D vitamin, telesna masa, telesna visina, obim vrata, obim struka, obim kukova, BMI, FAT% i serumska koncentracija adiponektina, prognostički nutritivni index PNI, neutrofilno-limfocitni index NLR.

U bazu podataka za FCL i DLBCL, nakon sprovedenog lečenja su unošeni sledeći podaci : postignut terapijski odgovor, ECOG, broj leukocita, apsolutni broj limfocita i granulocita, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, MCV, broj trombocita, SE, CRP, $\beta 2M$, LDH, urea, kreatinin, klirens kreatinina, ukupni proteini, albumini, glikemija našte i

postprandijalno, inzulinemija našte i postprandijalno, D vitamin, telesna masa, telesna visina, obim vrata, obim struka, obim kukova, BMI, FAT% i serumska koncentracija adiponektina.

U bazu podataka za MM, pre započinjanja terapije su unošeni sledeći podaci : pol, starost, dijagnoza, klinički stadijum, ECOG skor, Indeks komorbiditeta Charlson skor CCI, prognosni skor predviđen protokolom istraživanja za grupu ispitanika, broj leukocita,apsolutni broj limfocita i granulocita, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, MCV, broj trombocita,SE,CRP, β 2M, LDH, urea, kreatinin, klirens kreatinina, ukupni proteini,albumini,EFSP, imunofiksacija proteina u serumu i 24h urinu, serumska koncentracija imunoglobulina (IgA,IgM i IgG), serumska koncentracija slobodnih lakih lanaca (SLL κ , SLL λ), odnos SLL κ /SLL λ , proteinurija u 24h urinu, glikemija našte i postprandijalno, inzulinemija našte i postprandijalno, D vitamin, telesna masa, telesna visina, obim vrata, obim struka, obim kukova, BMI, FAT% i serumska koncentracija adiponektina, prognosni nutritivni index PNI, neutrofilno-limfocitni index NLR.

U bazu podataka za MM, nakon sprovedenog lečenja su unošeni sledeći podaci : postignut terapijski odgovor,ECOG skor, broj leukocita,apsolutni broj limfocita i granulocita, broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, MCV, broj trombocita,SE,CRP, β 2M, LDH, urea, kreatinin, klirens kreatinina, ukupni proteini,albumini, EFSP, imunofiksacija proteina u serumu i 24h urinu, serumska koncentracija imunoglobulina (IgA,IgM i IgG), serumska koncentracija slobodnih lakih lanaca (SLL κ , SLL λ), odnos SLL κ / SLL λ , proteinurija u 24h urinu, glikemija našte i postprandijalno, inzulinemija našte i postprandijalno, D vitamin, telesna masa, telesna visina, obim vrata, obim struka, obim kukova, BMI, FAT% i serumska koncentracija adiponektina.

Podaci koji su prikupljeni u ovom istraživanju su analizirani putem nekoliko statističkih postupaka. Opis uzorka i same distribucije korišćenih varijabli vršeni su putem frekvencijske statistike i analize deskriptivnih pokazatelja (aritmetička sredina, standardna devijacija, koeficijent zakošenosti i spljoštenosti). U zavisnosti od toga da li se analizirane varijable distribuiraju po normalnoj raspodeli, u nastavku analiza koje su podrazumevale testiranje razlika u njihovom nivou pre i posle terapije, korišćeni su t-test za zavisne uzorke (za normalno distribuirane varijable) ili Vilkoksonov test predznaka (za varijable koje odstupaju od normalne raspodele). Sve analize korelacije sprovedene su takođe u kontekstu raspodele varijabli – za normalno distribuirane varijable korišćen je Pirsonov koeficijent korelacije, dok je kao njegova

zamena u slučaju varijabli koje se ne distribuiraju po normalnoj raspodeli korišćen Spirmanov koeficijent korelacije. U slučaju kategorijalnih varijabli, korišćen je koeficijent kontingencije kao verzija koeficijenta korelacije. Naposljetku, doprinosi prediktorskih varijabli ispitivanim kriterijumima analizirani su putem seta višestrukih, odnosno multiplih regresionih analiza. Grafički prikazi i same statističke analize su sprovedene u SPSS programu, v.22.

V REZULTATI ISPITIVANJA

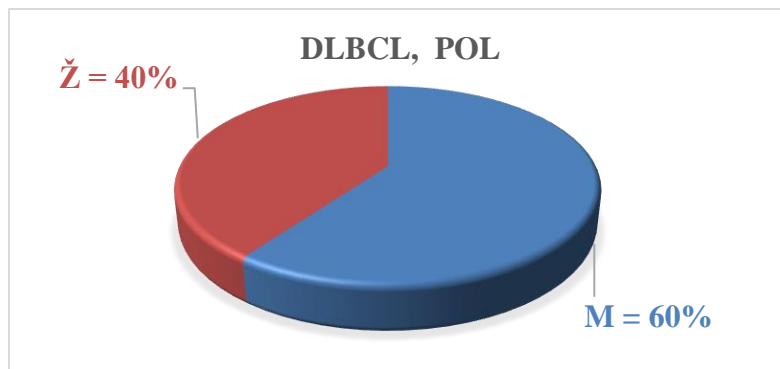
Prema zadatim kriterijumima, u istraživanje su, u periodu od aprila 2017. do novembra 2021. godine, uključeni novodijagnostikovani ispitanici: 25 obolelih od folikularnog limfoma, (FCL grupa), 25 obolelih od difuznog krupnoćelijskog B-limfoma (DLBCL grupa) i 35 obolelih od multiplog mijeloma (MM grupa).

1.Deskriptivne karakteristike DLBCL grupe ispitanika

U DLBCL grupi je bilo više muškaraca (60%) u odnosu na žene (40%).Prosečna starost ispitanika u ovoj grupi je 58.8 ± 13.04 godina a stariji od 65 godina čine 36%, odnosno više od 1/3 grupe. Polna i starosna struktura DLBCL grupe ispitanika je u skladu sa epidemiološkim podacima objavljenim od strane *New Global Cancer Data, GLOBOCAN 2020.* , za region Srbije. [115,116]. U odnosu na klinički stadijum, većina ispitanikaDLBCL grupe je bila u III i IV kliničkom stadijumu. Naime, 52% ispitanika je bilo u III kliničkom stadijumu a 24% u IV kliničkom stadijumu, stim da nisu potvrđene statistički značajne razlike u strukturi ispitanika DLBCL grupe u odnosu na klinički stadijum ($\chi=2.78$, $p=0.25$). U odnosu na skorove prognoznih modela karakterističnih za DLBCL grupu ispitanika:prema IPI i R-IPI skoru nije detektovana statistički značajna razlika u raspodeli rizika među ispitanicima (IPI: $\chi=3.12$, $p=0.37$; R-IPI: $\chi=0.94$, $p=0.62$) ali je detektovano statistički značajno više ispitanika u srednjem riziku u poređenju sa ostalim kategorijama rizika , prema NCCN-IPI skoru($\chi=15.7$, $p=0.00$). Ispitanici DLBCL grupe su bili dominantno niskog, srednje niskog rizika, dobre i intermedijarne prognoze.Shodno inicijalno kalkulisanjoj prognozi, čak 80% ispitanika u DLBCL grupi je inicijalno postiglo kompletnu remisiju

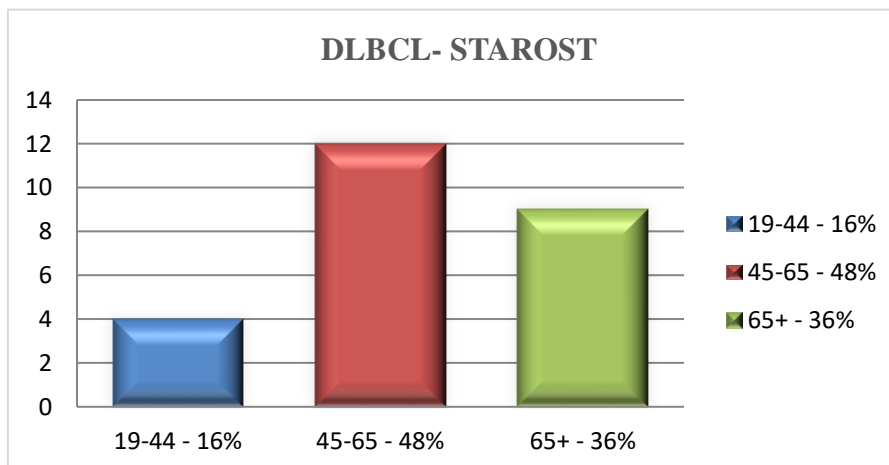
Iako je u DLBCL grupi bilo više muškaraca (60%) u odnosu na žene (40%) (grafikon 1), nije postojala statistički značajna razlika u polnoj raspodeli ($\chi=1.00$, $p = 0.32$). Prosečna starost ispitanika je bila 58,8 godina, u rasponu starosti 32-75 godina (Mediana=61 godina).

Grafikon 1. Grupa DLBCL-distribucija ispitanika u odnosu na polnu strukturu



Najveći procenat ispitanika je bio u starosnoj grupi između 45-65 godina (48%), 36% ispitanika je bilo starije od 65 godina, a najmanji procenat ispitanika je bio mlađi od 44 godine (16%) (grafikon 2). Nije bilo statistički značajne razlike u raspodeli prema starosti u ovoj grupi ispitanika ($\chi=3.12$, $p=0.21$).

Grafikon 2. Grupa DLBCL-distribucija ispitanika u odnosu na starosnu strukturu



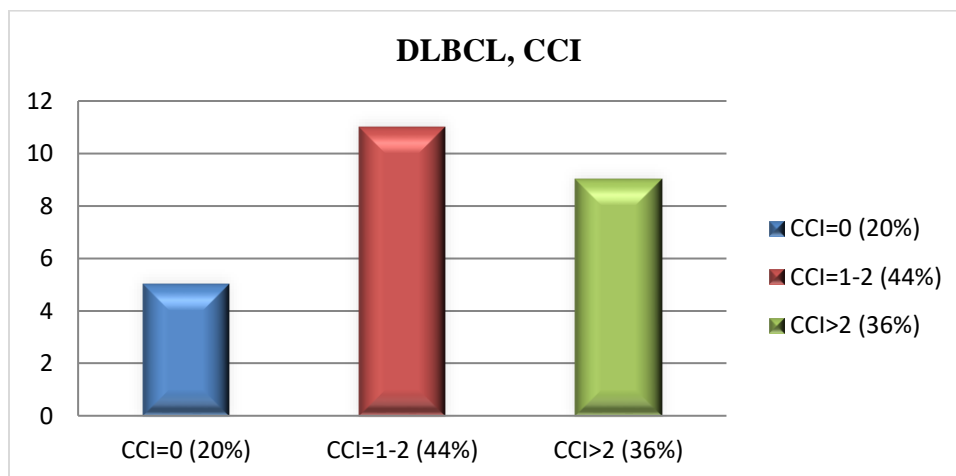
Prema prikazu iz tabele 22, najviše je bilo ispitanika u III kliničkom stadijumu, 52%, stim da nisu potvrđene statistički značajne razlike u strukturi ispitanika DLBCL grupe u odnosu na klinički stadijum ($\chi=2.78$, $p=0.25$).

Tabela22. Distribucija ispitanika po kliničkim stadijumima u DLBCL grupi

Klinički stadijum DLBCL	Broj ispitanika	%
IIB	5	20.0
IIE	1	4.0
IIIA	2	8.0
IIIB	9	36.0
IIIE	2	8.0
IVA	1	4.0
IVB	3	12.0
IVE	2	8.0

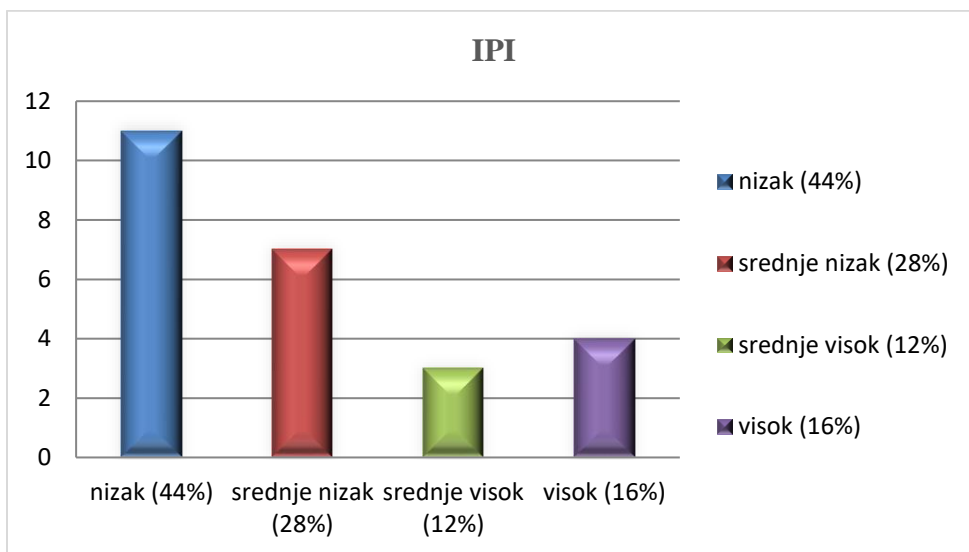
U odnosu na pridružene bolesti, indeksirane skorom komorbiditetnog indeksa CCI, u DLBCL grupi, 20% ispitanika nije imalo nikakve pridružene bolesti, a $CCI>2$ je zabeleženo kod 36% ispitanika. Nije bilo statistički značajne razlike u strukturi DLBCL grupe ispitanika u odnosu na pridružene bolesti indeksirane skorom komorbiditetnog indeksa CCI ($\chi=1.69$, $p=0.43$).

Grafikon 3. Struktura DLBCL grupe ispitanika u odnosu na CCI



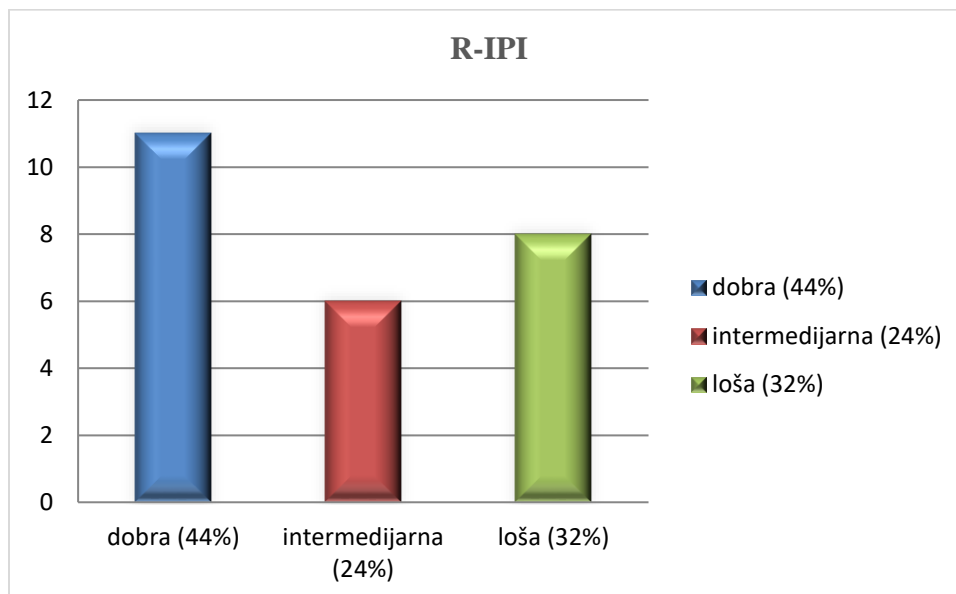
U odnosu na skorove prognoznih modela u DLBCL grupi je najviše ispitanika bilo niskog, srednje niskog rizika i dobre prognoze. Prognozni profil DLBCL grupe je prikazan na grafikonima 4, 5. i 6. Dalja stratifikacija rizika u ispitivanoj grupi u odnosu na dobijene skorove primenjenih prognoznih modela (IPI,R-IPI i NCCN-IPI) je testirana primenom Hi-kvadrat testa.

Grafikon 4. Prognozni profil DLBCL grupe ispitanika u odnosu na IPI.



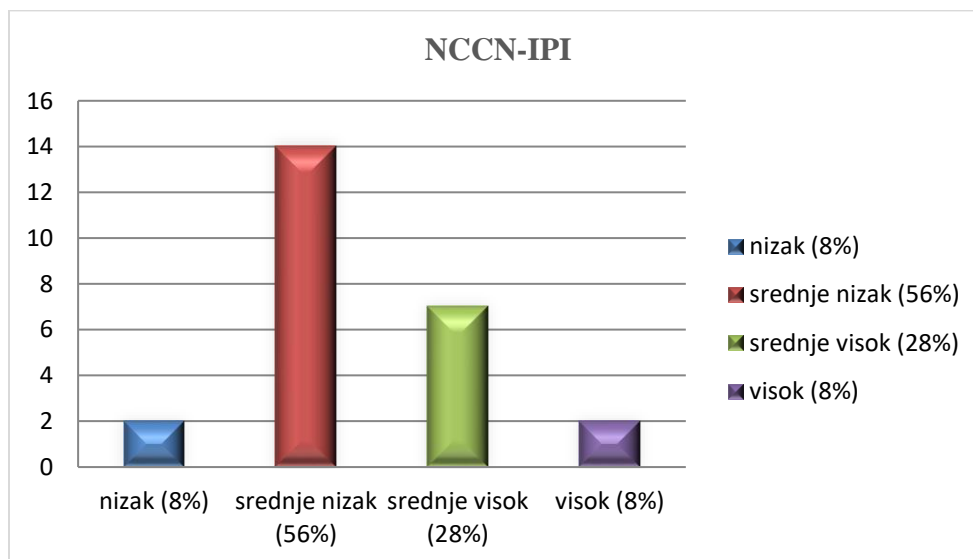
Nije detektovana statistički značajna razlika u raspodeli rizika prema skoru IPI prognoznog modela ($\chi=3.12$, $p=0.37$).

Grafikon 5. Prognozni profil DLBCL grupe ispitanika u odnosu na R-IPI.



Nije detektovana statistički značajna razlika u raspodeli rizika prema skor R-IPI prognosnog modela ($\chi=0.94$, $p=0.62$).

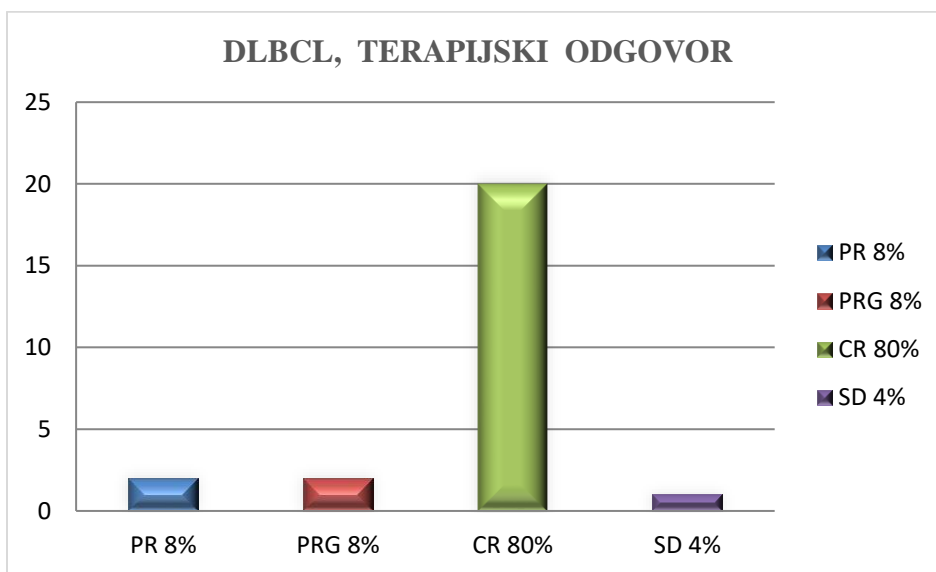
Grafikon 6. Prognozni profil DLBCL grupe ispitanika u odnosu na NCCN-IPI



Postoje statistički značajne razlike ($\chi=15.7$, $p=0.00$), u stratifikaciji rizika DLBCL grupe ispitanika prema dobijenim skorovima NCCN-IPI prognosnog modela. Značajno je više ispitanika bilo u srednjem riziku u poređenju sa ostalim kategorijama rizika.

Nakon sprovedene indukcijske hemioterapije u DLBCL grupi je prema prikazu grafikona 7, u 80% slučajeva postignuta kompletna remisija, parcijalna remisija u 8%, stabilna bolest u 4% i do progresije bolesti pod terapijom je došlo u 8% slučajeva. Postoje statistički značajne razlike u raspodeli ispitanika po grupama postignutog terapijskog odgovora. Značajno više ispitanika je postiglo kompletnu remisiju u poređenju sa ostalim kategorijama terapijskog odgovora ($\chi^2=33.98, p=0.00$).

Grafikon 7. Distribucija ispitanika prema postignutom terapijskom odgovoru u DLBCL grupi ispitanika



U tabeli 23, su prikazani deskriptivni pokazatelji (aritmetička sredina M, standardna devijacija SD i vrednosti zakošenosti Sk i spljoštenosti Ku distribucije) za svaku od varijabli korišćenih u testiranju zadatih hipoteza u istraživanju. Uvidom u vrednosti asimetrije - zakošenosti (skewness,eng) i spljoštenosti (kurtosis,eng.) raspodele, zaključuje se da se većina varijabli normalno distribuira u ispitivanom uzorku ($-2 < Sk, Ku < 2$), prema kriterijumima koje predlažu Finney i DiStefano 2006.[117]. U DLBCL grupi ispitanika, varijable koje odstupaju od normalne raspodele su ADN i HOMA-IRIpp.

Prema rezultatima sprovedenih analiza koji su navedeni u tabeli 23, prosečna vrednost HOMA-IRIn nije bila u kategoriji kriterijuma za insulinsku rezistenciju (HOMA-IRIn < 2.2). Naime, u DLBCL grupi je pre terapije bila 1.49 sa interkvartalnim rasponom 0.30-3.40 imedijanom 1.3 uz malu vrednost SD 0.76. Posle terapije, prosečna vrednost HOMA-IRIn je bila

1.54 sa interkvartalnim rasponom 0.50-4.20 i SD 0,92. Prosečna vrednost HOMA-IRIpp u DLBCL grupi ispitanika je i pre i posle terapije zadovoljavala kriterijume insulinske rezistencije (HOMA-IRI_p \geq 2.2). Dobijena prosečna vrednost HOMA IRI pp pre terapije je bila 6,74 sa interkvartalnim rasponom 0.78-13.70 i SD 3,93. Posle terapije, prosečna vrednost HOMA-IRIpp je bila 7.59 sa interkvartalnim rasponom 1.70-40.9 i SD 8,34. U daljim analizama, nije detektovana statistički značajna promena vrednosti HOMA-IRIn nakon primenjene terapije (p=0.84) , kao ni statistički značajna promena HOMA-IRIpp posle terapije (p=0.78). Prosečna vrednost serumskog adiponektina u DLBCL grupi ispitanika, prema prikazu iz tabele 23, je pre terapije bila 9.36 μ g/ml, sa interkvartalnim rasponom 2.79-21.8 μ g/ml i SD 5.39 μ g/ml a posle terapije je 7.91 μ g/ml sa interkvartalnim rasponom 1.20-18.28 μ g/ml i SD 5.01 μ g/ml. Prosek ADN i pre i posle terapije odgovara slobodnom opsegu referentnih vrednosti, ali ako analiziramo interkvartalni raspon konstatuju se i startno snižene vrednosti. Daljim analizama nije ustanovljena statistički značajna promena nivoa serumskog adiponektina u ovoj grupi ispitanika nakon primljene terapije (p=0.17).

Prosečnavrednost telesne mase u DLBCL grupi je 79,44kg, ali uz SD 18,24, te interkvartalni raspon 50-135kg pre terapije. Posle terapije, prosečnu vrednost telesne mase je 79,2kg uz SD 15.63 i interkvartalni raspon 52-110kg. Nakon primljene terapije nije detektovana statistički značajna promena telesne mase (p=0.92). Telesna visina je varijabla bez promena pre i posle terapije. U DLBCL grupi ispitanika je prosečna vrednost telesne visine bila 177.4cm. Prosečnavrednost obima struka je bila 94.68 cm pre terapije sa interkvartalnim rasponom 79-120cm, SD 10.53 i medijanom 95cm. Posle terapije je prosek obima struka bio 94,88cm sa interkvartalnim rasponom 81-116cm, SD 9.87 cm. Promena obima struka nakon primenjene terapije nije statistički značajna (p=0.89).

Tabela 23. Deskriptivni prikaz varijabli korišćenih tokom istraživanja u DLBCL grupi ispitanika.

DLBCL									
	Pre terapije				Posle terapije				<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>	
HOMA-IRIn	1.49	0.76	0.91	0.67	1.54	0.92	1.46	2.01	0.84
HOMA-IRIpp	6.74	3.93	-0.05	-1.12	7.59	8.34	3.20	12.21	0.78
Telesna masa (kg)	79.44	18.24	0.82	2.38	79.20	15.63	-0.28	-0.55	0.92
Visina(cm)	177.44	11.75	-0.32	-1.49	177.44	12.15	-0.35	-1.57	1.00
BMI (kg/cm²)	24.94	3.68	1.47	4.33	24.93	2.89	-0.11	-0.87	0.99
FAT%	28.14	4.31	1.69	4.87	27.7	3.13	0.37	0.86	0.00
Obim struka (cm)	94.68	10.53	0.39	-0.35	94.88	9.87	0.21	-0.91	0.89
Obim kukova(cm)	100.28	7.58	0.26	-0.04	100.92	7.10	0.33	0.14	0.57
ADN (µg/ml)	9.36	5.39	4.99	24.99	7.91	5.01	0.81	-0.37	0.17

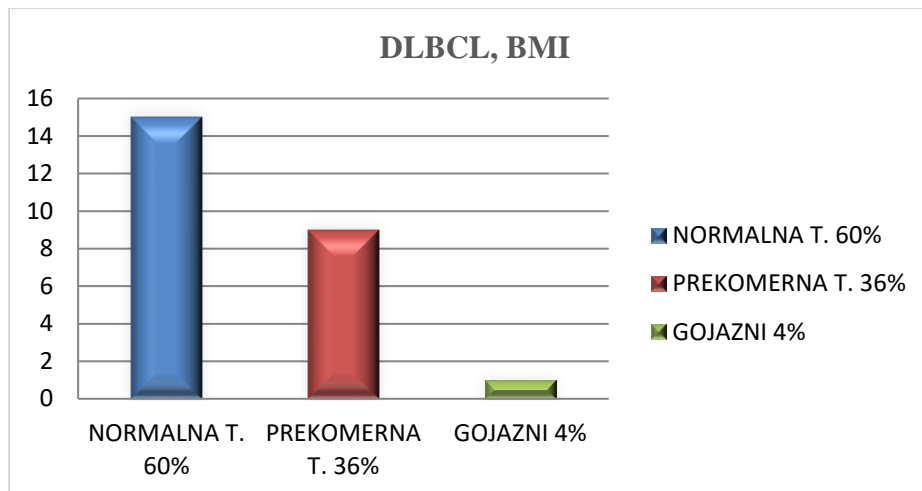
U odnosu na index telesne mase (BMI) u DLBCL grupi ispitanika, kako je prikazano u grafikonu 8, njih 60% je bilo normalno uhranjeno (BMI=18.5-24.9), ali u odnosu na udeo masne mase je 52% ispitanika imalo FAT% >27, (grafikon 9), što odgovara kvalifikaciji prekomerno uhranjenih/ gojaznih.

Postoje statistički značajne razlike u strukturi grupe ispitanika u odnosu na BMI ($\chi=10.25$, $p =0.01$). Značajno veći broj ispitanika pripada kategoriji normalno uhranjenih u poređenju sa ostalim kategorijama uhranjenosti koje su kvalifikovane vrednošću indeksa telesne mase. S druge strane, detektovane razlike u raspodeli ispitanika prema udelu masne mase u ukupnoj telesnoj masi, nisu statistički značajne, ($\chi=0.17$, $p =0.87$).

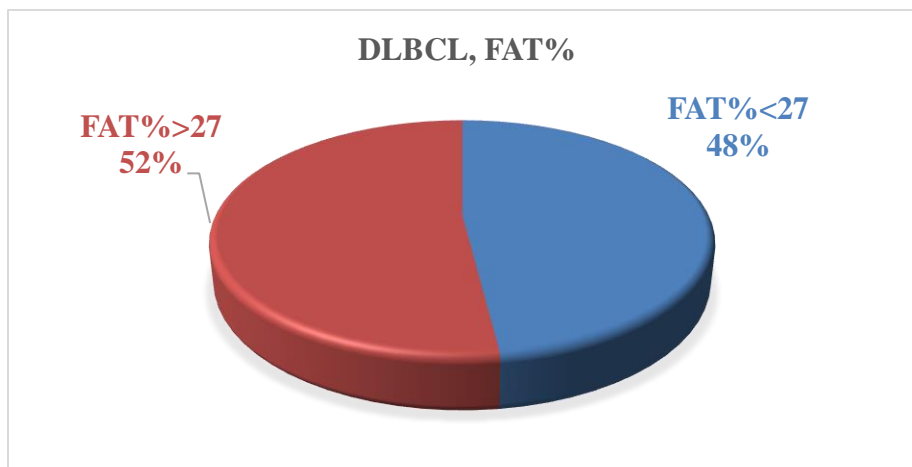
Prosečna vrednost BMI je prema prikazu iz tabele 23, pre terapije bila 24.94 kg/cm² sa interkvartalnim rasponom 19.50-37.40kg/cm² i SD 3.68kg/cm², a posle terapije prosečna

vrednost BMI iznosi 24,93kg/cm² sa interkvartalnim rasponom 19.80-30.50kg/cm² i SD 2.89 kg/cm². Prosek BMI u DLBCL grupi ispitanika je i pre i posle terapije po svojim kvalifikacijama na samom prelazu normalno (BMI 18.5-24.9 kg/m²) i prekomerno (BMI>=25-29.9 kg/m²) uhranjenih. Nije detektovana statistički značajna razlika u srednjoj vrednosti BMI pre i nakon primene terapije (p=0.99). Srednja vrednost FAT % u ovoj grupi ispitanika pre terapije je 28,14 sa interkvartalnim rasponom 23.10-43.10, i SD 4.31. Posle terapije, srednja vrednost FAT% je 27,71 s interkvartalnim rasponom 22.1-42.9 i SD 3.1. Detektovano je statistički značajno smanjenje FAT% nakon primenjene terapije u ovoj grupi ispitanika (p=0.00).

Grafikon 8. Struktura DLBCL grupe ispitanika u odnosu na BMI



Grafikon 9. Struktura DLBCL grupe ispitanika u odnosu na FAT%.

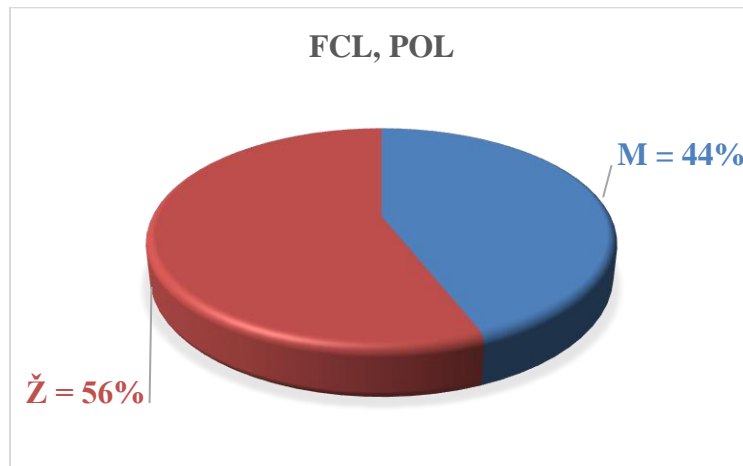


2.Deskriptivne karakteristike FCL grupe ispitanika

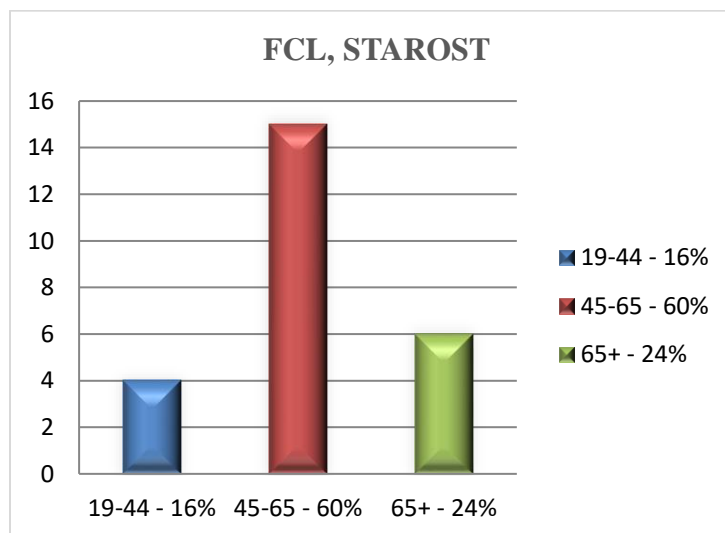
U FCL grupi ispitanika je prema prikazu sa grafikona 10, bilo više žena 56% (14 ispitanika) u odnosu na muškarce 44% (11 ispitanika), bez detektovane statistički značajne razlike po polu, ($\chi=0.34$, $p=.55$). Ispitanici su bili prosečne starosti 55,12 godina u rasponu 27-74 godine (Mdn= 57). Polna struktura ispitivanih grupa nije u skladu sa aktuelnim epidemiološkim podacima kojima raspolaže Internacionalni limfomski epidemiološki konzorcijum (*International Lymphoma Epidemiology Consortium*, *Interlymph*), kao ni američki SEER program (*US Surveillance, Epidemiology and End Results,SEER*)[115,118]. Na ovakvu polnu strukturu ispitanika je svakako uticala selekcija uzorka u odnosu na zadate uključujuće i isključujuće kriterijume.

Najveći broj ispitanika, njih 60%, je bilo u starosnom intervalu 45-65 godina (grafikon 11). Postoje statistički značajne razlike u starosnoj distribuciji, s obzirom na to da je najviše ispitanika u srednjoj uzrasnoj kategoriji,45-65 godina ($\chi=6.50$, $p<0.05$).

Grafikon 10. Polna struktura ispianika u FCL grupi



Grafikon 11. Distribucija ispitanika FCL grupe po starosnim intervalima ..



Prema prikazu podataka iz tabele 24, u IV kliničkom stadijumu je bilo 52% ispitanika, u CS III je bilo 36% a u CSII Bulky je bilo 12% ispitanika.

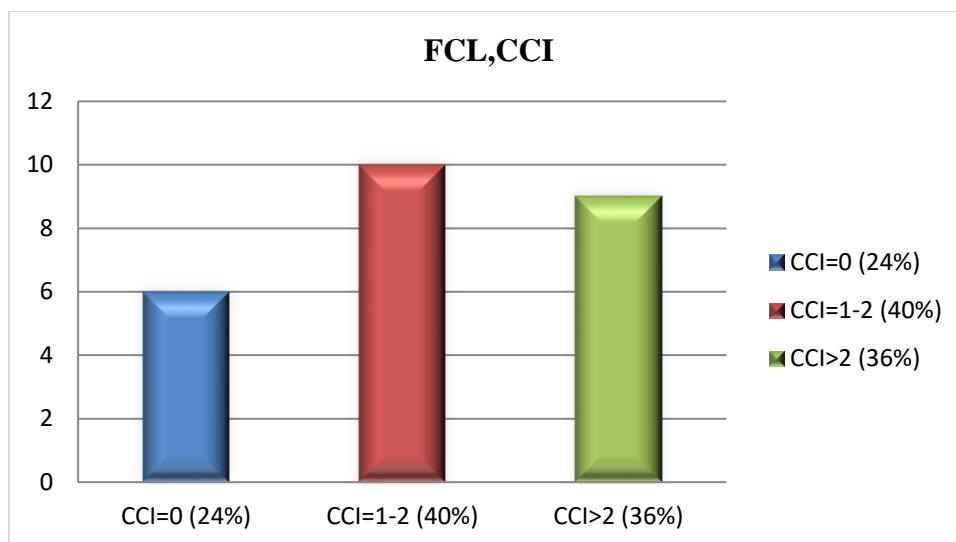
Daljim analizama, nisu detektovane statistički značajne razlike u strukturi FCL grupe ispitanika u odnosu na klinički stadijum, ($\chi=4.77$, $p=0.10$).

Tabela24. Distribucija ispitanika po kliničkim stadijumima u FCL grupi

Klinički stadijum FCL	Broj ispitanika	%
IIBulky	3	12
IIIA	2	8.0
IIIB	5	20.0
IIIE	2	8.0
IVA	6	24.0
IVB	6	24.0
IVBS	1	4.0

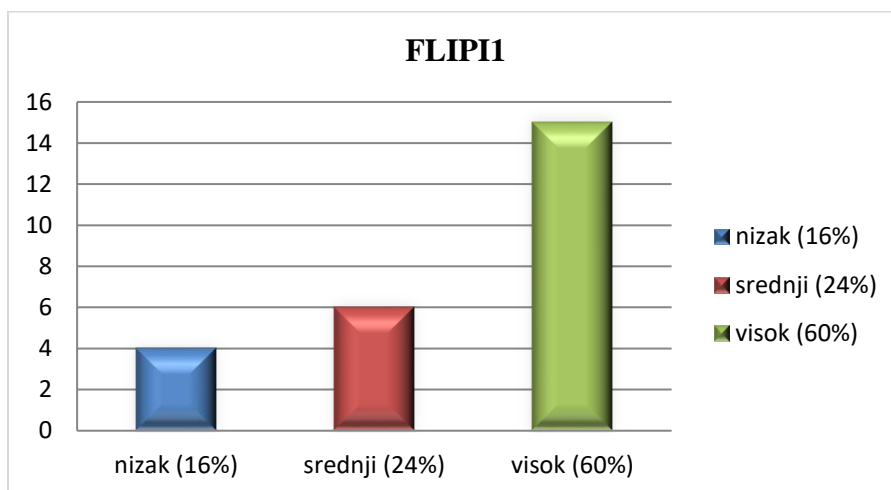
U odnosu na pridružene bolesti, indeksirane skorom komorbiditetnog indeksa CCI, u FCL grupi, 24% ispitanika nije imalo nikakve pridružene bolesti, a $CCI>2$ je bio u slučaju 36% ispitanika. Podaci su prikazani na grafikonu 12. Nema verifikovane statistički značajne razlike u strukturi grupe ispitanika u odnosu na udružene bolesti kvalifikovane prema CCI ($\chi=5.03$, $p=0.08$).

Grafikon 12. Struktura FCL grupe ispitanika u odnosu na CCI.



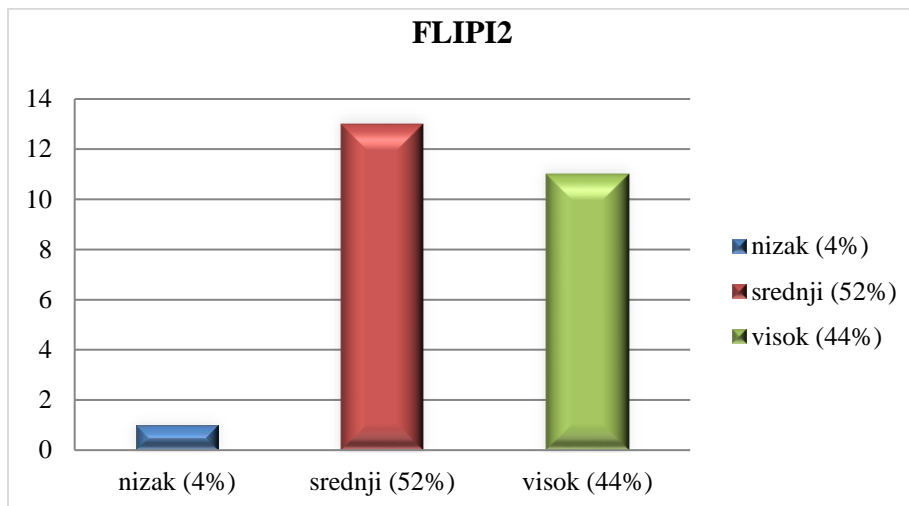
U odnosu na skorove prognoznih modela, u FCL grupi je najviše ispitanika bilo srednjeg, srednje-visokog rizika. Prema FLIPI-1 skoru, 60% ispitanika je bilo u visokom riziku. Struktura rizika u FCL grupi ispitanika prema FLIPI 1 modelu je prikazana na grafikonu 13. Prema FLIPI-2 skoru 52% ispitanika je bilo u srednjem a 44% u visokom riziku (podaci prikazani u grafikonu 14). U odnosu na PRIMA-PI, a prema grafikonu 15., 44% ispitanika je bilo u srednjem a 28% u visokom riziku.

Grafikon 13. Struktura rizika FCL grupe ispitanika u odnosu na FLIPI-1



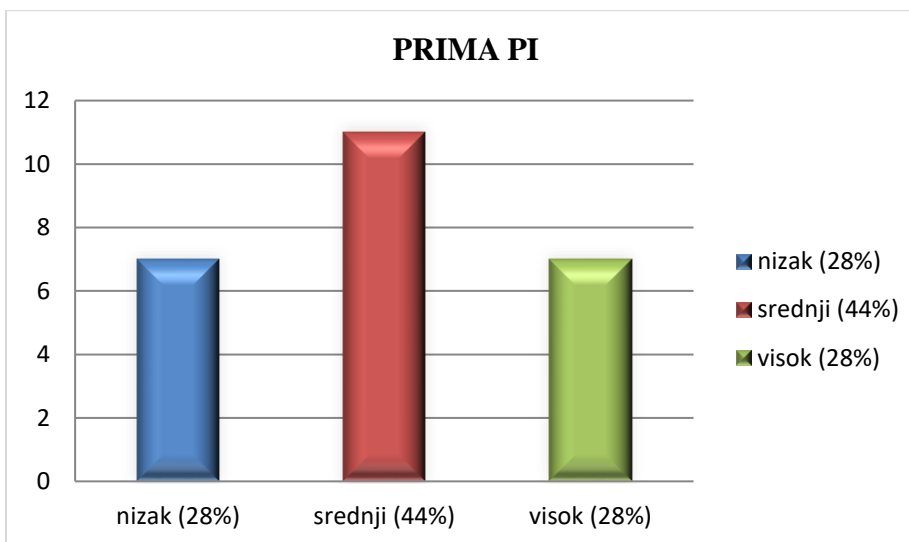
Nije detektovana statistički značajna razlika u distribuciji rizika prema kalkulisanom skoru FLIPI1 prognoznog modela, ($\chi=1.00$, $p=0.61$).

Grafikon 14. Struktura rizika FCL grupe ispitanika u odnosu na FLIPI -2.



Nema statistički značajne razlike u distribuciji rizika ni prema skorovima FLIPI2 prognosnog modela, ($\chi=2.37$, $p=0.09$).

Grafikon 15. Struktura rizika FCL grupe ispitanika u odnosu na PRIMA- PI.



Nije detektovana statistički značajna razlika u distribuciji rizika ispitivane grupe ni prema skorovima PRIMA-PI prognosnog modela, ($\chi=2.46$, $p=0.07$).

Nakon sprovedene indukcionih hemioterapija u FCL grupi ispitanika je prema podacima prikazanim u grafikonu 16, u 36% slučajeva postignuta kompletna remisija, parcijalni odgovor u 64% slučajeva. Prema ostvarenom terapijskom odgovoru kvalifikacije za stabilnu bolest i progresiju bolesti pod terapijom nije bilo. Statistički značajno više ispitanika FCL grupe je postiglo parcijalni terapijski odgovor, ($\chi=7.84$, $p=0.01$).

Grafikon 16. Prikaz postignutih odgovora na terapiju u FCL grupi ispitanika



Tabela 25. Deskriptivni prikaz varijabli korišćenih tokom istraživanja u FCL grupi ispitanika

	FCL								p
	Pre terapije				Posle terapije				
	M	SD	Sk	Ku	M	SD	Sk	Ku	
HOMA-IRIn	1.61	0.76	0.79	-0.08	1.88	1.24	1.51	2.99	0.23
HOMA-IRIpp	7.27	5.36	1.58	1.61	7.38	6.68	1.51	1.48	0.95
Telesna masa (kg)	76.04	16.35	0.60	0.61	77.92	15.88	0.44	0.26	0.00
Visina (cm)	173.52	10.18	0.20	-1.38	173.52	10.18	0.20	-1.38	1.00
BMI (kg/m²)	25.18	5.11	2.71	10.84	26.19	4.97	2.28	8.75	0.00
FAT%	28.86	8.18	1.00	1.50	28.80	8.51	0.98	0.92	0.88
Obim struka (cm)	90.28	9.53	0.00	1.36	91.72	9.49	-0.29	1.43	0.00
Obim kukova (cm)	100.32	8.35	-0.36	1.20	101.40	8.23	-1.26	-0.30	0.02
ADN (µg/ml)	7.39	3.22	0.32	-0.78	9.65	6.55	2.17	6.27	0.00

Prema rezultatima sprovedenih analiza koji su navedeni u tabeli 25, prosečna vrednost HOMA-IRIn ni pre ni posle terapije, nije bila u kategoriji kriterijuma za insulinsku

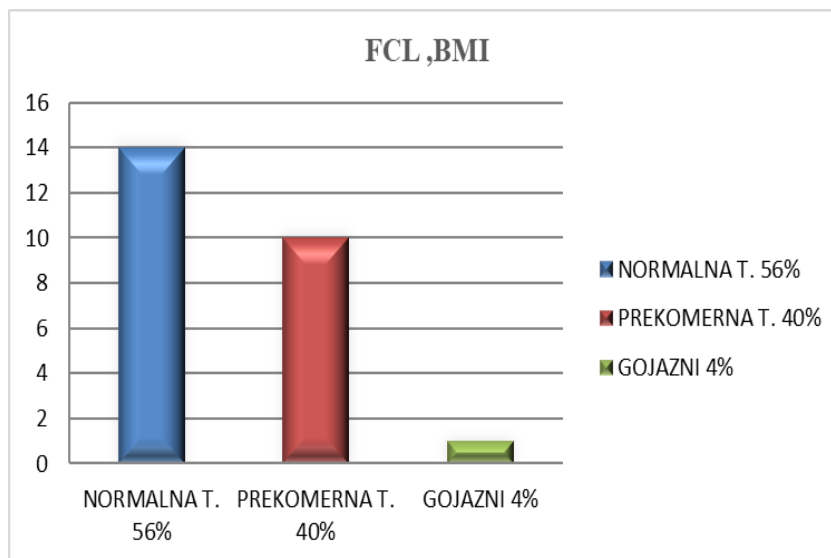
rezistenciju (HOMA-IRIn < 2.2). Prosečna vrednost HOMA-IRIn je pre terapije bila 1.61 uz SD 0,76, a posle terapije je bila 1.88 uz SD 1.88. U daljim analizama, nije detektovana statistički značajna razlika vrednosti HOMA-IRIn pre i nakon primenjene terapije (p= 0.23). Prosečna vrednost HOMA-IRIpp je i pre i posle terapije zadovoljavala kriterijum insulinske rezistencije (HOMA-IRIpp \geq 2.2). Naime, prosek HOMA-IRIpp je pre terapije 7.27 sa interkvartalnim rasponom 1.70-21.12 (Mdn=5.62)i SD 5.36, a posle terapije je 7.37 sa interkvartalnim rasponom 0.96-26.44 (Mdn=4.0) i SD 6.68. Nije detektovana statistički značajna razlika vrednosti HOMA-IRIpp pre i nakon primenjene terapije (p= 0.95).

Prosečna vrednost serumskog adiponektina u FCL grupi ispitanika pre terapije je 7.39 μ g/ml, sa interkvartalnim rasponom 2.16-14.2 μ g/ml (Mdn=6.68 μ g/ml) i SD 3.22, a posle terapije je 9.65 μ g/ml sa interkvartalnim rasponom 2.34-33.18 μ g/ml (Mdn= 8.44 μ g/ml) i SD 6.55. U ovoj grupi ispitanika je nakon primenjene terapije došlo do statistički značajnog porasta vrednosti serumskog ADN. (p=0.00)

Prema podacima navedenim u tabeli 25, prosek telesne mase je 76,04kg pre terapije sa interkvartalnim rasponom 51-120kg (Mdn = 75kg) i SD 16.35, a posle terapije je prosečna vrednost telesne mase bila 77,92kg sa interkvartalnim rasponom 53-119kg(Mdn= 77kg) i SD 15.88. Prosečna vrednost telesne visine je 173.52cm sa interkvartalnim rasponom 158-190cm. Prosek obima struka je pre terapije bio 90,28cm sa interkvartalnim rasponom 68-115cm (Mdn= 90) i SD 9.53. Posle terapije je prosečna vrednost obima struka u ovoj grupi ispitanika bila 91.72cm sa interkvartalnim rasponom 68-115cm (Mdn=92cm) uz SD 9.49cm. Prosek obima kukova je pre terapije bio 100.32cm sa interkvartalnim rasponom 80-120cm (Mdn=102cm) i SD 8.35cm. Posle terapije je prosečna vrednost obima kukova bila 101.4cm sa interkvartalnim rasponom 80-120cm (Mdn= 102.00cm) i SD8.23cm.

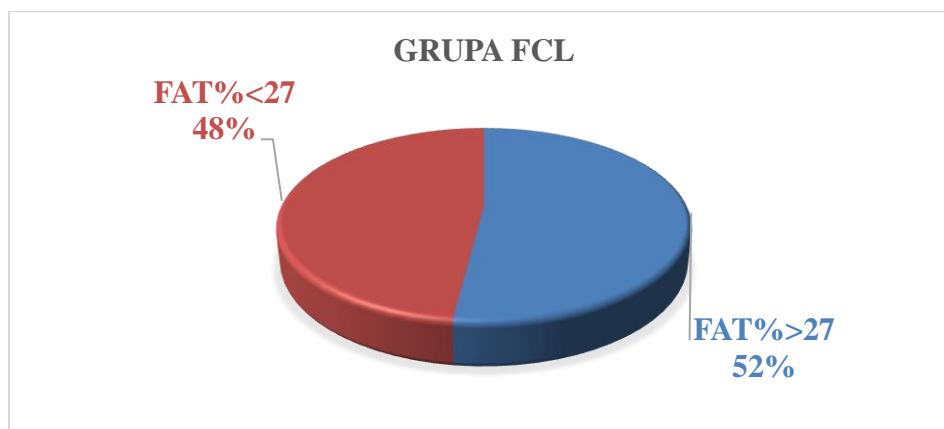
Prema podacima navedenim u tabeli 25, u FCL grupi ispitanika, nakon primenjene terapije, detektovano je statistički značajno povećanje telesne mase (p=0.00), kao i indeksa telesne mase BMI (p=0.00) , povećanje obima struka (p=0.00) i kukova (p=0.02).

Grafikon17. Struktura FCL grupe ispitanika premandeksutelesne mase-BMI



U FCL grupi, 56% ispitanika je bilo normalno uhranjeno, (BMI 18.5-24.9 kg/m²), kao što je prikazano na grafikonu 17, a prema udelu masne mase u ukupnoj telesnoj masi 52% ispitanika je imalo povišen udeo masne mase, FAT%>27 (grafikon 18). Statistički značajno veći broj ispitanika je prema kvalifikacijama indeksa telesne mase, normalno uhranjen ($\chi=9.98$, $p=0.01$). Međutim, nemastistički značajnih razlika u strukturi ispitivane grupe u odnosu na udeo masne mase, ($\chi=0.21$, $p=0.80$).

Grafikon 18. Struktura FCL grupe ispitanika prema udelu masne mase u ukupnoj telesnoj masi



Uvidom u podatke navedene u tabeli 25, prosečna vrednost BMI u ovoj grupi ispitanika je i pre i posle terapije odgovarala kategoriji prekomerno uhranjenih (BMI 25-29.9 kg/m²). Prosek BMI pre terapije je bio 25,18kg/m² uz interkvartalni raspon 17.70-45.70kg/m²

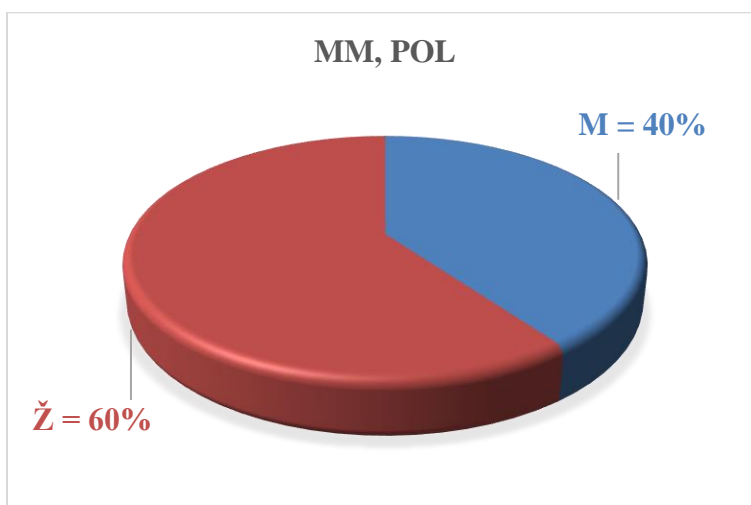
(Mdn=24.70kg/m²) i SD 5.11kg/m² a posle terapije 26,19kg/m² uz interkvartalni raspon 19.50-45.30kg/m² (Mdn=26.0m²) i SD 4,97kg/m². Detektovan je i statistički značajan porast BMI nakon primenjene terapije u ovoj grupi ispitanika (p=0.00).

Srednja vrednost FAT%, pre terapije je bila 28,86 sa interkvartalnim rasponom 17.3-53.0 (Mdn= 26) i SD 8.18, a posle terapije u ovoj grupi ispitanika je bila 28,80, uz interkvartalni raspon 17.3-53.0 (Mdn= 24.9) i SD 8.51. Nije bilo statistički značajne promene u vrednosti FAT%, nakon primenjene terapije (p=0.88)

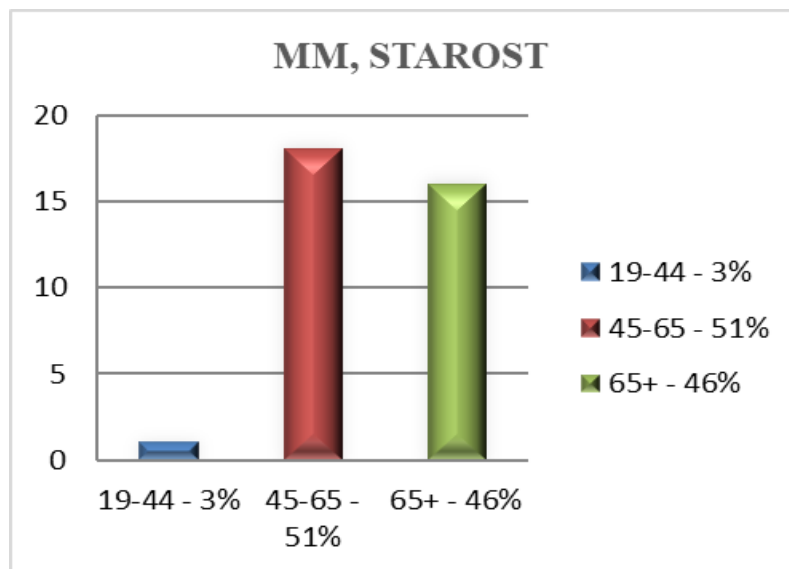
3.Deskriptivne karakteristike MM grupe ispitanika

U MM grupi je bilo više žena 60% u odnosu na muškarce 40% (grafikon 19), ali ove razlike u polnoj strukturi ispitanika nisu statistički značajne, ($\chi=1.00$, p = 0.32). Prosečna starost ispitanika je bila 63,85 godina, a interkvartalni raspon 44-79 godina i medijana 63.85 godina. Kao što je prikazano u grafikonu 19,51% ispitanika ove grupe je bilo starosti 45-65 godina. Postoje statistički značajne razlike u raspodeli ispitanika po starosnim kategorijama ($\chi=13420$, p = 0.00). Značajno manje ispitanika je bilo u prvoj starosnoj kategoriji, 19-44 godine, 3%. Polna struktura grupe nije u skladu sa podacima dostupnim iz literature na osnovu epidamiološkog praćenja za evropsku regiju. [119,120].

Grafikon 19. Polna struktura ispitanika u MM grupi



Grafikon 20. Distribucija ispitanika po starosnim intervalima u MM grupi



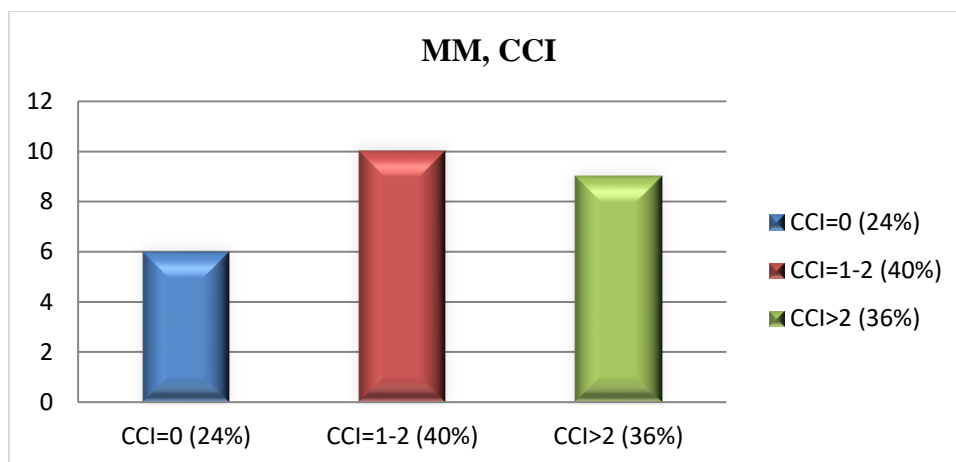
Prema prikazu iz tabele 26. u MM grupi je 60% ispitanika bilo u III kliničkom stadijumu. Ne postoje statistički značajne razlike u strukturi grupe u odnosu na klinički stadijum ($\chi=1.40$, $p = 0.24$).

Tabela26. Distribucija ispitanika po kliničkim stadijumima u MM grupi

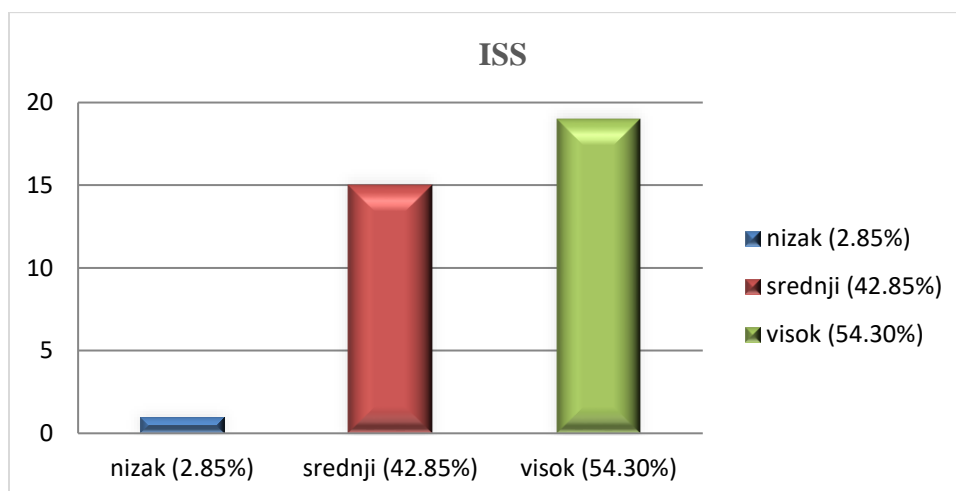
Klinički stadijum MM	Broj ispitanika	%
IIB	14	40.0
IIIA	8	22.9
IIIB	13	37.1

U odnosu na pridružene bolesti, indeksirane skorom komorbiditetnog indeksa CCI, u MM grupi, 24% ispitanika nije imalo nikakve pridružene bolesti, a kod 36% ispitanika je CCI >2. Nije verifikovana statistički značajna razlika u strukturi MM grupe ispitanika prema vrednosti komorbiditetnog indeksa CCI ($\chi=1.24$, $p=0.54$).

Grafikon 21. Struktura MM grupe u odnosu na *Charlson comorbidity index*- CCI



Grafikon 22. Struktura rizika u MM grupi ispitanika prema skorima ISS modela.



Prema ostvarenom skorima ISS prognostičkog modela, najviše ispitanika MM grupe je bilo u visokom riziku, njih 53.30%, a 42.85% je bilo u srednjem riziku (grafikon 22). Postoje statistički značajne razlike u distribuciji rizika unutar MM grupe ispitanika prema skorovima ISS prognostičkog modela ($\chi^2=24.7$, $p = 0.00$). Značajno manje ispitanika je bilo u niskom riziku u poređenju sa ostalim kategorijama rizika.

Nakon sprovedene indukcijske hemioterapije u MM grupi je prema grafikonu 23, u 6% slučajeva postignuta kompletna remisija (CR), veoma dobar parcijalni odgovor (VGPR) u 40%, parcijalna remisija (PR) u 40% i stabilna bolest (SD) u 14% slučajeva.

Grafikon 23. Prikaz postignutih odgovora na primenjenu terapiju u MM grupi ispitanika

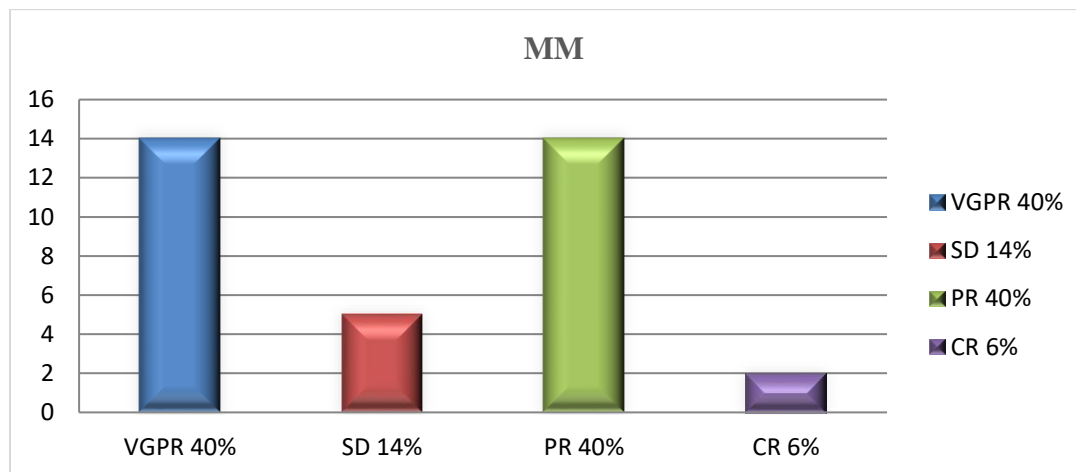


Tabela27. Deskriptivni prikaz varijabli korišćenih tokom istraživanja MM grupi ispitanika.

	MM								
	Pre terapije				Posle terapije				p
	M	SD	Sk	Ku	M	SD	Sk	Ku	
HOMA-IRIn	1.82	0.79	0.70	0.35	1.80	0.72	0.61	-0.32	0.79
HOMA-IRIpp	6.52	4.36	1.23	2.32	6.85	5.23	2.23	7.30	0.86
Telesna masa (kg)	75.28	11.80	-0.13	-1.08	76.37	11.90	-0.10	-1.29	0.23
Visina(cm)	172.05	10.82	0.20	-0.06	172.14	10.82	0.18	-0.07	1.00
BMI (kg/m²)	25.35	2.69	-0.02	-0.72	25.63	2.85	0.28	-0.64	0.59
FAT%	29.70	8.14	0.25	-0.51	30.28	7.86	0.19	0.01	0.39
Obim struka (cm)	92.40	7.52	0.52	-0.68	93.14	8.21	0.58	-0.76	0.34
Obim kukova(cm)	100.34	8.29	0.13	-0.54	101.00	8.65	0.32	-0.76	0.40
ADN (µg/ml)	6.41	3.38	1.60	4.17	7.16	3.33	1.07	0.73	0.00

U MM grupi ispitanika se, prema podacima navedenim u tabeli 27, može reći da varijable ADN i HOMA-IRI pp odstupaju od normalne distribucije. Prema rezultatima sprovedenih analiza, prosečna vrednost HOMA-IRIn ni pre ni posle primenjene terapije nije bila u kategoriji kriterijuma za insulinsku rezistenciju (HOMA-IRIn < 2.2). HOMA-IRIn je pre terapije bila 1.81 sa interkvartalnim rasponom 0.67-4.12, (Mdn=1.70) i SD 0.79, dok je prosečna vrednost posle terapije 1.80 sa interkvartalnim rasponom 0.55-3.33, (Mdn=1.67) i SD 0.72. Prosečna vrednost HOMA-IRIpp je i pre i posle primenjene terapije ispunjavala kriterijume za insulinsku rezistenciju (HOMA-IRIpp ≥ 2.2). Prosečna vrednost HOMA-IRIpp je pre terapije bila 6.52 sa interkvartalnim rasponom 1.07-21.25, (Mdn=5.41) i SD 4.36. Posle terapije je prosečna vrednost HOMA-IRIpp bila 6.85 sa interkvartalnim rasponom 1.22-28.22, (Mdn=5.86) i SD 5.23.

Prosečna vrednost serumskog adiponektina u MM grupi ispitanika pre terapije je 6.41 µg/ml, sa interkvartalnim rasponom 1.94-18.86 µg/ml, (Mdn=5.46µg/ml) i SD 3.38 µg/ml, a posle terapije je 7.16 µg/ml sa interkvartalnim rasponom 2.72-16.31 µg/ml, (Mdn= 6.21µg/ml) i SD 3.33µg/ml. Nakon primenjene terapije u ovoj grupi ispitanika se detektuje statistički značajan porast serumskog nivoa ADN (p=0.00).

Prosečna vrednost telesne mase u ovoj grupi ispitanika je bila 75,28kg pre terapije uz interkvartalni raspon 51-95kg, SD 11.8 i medijanu 78kg i posle terapije 76.37kg uz interkvartalni raspon 54-95kg, (Mdn=77kg) i SD 11.90kg. Nije bilo statistički značajne promene telesne mase nakon primenjene terapije (p=0.23). Telesna visina je nepromenljiva varijabla u zadatom periodu praćenja. Prosek telesne visine je 172.05cm sa interkvartalnim rasponom 149-195cm, (Mdn 169cm) i sa SD 10.82cm. U MM grupi ispitanika je prosek obima struka pre terapije bio 92.4cm sa interkvartalnim rasponom 80-108cm, (Mdn=90cm) i SD 7.52, a posle terapije 93,14cm sa interkvartalnim rasponom 82-110cm, (Mdn=90cm) SD 8.51cm. Prosek obima kukova je pre terapije bio 100.34cm sa interkvartalnim rasponom 85-116cm, (Mdn= 99cm) SD 8.29, a posle terapije 101cm sa interkvartalnim rasponom 88-118cm, (Mdn=100cm) SD 8.65cm.

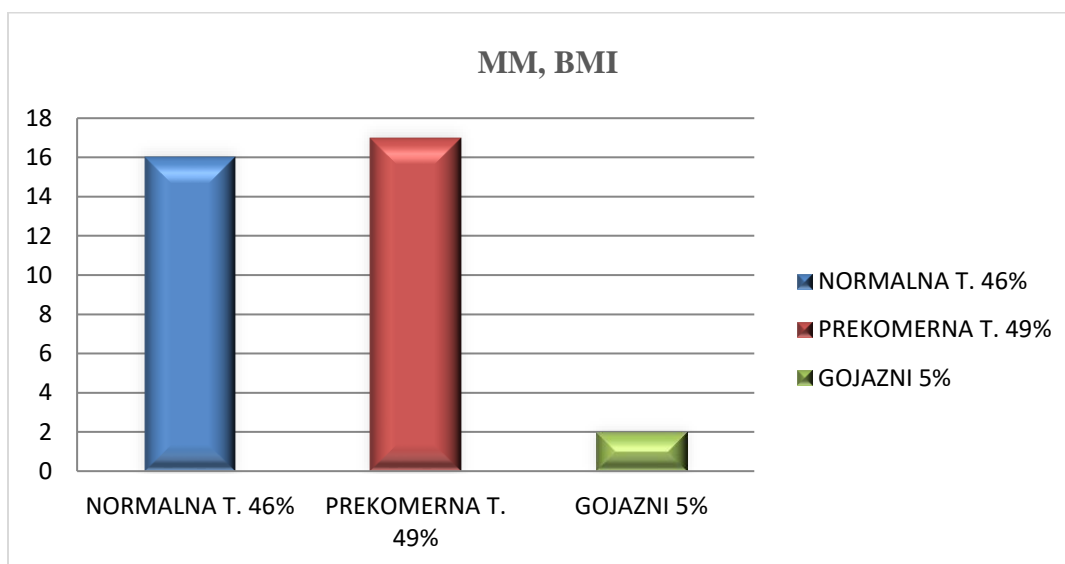
Nije bilo statistički značajne promene obima struka (p=0.34) ni kukova (p=0.40) nakon primenjene terapije u ovoj grupi ispitanika.

Prema prikazu podataka u grafikonima 23 i 24, 48.6% ispitanika je bilo prekomerno uhranjeno ($BMI=25-29.9 \text{ kg/m}^2$), a 62,9% ispitanika ima povećan udeo masne mase u ukupnoj telesnoj masi. Postoje statistički značajne razlike u raspodeli ispitanika po kategorijama uhranjenosti ($\chi=10.87$, $p = 0.00$). Značajno manji broj ispitanika je bio u grupi gojaznih u poređenju sa normalno i prekomerno uhranjenim. U odnosu na udeo masne mase, ne postoje statistički značajne razlike u strukturi MM grupe ispitanika, ($\chi=2.31$, $p = 0.13$).

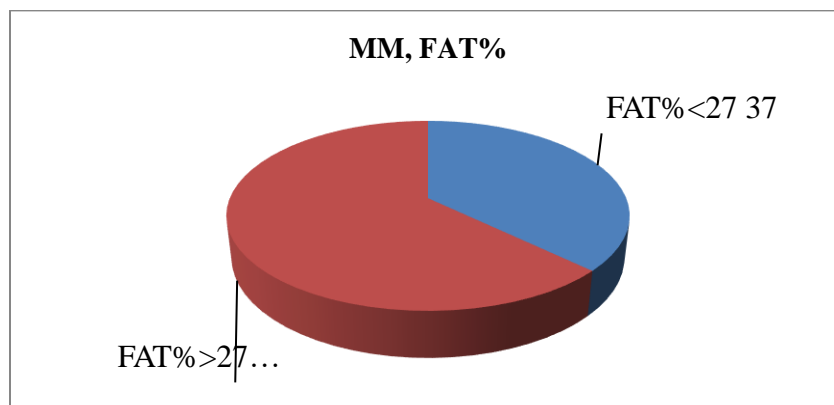
Prosek vrednosti BMI i pre i posle terapije, u MM grupi ispitanika se kvalifikuje u kategoriji prekomerno uhranjeni ($BMI=25-29.9 \text{ kg/m}^2$). Prosečna vrednost BMI je pre terapije bila $25,35 \text{ kg/m}^2$ sa interkvartalnim rasponom $20.40-30.50 \text{ kg/m}^2$, ($Mdn= 25.70 \text{ kg/m}^2$) i SD 2.69 kg/m^2 . Prosek BMI posle terapije je bio $25,63 \text{ kg/m}^2$ uz interkvartalni raspon $21.0-31.50 \text{ kg/m}^2$, ($Mdn=25.20 \text{ kg/m}^2$) i SD 2.85 kg/m^2 . Promena vrednosti BMI nakon primenjene terapije nije bila statistički značajna ($p=0.39$).

Prosečna vrednost FAT% pre terapije je bila je 29,7, sa interkvartalnim rasponom 16.50-46.30, ($Mdn=29.30$) i SD 8.14. Posle terapije je srednja vrednost FAT% bila 30,28, uz interkvartalni raspon 16.30-48.0, ($Mdn=29.70$) i SD 7.86. Promena vrednosti FAT% nakon primenjene terapije nije bila statistički značajna ($p=0.59$).

Grafikon 24. Struktura MM grupe ispitanika prema indeksu telesne mase- BMI.



Grafikon 25. Struktura MM grupe prema udelu masne mase u ukupnoj telesnoj masi- FAT%



4. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcionе hemioterapije kod bolesnika sa B-ćelijskim nehoćkinskim limfomima

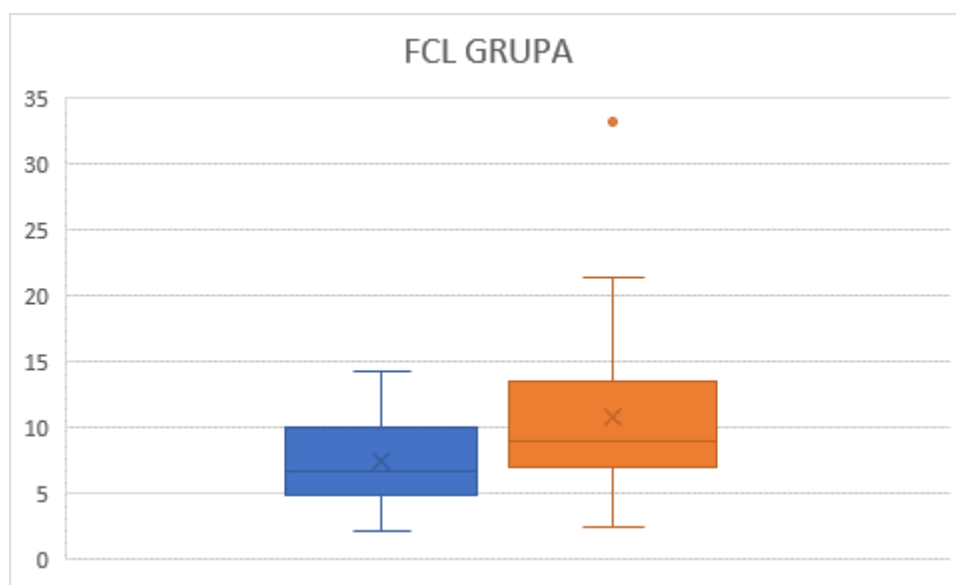
Za poređenje smanjenja i povećanja varijabli inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pri postavljenoj dijagnozi i nakon sprovedene indukcionе hemioterapije kod bolesnika sa B-ćelijskim nehoćkinskim limfomima korišćeni su t-test za zavisne uzorke i Wilcoxonov test predznaka.

Tabela 28. Prikaz promene vrednosti HOMA-IRIn, HOMA IRIpp i serumskog adiponektina nakon sprovedene indukcionе hemioterapije kod bolesnika sa B-ćelijskim nehoćkinskim limfomima.

DLBCL			
	<i>t/Z</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
HOMA-IRIn	-0.24	24	0.84
HOMA-IRIpp	-0.28	-	0.78
ADN	-1.36	-	0.17
FCL			
HOMA-IRIn	-1.20	-	0.23
HOMA-IRIpp	-0.07	0.24	0.95
ADN	-2.63	-	0.00

U DLBCL grupi ispitanika (tabela 28) nije detektovano statistički značajno smanjenje vrednosti insulinske rezistencije, kao ni povećanje nivoa serumskog adiponektina nakon sprovedene indukciono hemioterapije u odnosu na vrednosti izmerene u vreme postavljanja dijagnoze. U FCL grupi ispitanika (tabela 28) se dobijaju isti rezultati za vrednosti insulinske rezistencije, sa tom razlikom da je serumski adiponektin značajno višeg nivoa nakon sprovedene indukciono hemioterapije ($Z = -2.63$, $p < 0.001$) u odnosu na vrednosti izmerene u vreme postavljanja dijagnoze (grafikon26).

Grafikon 26. ADN pre i posle terapije kod FCL grupe ispitanika.



Pregledom rezultata analize promene vrednosti insulinske rezistencije i serumskog adiponektina nakon sprovedene hemioterapije u DLBCL i FCL grupi ispitanika, konstatuje se da je prva hipoteza delimično potvrđena. Naime, u FCL grupi ispitanika, je serumski adiponektin značajno višeg nivoa nakon sprovedene indukciono hemioterapije ($Z = -2.63$, $p < 0.001$) u odnosu na vrednosti izmerene u vreme postavljanja dijagnoze.

4.1. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika DLBCL u odnosu na udeo masne mase- FAT %

Imajući u vidu deskriptivne karakteristike DLBCL grupe u kojoj je 60% ispitanika normalnog indeksa telesne mase, ali je čak 52% sa povišenim udelom masne mase (FAT%>27), u istraživanju su rađene i analize promene vrednosti inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina u podgrupama sa normalnim i povišenim udelom masne mase u ukupnoj telesnoj masi.

Tabela 29. Prikaz promene vrednosti HOMA-IRIn, HOMA IRIpp i serumskog adiponektina nakon sprovedene indukcione hemioterapije u DLBCL grupi ispitanika sa FAT%≤27.

FAT%≤27	Z	p
HOMA-IRIn	-2.23	0.02
HOMA-IRIpp	-0.94	0.35
ADN	-0.63	0.53

Prema podacima navedenim u tabeli 29, postoji statistički značajno smanjenje HOMA-IRIn nakon terapije kod ispitanika sa normalnim udelom masne mase u ukupnoj telesnoj masi (Z= -2,23; p=0,02).

Tabela 30. Prikaz promene vrednosti HOMA-IRIn, HOMA IRIpp i serumskog adiponektina nakon sprovedene indukcione hemioterapije u DLBCL grupi ispitanika sa FAT%>27.

FAT%>27	Z	p
HOMA-IRIn	-1.26	0.21
HOMA-IRIpp	-0.52	0.60
ADN	-1.22	0.22

Nema statistički značajnih razlika u nivoima HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp i ADN pre i nakon terapije kod gojaznih (tabela 30).

4.2. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika DLBCL po grupama kalkulisanog rizika IPI prognoznog modela.

U odnosu na skorove važećih prognoznih modela IPI, R-IPI i NCCN-IPI, DLBCL ispitanici su stratifikovani u grupe rizika. Dopunski su urađene i analize promene insulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle terapije prema ovim grupama rizika. U odnosu na IPI prognozni model, 44% DLBCL ispitanika su u niskom riziku. Za potrebe daljih korelacija grupa srednje niskog i srednje visokog rizika, su spojene u jednu grupu srednjeg rizika (40%).

Tabela 31. Analize promene HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp i ADN posle terapije u grupi DLBCL ispitanika prema kalkulisanom riziku IPI skora.

<i>NIZAK RIZIK</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
HOMA-IRIn	-1.00	0.32
HOMA-IRIpp	-0.85	0.40
ADN	-1.07	0.29
<i>SREDNJI RIZIK</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
HOMA-IRIn	-0.54	0.59
HOMA-IRIpp	-1.07	0.29
ADN	-1.09	0.28
<i>VISOK RIZIK</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
HOMA-IRIn	-0.37	0.71
HOMA-IRIpp	-0.37	0.71
ADN	-0.37	0.71

Prema podacima navedenim u tabeli 31, nema statistički značajne razlike pre i posle terapije u vrednostima inzulinske rezistencije i ADN ni kod jedne grupe ispitanika u odnosu na IPI skor kod ispitanika sa DLBCL.

4.3. Razlike u vrednostima insulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika DLBCL po grupama kalkulisanog rizika R-IPI prognoznog modela.

Prema R-IPI stratifikaciji DLBCL grupe, 32% ispitanika je bilo visokog rizika, loše prognoze. U daljim analizama su prema podacima navedenim u tabeli 32. detektovane promene u nivou serumskog adiponektina nakon terapije samo kod ispitanika visokog rizika.

Tabela 32. Analize promene ADN i HOMA IRI pre i posle terapije u grupi DLBCL prema kalkulisanom riziku R-IPI skora

<i>NIZAK RIZIK</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
HOMA-IRIn	-1.27	0.20
HOMA-IRIpp	-0.59	0.55
ADN	-0.73	0.46
<i>SREDNJI RIZIK</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
HOMA-IRIn	-1.10	0.27
HOMA-IRIpp	-1.10	0.27
ADN	0.00	1.00
<i>VISOK RIZIK</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
HOMAr	0.00	1.00
HOMApp	-0.73	0.47
ADN	-1.82	0.06⁺

Postoje razlike, ali na granici statističke značajnosti ($p=0.06$), samo u slučaju adiponektina i to u smeru da se kod ispitanika sa visokim rizikom prema R-IPI skoru, vrednost adiponektina skoro značajno povećava nakon terapije ($Z=-1,82$, $p=0,06$).

4.4. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika DLBCL po grupama kalkulisanog rizika NCCN-IPI prognoznog modela.

U odnosu na NCCN-IPI stratifikaciju DLBCL grupe, 56% ispitanika je u grupi srednje niskog a 28% srednje visokog rizika. Ove grupe su u daljim analizama spojene u grupu srednjeg rizika, kojoj pripada čak 84% ispitanika i u kojoj je, prema podacima navedenim u tabeli 33, verifikovana promena serumskog adiponektina nakon terapije.

Tabela 33. Analize promene ADN i HOMA-IR_n i HOMA-IR_{pp}, posle terapije u grupi DLBCL prema kalkulisanom riziku NCCN-IPI prognoznog modela.

<i>NIZAK RIZIK</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
HOMA-IR_n	-1.00	0.32
HOMA-IR_p	-0.78	0.44
ADN	-0.36	0.72
<i>SREDNJI RIZIK</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
HOMA-IR_n	-0.17	0.87
HOMA-IR_p	-0.17	0.87
ADN	-2.37	0.02
<i>VISOK RIZIK</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
HOMA-IR_n	-0.45	0.66
HOMA-IR_{pp}	-1.34	0.18
ADN	-1.34	0.18

Postoji statistički značajna razlika kod ispitanika srednjeg rizika prema NCCN-IPI prognoznom modelu, i to u slučaju ADN. Serumski nivo ADN se statistički značajno povećava nakon terapije kod ove grupe ispitanika, ($Z = -2,37$; $p < 0,05$).

4.5. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika sa FCL u odnosu na udeo masne mase

Prema podacima deskriptivne analize FCL grupe iako je 56% ispitanika "kvalifikovano" kao normalno uhranjeno, povišen udeo masne mase u ukupnoj telesnoj masi je imalo 52% ispitanika. I u ovoj grupi ispitanika su rađene dodatne analize promene vrednosti inzulinske rezistencije i serumskog nivoa adiponektina pre i posle terapije, u dve podrupe, u odnosu na udeo masne mase u ukupnoj telesnoj masi.

Tabela 34. Prikaz promene vrednosti HOMA-IRIn , HOMA IRIpp i serumskog adiponektina nakon sprovedene indukcione hemioterapije u FCL grupi ispitanika sa FAT%≤27.

FAT%≤27			
	t/z	df	p
HOMA-IRI n	0.36	-	0.72
HOMA-IRI pp	2.45	13	0.03
ADN	-1.60	-	0.13

Prema podacima navedenim u tabeli 34, postoji statistički značajan pad HOMA-IRIpp u FCL grupi ispitanika sa FAT% ≤ 27 nakon terapije (t=2.45; p<0.05). U FCL grupi ispitanika koji imaju FAT% > 27 postoji statistički značajan pad HOMA-IRIpp (t=2.09; p=0.05) i značajno povećanje ADN nakon terapije (Z= -2.68;p<0,05), sa prikazom u tabeli 35.

Tabela 35. Prikaz promene vrednosti inzulinske rezistencije HOMA-IRIn , HOMA IRIpp i serumskog adiponektina nakon sprovedene indukcione hemioterapije u FCL grupi ispitanika saFAT%>27.

FAT%>27			
	t/z	df	p
HOMA-IRI n	-1.75	-	0.11
HOMA-IRI pp	2.09	10	0.05
ADN	-2.68	-	0.02

4.6. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika sa FCL po grupama kalkulisanog rizika FLIPI - 1 prognoznog modela.

Ispitanici FCL grupe su prema skorima FLIPI- 1 prognoznog modela stratifikovani u podgrupe niskog, intermedijarnog i visokog rizika, unutar kojih su dodatno rađene promene analize varijabli zadatih prvom hipotezom.

Tabela 36. Analize promene HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp i ADN posle terapije u grupi FCL prema kalkulisanom riziku FLIPI-1 prognoznog modela.

FLIPI 1	t/z	df	p
Grupa rizika		NIZAK	
HOMA-IRI n	-1.48	-	0.24
HOMA-IRI pp	-0.92	3	0.43
ADN	-0.88	-	0.44

FLIPI 1	t/z	df	p
Grupa rizika		INTERMEDIJARAN	
HOMA-IRI n	0.30	-	0.98
HOMA-IRI pp	0.31	5	0.77
ADN	-1.01	-	0.36

FLIPI 1	t/z	df	p
Grupa rizika		VISOK	
HOMA-IRI n	-0.33	-	0.78
HOMA-IRI pp	0.16	14	0.88
ADN	-2.15	-	0.05

Prema podacima navedenim u tabeli 36, u FCL grupi visokog rizika prema skorima FLIPI -1 prognoznog modela, dobija se statistički značajno povećanje serumskog nivoa ADN nakon sprovedene terapije, ($Z=-2,15$, $p=0,05$).

4.7. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika sa FCL po grupama kalkulisanog rizika FLIPI-2 prognoznog modela.

Testiranje nije sprovedeno u grupi niskog rizika FLIPI-2 modela, jer je u toj grupi bio samo jedan ispitanik. U intermedijarnom riziku je bilo 52%, dok u visokom riziku je bilo 44% ispitanika FCL grupe.

Tabela 37. Analize promene HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp i ADN pre i posle indukcione hemioterapije u FCL grupi ispitanika prema kalkulisanom riziku FLIPI-2 prognoznog modela.

FLIPI 2	t/z	df	p
Grupa rizika		<i>Nizak</i>	
HOMA-IRIn	-	-	-
HOMA-IRIpp	-	-	-
ADN	-	-	-
Grupa rizika		<i>Intermedijarni</i>	
HOMA-IRIn	-1.60	-	0.14
HOMA-IRIpp	-0.22	12	0.83
ADN	-2.33	-	0.04
Grupa rizika		<i>Visok</i>	
HOMA-IRIn	0.31	-	0.76
HOMA-IRIp	0.05	10	0.97
ADN	-1.92	-	0.08

Prema podacima navedenim u tabeli 37, u grupi FLIPI- 2 intermedijarnog rizika se dobija statistički značajno povećanje serumskog nivoa ADN nakon sprovedene terapije ($Z=-2,33$; $p<0,05$).

4.8. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika sa FCL po grupama kalkulisanog rizika PRIMA-PI prognoznog modela.

Tabela 38. Analize promene HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp i ADN posle indukcione hemioterapije u FCL grupi ispitanika prema kalkulisanom riziku PRIMA- PI prognoznog modela.

PRIMA PI				
	t/z	df	p	
Grupa rizika		<i>Nizak</i>		
HOMA-IRIn	-0.77	-		0.48
HOMA-IRIpp	0.05	6		0.96
ADN	-0.79	-		0.46
Grupa rizika		<i>Intermedijaran</i>		
HOMA-IRIn	-0.20	-		0.85
HOMA-IRIpp	0.27	10		0.80
ADN	-2.40	-		0.04
Grupa rizika		<i>Visok</i>		
HOMA-IRIn	-0.84	-		0.44
HOMA-IRIpp	-0.23	6		0.83
ADN	-1.64	-		0.15

U grupi intermedijarnog rizika prema skoru PRIMA- PI modela se dobija statistički značajno povećanje serumskog nivoa ADN nakon sprovedene terapije, ($Z=-2,40$; $p<0,05$).

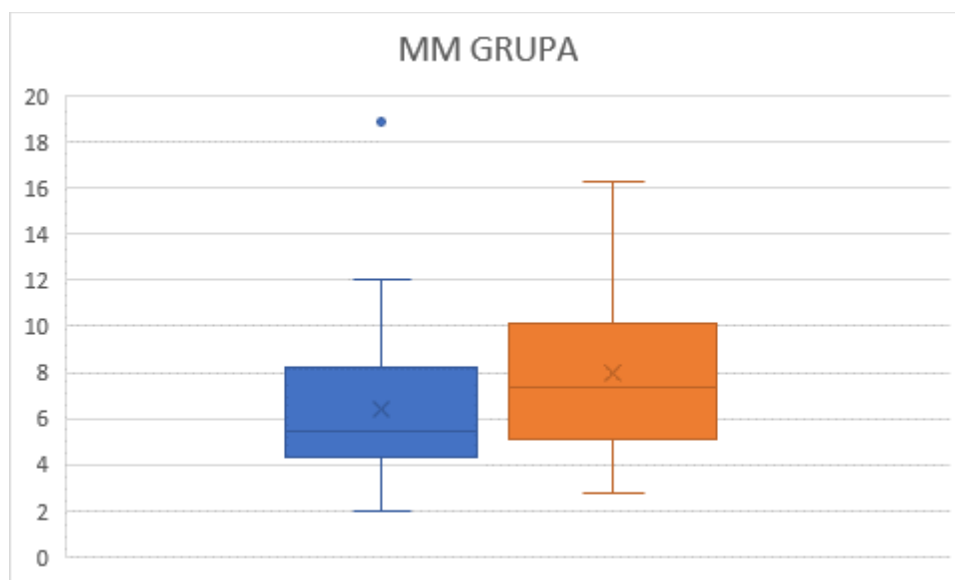
5. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika sa multiplim mijelomom

Tabela 39. Prikaz promene vrednosti inzulinske rezistencije HOMA-IRIn, HOMA IRIpp i serumskog adiponektina nakon sprovedene indukcione hemioterapije kod bolesnika sa multiplim mijelomom.

MM			
	<i>t/Z</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
HOMA-IRIn	0.27	34	0.79
HOMA-IRIpp	-0.17	-	0.86
ADN	-2.93	-	0.00

U MM grupi ispitanika (tabela 39) ne postoji statistički značajno smanjenje vrednosti, HOMA-IRIn i HOMA-IRIpp, nakon sprovedenog lečenja. Serumski nivo adiponektina je i kod ove grupe značajno višeg nivoa nakon sprovedene indukcione hemioterapije ($Z = -2.93$, $p < 0.001$) u odnosu na vrednosti izmerene u vreme postavljanja dijagnoze (grafikon 27).

Grafikon 27. ADN pre i posle terapije kod MM grupe ispitanika



Pregledom rezultata analize promene vrednosti inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina nakon sprovedene hemioterapije u MM grupi ispitanika, konstatuje se da je druga hipoteza delimično potvrđena. Naime, dokazano je da postoji statistički značajno povećanje nivoa serumskog adiponektina nakon sprovedene indukcione hemioterapije u odnosu na vrednosti izmerene u vreme postavljanja dijagnoze kod bolesnika sa multiplim mijelomom, ($Z = -2.93$, $p < 0.001$). Promene vrednosti inzulinske rezistencije, nakon primenjene terapije, nisu dokazane.

5.1. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika sa multiplim mijelomom u odnosu na udeo masne mase- FAT%

Tabela 40. Prikaz promene vrednosti inzulinske rezistencije HOMA-IRIn, HOMA IRlpp i serumskog adiponektina nakon sprovedene indukcione hemioterapije kod bolesnika sa multiplim mijelomom u odnosu na udeo masne mase- FAT %.

MM			
	t/z	df	p
FAT% ≤27			
HOMA-IRI n	-0.75	-	0.47
HOMA-IRI pp	-0.71	9	0.49
ADN	-2.12	-	0.05
FAT% >27			
HOMA-IRI n	0.51	-	0.62
HOMA-IRI pp	-0.13	24	0.90
ADN	-0.62	-	0.54

U MM grupi ispitanika sa FAT% <27, postoji statistički značajan porast ADN nakon terapije, ($Z = -2.12$; $p = 0.05$).

5.2. Razlike u vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina pre i posle indukcione hemioterapije kod bolesnika sa multiplim mijelomom prema kalkulisanom riziku ISS prognoznog modela

Tabela 41. Analize promene HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp i ADN pre i posle indukcione hemioterapije u grupi MM prema kalkulisanom riziku ISS prognoznog modela

ISS	t/z	df	p
Grupa rizika		<i>Intermedijarni</i>	
HOMA-IRIn	1.06	14	0.31
HOMA-IRIpp	-0.84	-	0.41
ADN	-1.36	-	0.20
Grupa rizika		<i>Visok</i>	
HOMA-IRIn	-0.41	18	0.69
HOMA-IRIpp	0.54	-	0.60
ADN	-0.90	-	0.38

Testiranje nije sprovedeno u grupi niskog rizika prema skoruu ISS modela, jer je samo jedan ispitanik bio u toj grupi. Nema statistički značajnih razlika u merenim parametrima pre i posle terapije kod MM grupe ispitanika podeljenim po kategorijama ISS rizika.

6. Korelacije inicijalne vrednosti inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina sa kliničkim stadijumom bolesti i skorom testiranog prognoznog modela pre indukcionu hemioterapije u sve tri grupe ispitanika

Tabela 42. Analize korelacije inicijalnih vrednosti HOMA-IRIn, HOMA-IRIppi ADN sa kliničkim stadijumom bolesti i skorom prognoznog modela za svaku grupu ispitanika

DLBCL				
	Klinički stadijum bolesti	IPI	R-IPI	NCCN-IPI
HOMA-IRIn	-0.08 (p=0.71)	-0.11 (p=0.62)	-0.14 (p=0.50)	-0.18 (p=.38)
HOMA-IRIpp	-0.14 (p=0.49)	-0.06 (p=0.79)	0.07 (p=0.75)	-0.16 (p=0.46)
ADN	-0.17 (p=0.40)	-0.15 (p=0.48)	-0.12 (p=0.59)	-0.01 (p=0.95)
FCL				
	Klinički stadijum bolesti	FLIPI	FLIPI2	PRIMA PI
HOMA-IRIn	-0.17 (p=0.43)	0.09 (p=0.62)	0.10 (p=0.63)	0.09 (p=0.66)
HOMA-IRIpp	-0.30 (p=0.14)	-0.17 (p=0.42)	-0.25 (p=0.23)	-0.21 (p=0.31)
ADN	-0.09 (p=0.67)	0.15 (p=0.49)	0.26 (p=0.20)	-0.02 (p=0.94)
MM				
	Klinički stadijum bolesti	ISS		
HOMA-IRIn	0.26 (p=0.13)	-0.09 (p=0.59)		
HOMA-IRIpp	0.22 (p=0.21)	-0.08 (p=0.64)		
ADN	-0.01 (p=0.93)	-0.05 (p=0.77)		

Napomena. U zagradama su navedene p-vrednosti za dobijene koeficijente korelacije.

Uvidom u tabelu 42, može se ustanoviti da ne postoji statistički značajna korelacija inicijalnih vrednosti inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina sa kliničkim stadijumom bolesti i skorovima testiranog prognoznog modela ni kod jedne od tri grupe ispitanika, s obziromna to da *p* nivo ni za jedan koeficijent korelacije nije ispod kritične vrednosti od 0.05. Ovakvim rezultatima sprovedenih analiza, treća hipoteza nije potvrđena.

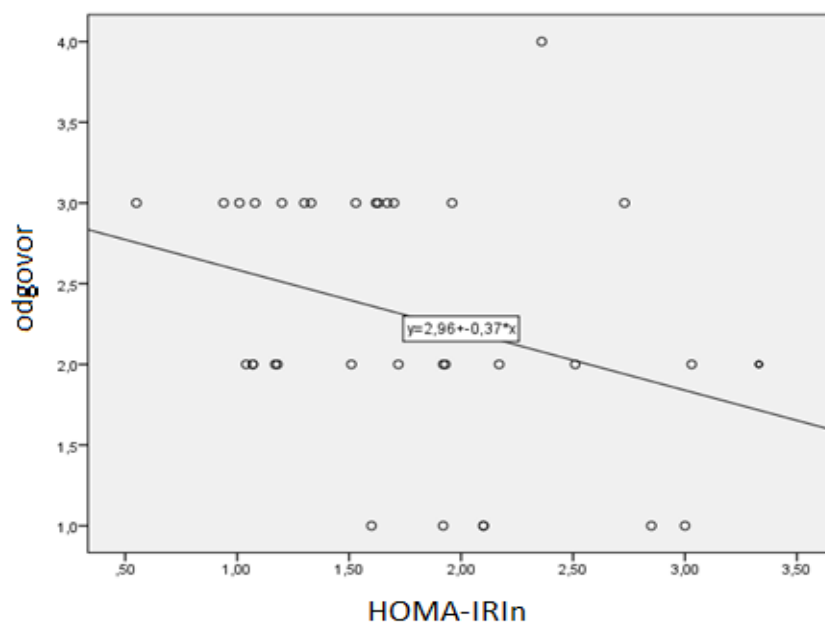
7. Korelacije postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina posle terapije u sve tri grupe ispitanika

Tabela 43. Analize korelacije postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima HOMA-IRIn, HOMA-IRIppi ADN posle terapije u svim grupama ispitanika.

	DLBCL	FCL	MM
	Postignut terapijski odgovor	Postignut terapijski odgovor	Postignut terapijski odgovor
HOMA-IRIn	-0.04 (p=0.87)	-0.01 (p=0.96)	-0.34 (p=0.04)
HOMA-IRIppi	0.02 (p=0.92)	-0.17 (p=0.41)	-0.30 (p=0.08)
ADN	0.02 (p=0.92)	-0.05 (p=0.83)	-0.09 (p=0.60)

Kada se govori o relacijama postignutog terapijskog odgovora i vrednosti inzulinske rezistencije, značajna negativna relacija se uočava kod grupe MM ispitanika. Naime, što su više vrednosti HOMA-IRIn kod ove grupe ispitanika, postiže se i lošiji terapijski odgovor ($\rho = -0.34$, $p = 0.04$). Prikaz ove negativne korelacije je dat na grafikonu 28. Isto važi i suprotno, niže vrednosti HOMA-IRIn kod ovih ispitanika zapravo znače i bolji odgovor na terapiju, tj. na manju verovatnoću progresije bolesti i na veću verovatnoću remisije. Kod DLBCL i FCL grupe ispitanika nisu zabeležene značajne statističke relacije. Kada se govori o vrednostima serumskog adiponektina, one ne ostvaruju značajne relacije sa postignutim terapijskim odgovorom ni kod jedne grupe ispitanika.

Grafikon 28. Prikaz negativne korelacije HOMA-IRIn i postignutog terapijskog odgovora u MM grupi ispitanika.



7.1. Korelacije inicijalnog kliničkog stadijuma bolesti i postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima serumskog adiponektina i inzulinske rezistencije pre i posle terapije u DLBCL grupi ispitanika u odnosu na udeo masne mase.

Tabela 44. Analiza korelacije kliničkog stadijuma i postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp i ADN pre i posle terapije u DLBCL grupi ispitanika u odnosu na udeo masne mase.

DLBCL	FAT % ≤27			
	Klinički stadijum bolesti	p	Terapijski odgovor	P
HOMA-IRIn	0.23	0.47	-0.58	0.05
HOMA-IRIpp	0.09	0.78	0.19	0.55
ADN	-0.29	0.37	0.01	0.99
HOMA-IRIn posle Th	0.15	0.65	-0.63	0.03
HOMA-IRI posle Th	0.09	0.78	-0.73	0.01
ADN posle Th	-0.29	0.35	0.05	0.87
	FAT% >27			
	Klinički stadijum bolesti	p	Terapijski odgovor	P
HOMA-IRIn	-0.26	0.38	0.10	0.75
HOMA-IRIpp	-0.17	0.58	-0.30	0.33
ADN	-0.02	0.94	-0.22	0.47
HOMA- IRInposle Th	-0.11	0.71	-0.24	0.43
HOMA-IRI posle Th	-0.11	0.71	-0.21	0.48
ADN posle Th	-0.13	0.69	-0.07	0.83

Uvidom u koeficijente korelacije, navedene u tabeli 44, može se ustanoviti da se značajne relacije mogu detektovati samo kod ispitanika normalne uhranjenosti. Naime, HOMA-IRIn pre i posle terapije su u značajnoj negativnoj korelaciji sa terapijskim odgovorom, odnosno niži pokazatelji HOMA-IRIn su u oba merenja (pre i posle th) povezani sa boljim odgovorom na terapiju kod normalno uhranjenih ispitanika. Isto veži za pokazatelj HOMA-IRIpp nakon terapije. Kod gojaznih ipitanika značajne relacije nisu ustanovljene.

7.2. Korelacije inicijalnog kliničkog stadijuma bolesti i postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima serumskog adiponektina i inzulinske rezistencije pre i posle terapije u DLBCL grupi ispitanika prema kalkulisanom riziku R-IPI prognoznog modela

Tabela 45. Analiza korelacije kliničkog stadijuma i postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp i ADN pre i posle terapije u DLBCL grupi ispitanika prema kalkulisanom R-IPI riziku

R-IPI		Klinički stadijum bolesti	p	Terapijski odgovor	p
NIZAK RIZIK	HOMA-IRIn	0.20	0.46	-0.23	0.40
	HOMA-IRIpp	0.14	0.61	-0.20	0.47
	ADN	0.16	0.56	-0.06	0.84
	HOMA-IRIn	0.33	0.22	-0.08	0.76
	posle Th				
	HOMA-IRI	-0.29	0.27	-0.20	0.47
	posle Th				
SREDNJI RIZIK	ADN posle Th	-0.59	0.04	-0.03	0.92
	HOMA-IRIn	0.00	1.00	-0.06	0.90
	HOMA-IRIpp	0.14	0.76	-0.42	0.36
	ADN	-0.22	0.64	0.78	0.04
	HOMA-IRIn	-0.58	0.18	-0.54	0.21
	posle Th				
	HOMA-IRI	0.43	0.33	0.42	0.35
posle Th					
	ADN posle Th	0.29	0.53	0.78	0.04

Postoji statistički značajna korelacija ($p < 0,05$) između nivoa adiponektina i kliničkog stadijuma bolesti u grupi niskorizičnih ispitanika nakon sprovedene terapije. Viši ADN nakon

terapije u vezi je sa nižim kliničkim stadijumom bolesti inicijalno samo kod ove niskorizične grupe ispitanika. Kada se govori o terapijskom odgovoru, on je značajno povezan sa nivoom adiponektina u grupi ispitanika sa srednjim rizikom. Viši nivo adiponektina je i pre i posle terapije povezan sa boljim terapijskim odgovorom kod ove grupe ispitanika.

7.3. Korelacije kliničkog stadijuma bolesti i postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima serumskog adiponektina i inzulinske rezistencije u FCL grupi ispitanika u odnosu na udeo masne mase

Tabela 46. Analiza korelacije kliničkog stadijuma i postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp i ADN pre i posle terapije u FCL grupi ispitanika u odnosu na udeo masne mase.

FCL	FAT%<27		
	HOMA-IRIn pre th	HOMA-IRI pp pre th	ADN pre th
Klinički stadijum	0.20	0.59*	-0.29
FLIPI1	0.15	0.14	-0.16
FLIPI2	0.04	-0.28	0.13
PRIMA PI	0.06	-0.25	-0.15
Terapijski odgovor	-0.15	-0.20	0.39
	FAT% > 27		
Klinički stadijum	0.04	-0.01	-0.13
FLIPI 1	-0.01	-0.14	0.40
FLIPI 2	-0.01	-0.04	0.34
PRIMA PI	-0.03	-0.01	0.13
Terapijski odgovor	-0.33	-0.44	0.24

*p<0.05.

Postoji statistički značajna pozitivna korelacija između inicijalne vrednosti HOMA-IRIpp i kliničkog stadijuma u FCL grupi normalno uhranjenih ispitanika. Naime, ispitanici sa normalnim udelom masne mase, koji su u odmaklom kliničkom stadijumu bolesti imaju statistički značano višu inicijalnu vrednost HOMA-IRIpp.

7.4. Korelacije serumskog adiponektina i inzulinske rezistencije sa kliničkim stadijumom bolesti i postignutim terapijskim odgovorom u FCL grupi prema kalkulisanom riziku FLIPI-1 prognoznog modela

Tabela 47. Analiza korelacije kliničkog stadijuma i postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp i ADN pre terapije u FCL grupi ispitanika prema kalkulisanom riziku FLIPI -1 prognoznog modela

FLIPI 1		Nizak rizik		
	HOMA-IRIn	HOMA-IRIpp	ADN	
Klinički stadijum	-0.77	-0.65	-0.04	
Terapijski odgovor	0.77	0.54	-0.54	
		Intermedijarni rizik		
	HOMA-IRIn	HOMA-IRIpp	ADN	
Klinički stadijum	0.09	0.99*	0.27	
Terapijski odgovor	0.43	0.54	0.37	
		Visok rizik		
	HOMA-IRIn	HOMA-IRIpp	ADN	
Klinički stadijum	0.53*	-0.41	-0.03	
Terapijski odgovor	-0.30	-0.33	-0.19	

*p<.05.

U grupi srednjerizičnih ispitanika prema skorom FLIPI- 2 modela, izdvaja se pozitivna korelacija kliničkog stadijuma i HOMA-IRIpp, odnosno ispitanici sa povišenim nivoima HOMA-IRIpp će biti u višem kliničkom stadijumu od ispitanika sa nižim nivoima HOMA-IRIpp. U grupi visokorizičnih ispitanika, dobile su se pozitivne korelacije HOMA-IRIn sa kliničkim stadijumom. Pacijenti koji se nalaze u nepovoljnijem kliničkom stadijumu imaju i veću vrednost HOMA-IRIn.

7.5. Korelacije serumskog adiponektina i insulinske rezistencije sa kliničkim stadijumom bolesti i postignutim terapijskim odgovorom u FCL grupi prema kalkulisanom riziku FLIPI-2 prognoznog modela.

Tabela 48. Analiza korelacije kliničkog stadijuma i postignutog terapijskog odgovora sa inicijalnim vrednostima HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp i ADN u FCL grupi ispitanika prema kalkulisanom riziku FLIPI 2 prognoznog modela.

FLIPI 2	Intermedijaran rizik		
	HOMA-IRIn	HOMA-IRIpp	ADN
Klinički stadijum	-0.32	-0.45	0.20
Terapijski odgovor	0.07	-0.24	0.27
	Visok rizik		
	HOMA-IRIn	HOMA-IRIpp	ADN
Klinički stadijum	0.71*	-0.55	0.02
Terapijski odgovor	-0.15	-0.31	-0.31

*p<0.05.

U grupi visokog rizika prema skor FLIPI-2 modela se izdvaja statistički značajna pozitivna korelacija HOMA-IRIn i kliničkog stadijuma bolesti. Naime, kod visokorizičnih bolesnika sa Zbog malog broja ispitanika, kalkulacija nije bila moguća u grupi niskog rizika.

7.6. Korelacije serumskog adiponektina i inzulinske rezistencije sa kliničkim stadijumom bolesti i postignutim terapijskim odgovorom u FCL grupi prema kalkulisanom riziku PRIMA PI prognoznog modela.

Tabela 49. Analiza korelacije kliničkog stadijuma i postignutog terapijskog odgovora sa inicijalnim vrednostima HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp i ADN u FCL grupi ispitanika prema kalkulisanom PRIMA-PI riziku.

PRIMA PI		Nizak rizik	
	HOMA-IRIn	HOMA-IRIpp	ADN
Klinički stadijum	-0.39	-0.74	0.40
Terapijski odgovor	0.51	0.19	0.55
		Intermedijaran rizik	
	HOMA-IRIn	HOMA-IRIpp	ADN
Klinički stadijum	-0.49	0.69*	-0.20
Terapijski odgovor	-0.36	-0.50	-0.23
		Visok rizik	
	HOMA-IRIn	HOMA-IRIpp	ADN
Klinički stadijum	-0.15	-0.16	-0.03
Terapijski odgovor	0.00	0.00	0.00

*p<0.05.

U grupi intermedijarnog rizika prema skorima PRIMA-PI modela se izdvaja statistički značajna pozitivna korelacija HOMA-IRIpp sa kliničkim stadijumom bolesti. U ostalim grupama rizika u odnosu na skor PRIMA-PI modela nisu detektovane statistički značajne korelacije.

7.7. Korelacije kliničkog stadijuma bolesti i postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima serumskog adiponektina i inzulinske rezistencije u MM grupi u odnosu na udeo masne mase

Tabela50. Analiza korelacije kliničkog stadijuma i postignutog terapijskog odgovora sa inicijalnim vrednostima HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp i ADN u MM grupi ispitanika u odnosu na udeo masne mase

MM	FAT%<27		
	HOMA-IRIn pre th	HOMA-IRIpp pre th	ADN pre th
Klinički stadijum	0.34	0.50	-0.36
Terapijski odgovor	-0.02	0.08	0.08
ISS	0.27	-0.29	-0.32
	FAT%>27		
Klinički stadijum	0.07	0.02	-0.01
Terapijski odgovor	-0.33	-0.44	.24
ISS	0.15	0.22	0.15

*p<0.05.

Nisu detektovane statistički značajne korelacije između inzulinske rezistencije, serumskog adiponektina i kliničkog stadijuma bolesti, grupe ISS rizika i ostvarenog terapijskog odgovora kod MM ispitanika nezavisno od udela masne mase u ukupnoj telesnoj masi.

7.8. Korelacije inzulinske rezistencije i serumskog adiponektina sa kliničkim stadijumom bolesti i postignutim terapijskim odgovorom u MM grupi prema kalkulisanom riziku ISS prognoznog modela.

Tabela 51. Analiza korelacije kliničkog stadijuma i postignutog terapijskog odgovora sa inicijalnim vrednostima HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp i ADN u MM grupi ispitanika prema kalkulisanom ISS riziku.

ISS	Intermedijaran rizik		
	HOMA-IRIn	HOMA-IRIpp	ADN
Klinički stadijum	0.23	0.16	-0.09
Terapijski odgovor	-.34	-0.23	-0.09
	Visok rizik		
	HOMA-IRIn	HOMA-IRIpp	ADN
Klinički stadijum	0.39	-0.09	0.07
Terapijski odgovor	-.31	-0.53*	-0.04

*p<0.05.

U grupi visokog rizika prema skoru ISS modela detektovana je negativna korelacija između HOMA-IRIpp i terapijskog odgovora. Naime, ispitanici sa nižim HOMA-IRIpp ostvaruju bolji terapijski odgovor.

8. Korelacije skora testiranog prognoznog modela i postignutog terapijskog odgovora sa antropometrijskim merama pre terapije u sve tri grupe ispitanika

Tabela52. Analiza korelacije skora testiranog prognoznog modela i postignutog terapijskog odgovora sa inicijalnim antropometrijskim merama.

DLBCL	BMI	visina	Telesna masa	Obim struka	Obim kukova	FAT%
IPI	0.11 (p=0.61)	-0.06 (p=0.79)	0.03 (p=0.91)	0.04 (p=0.85)	0.12 (p=0.58)	0.12 (p=0.58)
R-IPI	0.14 (p=0.49)	-0.07 (p=0.74)	0.04 (p=0.86)	0.07 (p=0.76)	0.24 (p=0.25)	0.26 (p=0.20)
NCCN-IPI	0.04 (p=0.86)	-0.09 (p=0.65)	-0.03 (p=0.87)	0.04 (p=0.84)	0.16 (p=0.44)	0.28 (p=0.17)
Postigut terapijski odgovor	0.12 (p=0.56)	-0.08 (p=0.70)	0.04 (p=0.84)	0.17 (p=0.43)	0.05 (p=0.82)	0.02 (p=0.92)
FCL	BMI	visina	Telesna masa	Obim struka	Obim kukova	FAT%
FLIPI	-0.12 (p=0.55)	0.16 (p=0.44)	-0.05 (p=0.82)	0.02 (p=0.94)	-0.02 (p=0.92)	0.02 (p=0.94)
FLIPI2	-0.01 (p=0.96)	0.10 (p=0.65)	-0.03 (p=0.89)	0.14 (p=0.52)	0.02 (p=0.91)	0.14 (p=0.52)
PRIMA PI	0.03 (p=0.89)	0.05 (p=0.82)	0.04 (p=0.83)	0.10 (p=0.62)	0.02 (p=0.92)	0.20 (p=0.35)
Postignut terapijski odgovor	-0.27 (p=0.19)	-0.39 (p=0.05)	-0.47 (p=0.02)	-0.44 (p=0.03)	-0.46 (p=0.02)	-0.09 (p=0.66)
MM	BMI	visina	Telesna masa	Obim struka	Obim kuka	FAT%
ISS	-0.04 (p=0.83)	-0.05 (p=0.77)	-0.09 (p=0.61)	-0.09 (p=0.63)	-0.17 (p=0.32)	-0.08 (p=0.66)
Postignut terapijski odgovor	-0.04 (p=0.83)	-0.30 (p=0.08)	-0.03 (p=0.18)	-0.19 (p=0.28)	-0.18 (p=0.30)	0.02 (p=0.90)

Uvidom u tabelu 52, može se zaključiti da većina antropometrijskih parametara ne ostvaruje značajne korelacije u trenutku pre indukcionu terapiju u sve tri grupe ispitanika. Značajne negativne korelacije srednjeg intenziteta primetne su samo u slučaju FCL grupe ispitanika, gde postignut terapijski odgovor ostvaruje značajne relacije sa visinom ($\rho = -0.39$, $p = 0.05$), težinom ($\rho = -0.47$, $p = 0.02$), obimom struka ($\rho = -0.44$, $p = 0.03$) i obimom kukova ($\rho = -0.46$, $p = 0.02$). Ukoliko su ovi parametri više izraženi kod ispitanika pre terapije, veća je verovatnoća da će odgovorna terapiju biti lošiji.

9. Korelacije skora testiranog prognoznog modela i postignutog terapijskog odgovora sa antropometrijskim merama posle terapije u svim grupama ispitanika

Tabela 53. Analiza korelacije skora testiranog prognoznog modela i postignutog terapijskog odgovora sa antropometrijskim merama posle terapije

DLBCL	BMI	visina	težina	Obim struka	Obim kukova	FAT%
IPI	-0.06 (p=0.80)	0.03 (p=0.87)	-0.03 (p=0.89)	-0.01 (p=0.98)	-0.01 (p=0.95)	0.02 (p=0.92)
R-IPI	-0.06 (p=0.77)	0.08 (p=0.72)	-0.02 (p=0.93)	0.02 (p=0.93)	-0.01 (p=0.98)	0.01 (p=0.98)
NCCN-IPI	-0.23 (p=0.28)	-0.03 (p=0.87)	-0.14 (p=0.50)	-0.04 (p=0.84)	-0.10 (p=0.63)	-0.10 (p=0.63)
Postigut terapijski odgovor	-0.29 (p=0.16)	-0.01 (p=0.98)	-0.19 (p=0.39)	-0.24 (p=0.25)	-0.11 (p=0.59)	-0.02 (p=0.12)
FCL	BMI	visina	Telesna masa	Obim struka	Obim kukova	FAT%
FLIPI	-0.21 (p=0.30)	-0.16 (p=0.46)	0.35 (p=0.09)	-0.36 (p=0.28)	-0.10 (p=0.63)	-0.24 (p=0.25)
FLIPI2	-0.27 (p=0.19)	-0.25 (p=0.23)	0.42 (p=0.04)	-0.37 (p=0.07)	0.03 (p=0.87)	-0.14 (p=0.59)
PRIMA PI	-0.25 (p=0.22)	-0.25 (p=0.22)	0.42 (p=0.04)	-0.30 (p=0.14)	-0.16 (p=0.46)	0.04 (p=0.83)
Postignut terapijski odgovor	-0.09 (p=0.68)	-0.39 (p=0.05)	-0.43 (p=0.03)	-0.34 (p=0.09)	-0.11 (p=0.60)	0.04 (p=0.87)
MM	BMI	visina	težina	Obim struka	Obim kuka	FAT%
ISS	-0.08 (p=0.64)	0.03 (p=0.85)	-0.02 (p=0.91)	-0.04 (p=0.80)	-0.12 (p=0.50)	-0.02 (p=0.92)
Postignut terapijski odgovor	-0.09 (p=0.62)	-0.32 (p=0.06)	-0.29 (p=0.09)	-0.16 (p=0.35)	-0.08 (p=0.65)	0.07 (p=0.67)

Uvidom u tabelu 53, zaključuje se da se samo u grupi FCL ispitanika mogu detektovati značajne korelacije nakon primene terapije. Značajne pozitivne korelacije ostvaruje telesna masa ispitanika posle terapije sa skorovima prognoznih modela FLIPI-2, PRIMA- PI, a negativne korelacije sa postignutim terapijskim odgovorom. Veća telesna masa ispitanika korelira sa većim vrednostima FLIPI-2 ($r = 0.42$, $p = 0.04$) i PRIMA- PI ($r = 0.42$, $p = 0.04$) skora, dakle sa lošijom prognozom, a istovremeno i sa slabijim terapijskim odgovorom ($\rho = -0.43$, $p = 0.03$). Takođe, niži ispitanici imaju veću šansu za kompletnu remisiju, s obzirom na negativnu i značajnu korelaciju visine i postignutog terapijskog odgovora ($\rho = -0.39$, $p = 0.05$). U DLBCL i MM grupi ispitanika nisu detektovane statistički značajne korelacije između testiranog prognoznog modela, postignutog terapijskog odgovora sa antropometrijskim merama nakon primenjene terapije. Rezultatima sprovedenih analiza korelacije skora testiranog prognoznog modela i postignutog terapijskog odgovora sa antropometrijskim merama posle terapije je delimično potvrđena peta hipoteza.

10. Korelacija inicijalnog nivoa D vitamina sa ADN i skorovima testiranih prognoznih modela za svaku grupu ispitanika

Sobzirom na evidentan imunomodulatorni uticaj D vitamina i njegovo učešće u patogenetskim procesima maligniteta, rađene su i analize kretanja serumskog nivoa D vitamina, uz korelacije sa varijablama zadatim u hipotezama.

Tabela 54. Analiza promene serumskog nivoa D vitamina nakon primenjene terapije u svima grupama ispitanika

	PRE TERAPIJE		POSLE TERAPIJE		DLBCL	
	M	SD	M	SD	t/z	p
D VITAMIN	49.19	21.11	55.08	21	-1.16	0.26
					FCL	
D VITAMIN	46.96	18.86	54.44	22.73	-1.12	0.28
					MM	
D VITAMIN	39.95	16.04	50.50	20.81	-3.28	0.00

Postoji statistički značajno povećanje nivoa vitamina D nakon terapije u grupi MM ispitanika.

Tabela55. Analiza korelacije inicijalnog nivoa D vitamina sa ADN i skorovima testiranih prognoznih modela za svaku grupu ispitanika.

		DLBCL			
		ADN	IPI	R-IPI	NCCN-IPI
Inicijalni	nivo	0.04 (p = 0.86)	-0.15 (p = 0.47)	-0.18 (p = 0.40)	-0.15 (p = 0.49)
vitamina D					
		FCL			
		ADN	FLIPI	FLIPI2	PRIMA PI
Inicijalni	nivo	-0.06 (p = 0.76)	0.27 (p = 0.19)	0.24 (p = 0.25)	0.29 (p = 0.17)
vitamina D					
		MM			
		ADN	ISS		
Inicijalni	nivo	-0.01 (p = 0.95)	0.25 (p = 0.14)		
vitamina D					

U procenama korelacije serumskog nivoa D vitamina sa serumskim nivoom ADN i skorovima testiranih prognoznih modela, uočeno je da nema značajne povezanosti između inicijalnog nivoa D vitamina i skorova prognoznih modela kao i serumskog nivoa ADN ni u jednoj grupi ispitanika. Dalje analize korelacije su rađene u odnosu na nivo D vitamina 50nmol/l. Naime, prema podacima dostupnim iz literature "cut off" serumski nivo D vitamina od 50nmol/l ukazuje na razliku suficijencije od deficijencije. [121]. Vrednosti manje od 25nmol/l predstavljaju insuficijenciju. Vrednosti D vitamina >75nmol/ se smatraju poželjnim za opštu populaciju a suficijentnim za populaciju sa osteoporozom [121]. Ujedno nam je ova cut off vrednost 50nmol/l D vitamina omogućila ravnomernu raspodelu ispitanika po grupama.

10.1. Korelacija inicijalno sniženog nivoa Dvitamina (<50nmol/l) sa ADN , HOMA-IRI n, HOMA-IRIpp , skorovima prognoznih modela i postignutnim terapijskim odgovorom za svaku grupu ispitanika

Tabela 56. Analiza korelacije inicijalno sniženog nivoa D vitamina sa ADN, HOMA-IRI n, HOMA-IRIpp , skorovima testiranih prognoznih modela i postignutim terapijskim odgovorom za svaku grupu ispitanika.

DLBCL							
	HOMA-IRIn	ADN	Terapijski odgovor	HOMA-IRIpp	IPI	R-IPI	NCCN-IPI
D vitamin < 50nmol/l	-0.25	-0.03	xx	-0.34	-0.38	-0.32	-0.26
FCL							
	HOMA-IRIn	ADN	Terapijski odgovor	HOMA-IRIpp	FLIPI	FLIPI-2	PRIMA PI
D vitamin < 50nmol/l	0.12	0.14	0.16	-0.01	-0.01	-0.43	-0.49*
MM							
	HOMA-IRIn	ADN	Terapijski odgovor	HOMA-IRIpp	ISS		
D vitamin < 50nmol/l	-0.13	0.14	0.13	0.22	0.26		

*p<0.05.

Uvidom u podatke navedene u tabeli 55, se uočava da je u FCL grupi ispitanika sa sniženim nivoom D vitamina <50nmol/l detektovana statistički značajna negativna korelacija serumskog nivoa D vitamina sa kalkulisanim skorom PRIMA- PI prognoznog modela. Naime, ispitanici sa nižim serumskim nivoom D vitamina imaju veću šansu za kalkulisani skor PRIMA- PI lošije prognoze.

10.2. Korelacija nivoa Dvitamina (>50 nmol/l) sa ADN, HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp , skorovima testiranih prognostičkih modela i terapijskim odgovorom za svaku grupu ispitanika

Tabela 57. Analiza korelacije nivoa D vitamina (>50nmol/l) sa ADN, HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp , skorovima testiranih prognostičkih modela i postignutim terapijskim odgovorom.

DLBCL							
	HOMA-IRIn	ADN	Terapijski odgovor	HOMA-IRIpp	IPI	R-IPI	NCCN-IPI
D vitamin >50nmol/l	-0.08	-0.01	0.16	0.09	-0.06	-0.06	-0.05
FCL							
	HOMA-IRIn	ADN	Terapijski odgovor	HOMA-IRIpp	FLIPI	FLIPI-2	PRIMA PI
D vitamin >50nmol/l	-0.40	0.33	0.16	-0.07	-0.07	-0.01	-0.17
MM							
	HOMA-IRIn	ADN	Terašojski odgovor	HOMA-IRIpp	ISS		
D vitamin >50nmol/l	-0.79*	0.44	0.03	-0.20	0.23		

*p<0.05.

Uvidom u podatke navedene u tabeli 56, se uočava da je u MM grupi ispitanika sa nivoom D vitamina >50nmol/l detektovana statistički značajna negativna korelacija serumskog nivoa D vitamina sa kalkulisanom vrednošću HOMA-IRIn. Ispitanici sa nižim serumskim nivoom D vitamina, u ovoj grupi, imaju veću šansu za kalkulisanu veću vrednost HOMA-IRIn, koja bi odgovarala insulinskoj rezistenciji.

11. Korelacije CCI, PNI i NLR indeksa D vitaminom, ADN, kliničkim stadijumom, skorovima prognoznih modela i postignutim terapijskim odgovorom.

Sobziromna nesporan uticaj pridruženih hroničnih bolesti na izbor terapije, tok i ishod lečenja limfoproliferativnih bolesti, kao što je prikazano u tabeli 57, rađene su i korelacije skora pridruženih bolesti Charlson comorbidity index, CCI, uz prognostički nutritivni index PNI i neutrofilno-limfocitni index sa inicijalnim serumskim nivoom adiponektina, D vitamina, skorovima testiranih prognoznih modela i postignutim terapijskim odgovorom.

Tabela 58. Rezultati korelacionih analiza

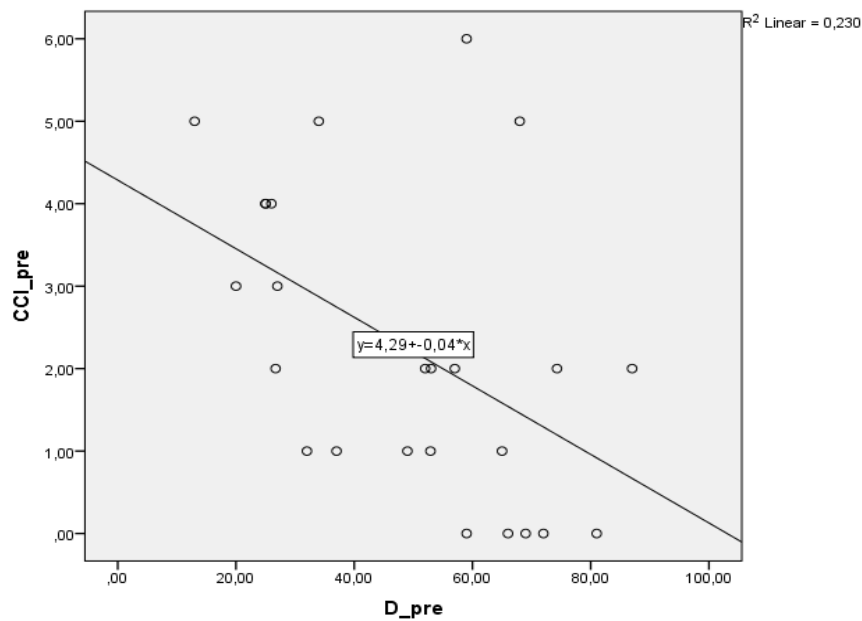
DLBCL							
	D vitamin	ADN	Terapijski odgovor	Klinički stadijum	IPI	R-IPI	NCCN-IPI
CCI	-0.51**	0.02	0.08	-0.05	0.35	0.43*	0.38
PNI	-0.24	0.54**	-0.05	0.22	0.15	0.10	0.14
NLR	-0.09	-0.02	-0.43*	0.09	0.17	0.19	0.13
FCL							
	D vitamin	ADN	Terapijski odgovor	Klinički stadijum	FLIPI	FLIPI-2	PRIMA-PI
CCI	-0.23	-0.02	0.34	-0.10	0.11	0.18	0.01
PNI	-0.02	-0.03	0.21	0.07	-0.10	-0.11	-0.13
NLR	0.03	0.08	-0.25	0.01	0.06	0.01	0.17
MM							
	D vitamin	ADN	Terapijski odgovor	Klinički stadijum	ISS		
CCI	-0.37*	0.01	-0.02	0.01	0.06		
PNI	-0.11	-0.21	0.16	0.24	-0.12		
NLR	-0.05	0.22	-0.28	-0.05	0.22		

*p<0.05;**p<0.01

Uvidom u rezultate korelacionih analiza koji su dati u tabeli 57, može se zaključiti da nivo D vitamina značajno i negativno korelira sa CCI (r = -0.51, p <0.01) u DLBCL i MM

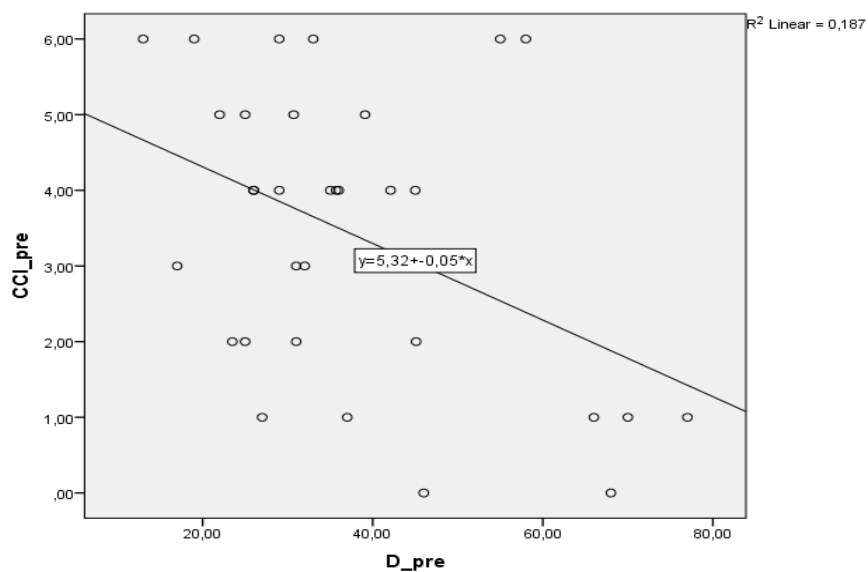
grupi ispitanika ($r = -0.37$, $p < 0.05$). Naime, niži nivo D vitamina značajno korelira sa višim CCI kod ove dve grupe ispitanika, što je i prikazano u grafikonima 29. i 30. U DLBCL grupi ispitanika, viši nivo ADN pozitivno je povezan sa PNI ($r = 0.54$, $p < 0.01$), odnosno viši nivo PNI je značajno povezan sa višim nivoom adiponektina. U istoj grupi ispitanika viši nivo NLR povezan je sa slabijim terapijskim odgovorom ispitanika ($r = -0.43$, $p < 0.05$), a viši CCI indeks pozitivno korelirasa sa R-IPI ($r = 0.43$, $p < 0.05$).

Grafikon 29. Korelacija CCI i D vitamina kod DLBCL grupe ispitanika

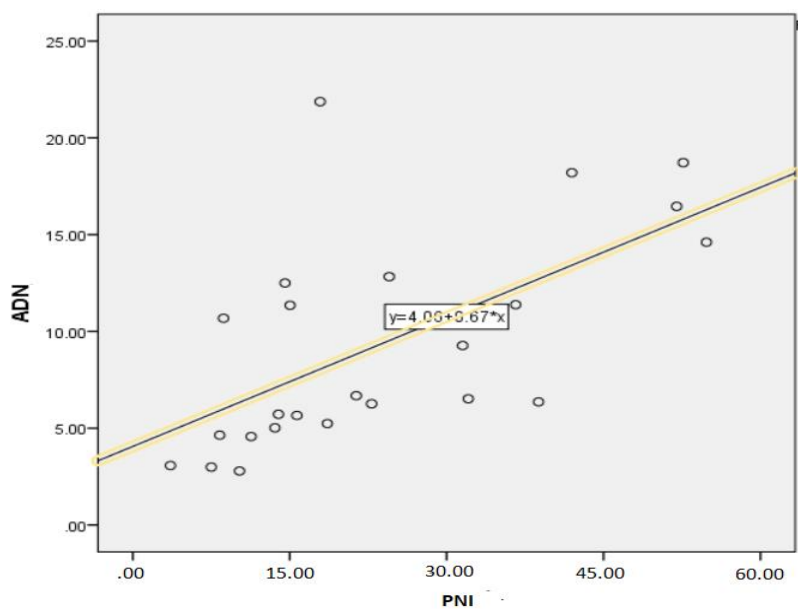


U DLBCL grupi je veća verovatnoća da ispitanici sa nižim serumskim nivoom D vitamina imaju i veći broj pridruženih bolesti, kvalifikovanih kroz veću vrednost komorbiditetnog indeksa. Isto se dešava i u MM grupi ispitanika (grafikon 30).

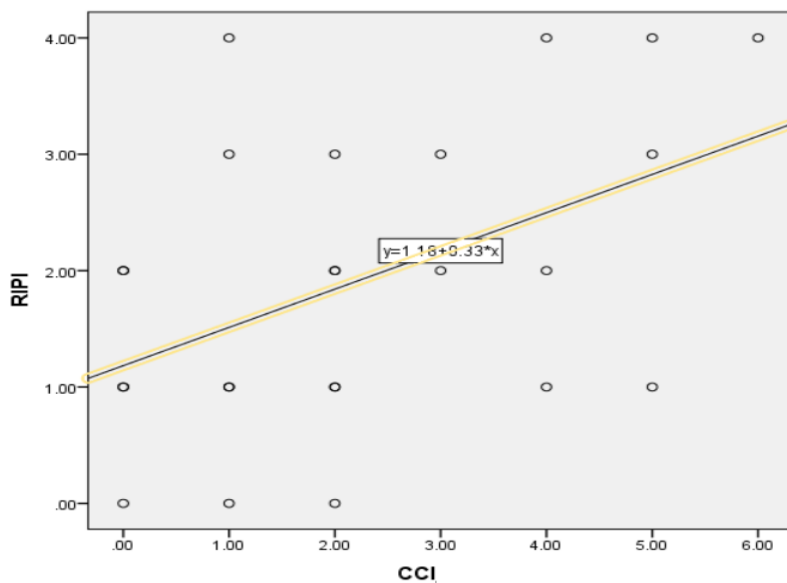
Grafikon 30. Korelacija CCI i D vitamina kod MM grupe ispitanika



Grafikon 31. Pozitivna korelacija serumskog ADN i PNI u DLBCL grupi ispitanika. Viši nivo PNI je značajno povezan sa višim nivoom ADN, ($r = 0.54$, $p < 0.01$).



Grafikon 32. Pozitivna korelacija CCI sa R-IPI u DLBCL grupi ispitanika, ($r = 0.43, p < 0.05$).



U DLBCL grupi je veća verovatnoća da ispitanici sa većim brojem pridruženih bolesti imaju i veću kalkulisanu vrednost R-IPI prognognog skora čime se svakako potvrđuje lošija prognoza ovakve kombinacije.

12. Predviđanje dužine preživljavanja i terapijskog odgovora u odnosu na inzulinsku senzitivnost, komorbiditetni indeks CCI, vitamin D, promenu ADN, prognostički nutritivni indeks PNI i udeo masne mase

Predviđanje dužine preživljavanja i terapijskog odgovora na osnovu zadatih indikatora, metodom multiple regresione analize, **model 1**. Procenjivano je dvogodišnje preživljavanje u svim grupama ispitanika.

Tabela 59. Multivarijantna regresiona analiza dužine preživljavanja u odnosu na zadate prediktorske parametre u DLBCL grupi ispitanika.

Prediktorske varijable	β	t	p	
HOMAr	0.43	1.68	0.10	F = 2.69
HOMApp	-0.63	-2.47	0.02	p = 0.06
CCI	-0.32	-1.64	0.11	R ² = 0.47
vitamin D	-0.01	-0.03	0.97	
Δ ADN	0.56	2.45	0.02	
PNI	0.47	2.09	0.05	
FAT	0.08	0.36	0.71	

Uvidom u rezultate multiple regresione analize zaključuje se da prediktorske varijable značajno predviđaju dužinu preživljavanja u DLBCL grupi ispitanika. Ukupno, dužina preživljavanja je određena prediktorskim varijablama u nivou od 47%. Kao značajni prediktori izdvajaju se HOMA-IRIpp, promena nivoa adiponektina i PNI. HOMA-IRIpp negativno korelira sa preživljavanjem, dok veća promena adiponektina i veći PNI pozitivno koreliraju sa dužinom preživljavanja. Tačnije, DLBCL ispitanici koji imaju niži HOMA-IRIpp, veću promenu ADN i veći PNI imaju veću šansu za duže preživljavanje. Ostale varijable nisu značajno doprinele dužini preživljavanja.

Tabela 60. Multivarijantna regresiona analiza predviđanja terapijskog odgovora u odnosu na zadate prediktorske parametre u DLBCL grupi ispitanika

Prediktorske varijable	β	t	p	
HOMAr	0.01	0.05	0.95	F = 0.93
HOMApp	-0.01	-0.01	0.98	p = .51
CCI	0.36	1.56	0.13	R ² = .28
vitamin D	-0.01	-0.02	0.98	
Δ ADN	0.33	1.22	0.23	
PNI	0.16	0.60	0.55	
FAT	0.24	0.94	0.35	

Prediktorske varijable ne predviđaju značajno terapijski odgovor kod ispitanika DLBCL grupe.

Tabela 61. Multivarijantna regresiona analiza dužine preživljavanja u odnosu na zadate prediktorske parametre u FCL grupi ispitanika.

Prediktorske varijable	β	t	p	
HOMAr	0.01	0.01	0.98	F = 0.44
HOMApp	0.02	0.07	0.94	p = .86
CCI	-0.35	-1.34	0.19	R ² = .16
vitamin D	-0.26	-1.11	0.28	
Δ ADN	0.05	0.21	0.83	
PNI	0.07	0.24	0.80	
FAT	0.21	0.78	0.44	

Prediktorske varijable ne predviđaju značajno dužinu preživljavanja kod ispitanika FCL grupe.

Tabela 62. Multivarijantna regresiona analiza predviđanja terapijskog odgovora u odnosu na zadate prediktorske parametre u FCL grupi ispitanika.

Prediktorske varijable	β	t	p	
HOMAr	0.25	0.71	0.48	F = 0.69
HOMApp	-0.39	-1.24	0.23	p = .68
CCI	0.30	1.18	0.25	R ² = 22
vitamin D	-0.01	-0.02	0.98	
Δ ADN	0.02	0.11	0.90	
PNI	0.19	0.72	0.47	
FAT	-0.04	-0.15	0.87	

Prediktorske varijable ne predviđaju značajno terapijski odgovor kod ispitanika FCL grupe.

Tabela 63. Multivarijantna regresiona analiza dužine preživljavanja u odnosu na zadate prediktorske parametre u MM grupi ispitanika.

Prediktorske varijable	β	t	p	
HOMAr	0.16	0.76	0.45	F = 1.54
HOMApp	-0.08	-0.44	0.66	p = 0.20
CCI	-0.25	-1.31	0.19	R ² = 0.29
vitamin D	0.10	0.50	0.62	
Δ ADN	0.20	1.09	0.28	
PNI	0.30	1.76	0.09	
FAT	0.26	1.52	0.14	

Prediktorske varijable ne predviđaju značajno dužinu preživljavanja u MM grupi ispitanika.

Tabela 64. Multivarijantna regresiona analiza predviđanja terapijskog odgovora u odnosu na zadate prediktorske parametre u MM grupi ispitanika

Prediktorske varijable	β	t	p	
HOMAr	-0.52	-2.35	0.02	F = 1.08
HOMApp	0.05	0.27	0.78	p = 0.40
CCI	0.09	0.46	0.64	R ² = 22
vitamin D	-0.02	-0.10	0.91	
ΔADN	0.14	0.73	0.46	
PNI	0.09	0.52	0.60	
FAT	0.13	0.75	0.45	

Prediktorske varijable ne predviđaju značajno terapijski odgovor kod ispitanika MM grupe.

13. Predviđanje dužine preživljavanja i terapijskog odgovora u odnosu na inzulinsku senzitivnost, komorbiditetni indeks, prognostički nutritivni indeks i neutrofilno-limfocitni indeks

Predviđanje dužine preživljavanja i terapijskog odgovora na osnovu zadatih indikatora metodom multivarijantne regresione analize, **model 2**. Procenjivano je dvogodišnje preživljavanje u svim grupama ispitanika.

Tabela 65. Multivarijantna regresiona analiza dužine preživljavanja u odnosu na zadate prediktorske parametre u DLBCL grupi ispitanika.

Prediktorske varijable	β	t	p	MODEL
ADN_pre	0.66	1.87	0.08	F = 1.48
ADN_posle	0.73	2.33	0.04	R ² = 0.46
HOMAr_pre	0.25	1.08	0.30	p = 0.27
HOMAr_posle	0.16	0.57	0.58	
HOMApp_pre	-0.35	-1.49	0.16	
HOMApp_posle	0.04	0.14	0.89	
CCI	0.19	0.88	0.39	
PNI	0.57	2.12	0.05	
NLR	-0.20	-0.86	0.41	

Prediktorski model ucelo kao multivarijantan nije značajan, ali su se kao značajni univarijantni, pojedinačni indikatori dužine preživljavanja izdvojili ADN posle terapije i PNI. Viši ADN posle terapije i veći PNI samostalno omogu da doprinesu dužem preživljavanju u DLBCL grupi ispitanika.

Tabela 66. Multivarijantna regresiona analiza predviđanja terapijskog odgovora u odnosu na zadate prediktorske parametre u DLBCL grupi ispitanika

Prediktorske varijable	β	t	p	MODEL
ADN_pre	-0.42	-1.01	0.33	F = 0.61
ADN_posle	0.07	0.19	0.85	R ² = 0.27
HOMAr_pre	-0.46	-1.68	0.11	p = 0.77
HOMAr_posle	-0.16	-0.47	0.64	
HOMApp_pre	-0.42	-1.51	0.15	
HOMApp_posle	0.23	0.65	0.52	
CCI	0.09	0.37	0.72	
PNI	-0.08	-0.25	0.81	
NLR	0.20	0.73	0.48	

Ne postoji statistički značajan doprinos prediktora terapijskom odgovoru kada se prediktori razmatraju kroz multivarijantnu perspektivu, kao ni kad se razmatraju kao univarijantni u DLBCL grupi ispitanika.

Tabela 67. Multivarijantna regresiona analiza dužine preživljavanja u odnosu na zadate prediktorske parametre u FCL grupi ispitanika.

Prediktorskevarijable	β	t	p	MODEL
ADN_pre	0.76	1.78	0.10	F = 0.64
ADN_posle	-0.40	-1.01	0.33	R ² = 0.28
HOMAr_pre	0.16	0.43	0.67	p = 0.75
HOMAr_posle	-0.59	-1.55	0.14	
HOMApp_pre	0.02	0.06	0.95	
HOMApp_posle	-0.03	-0.11	0.91	
CCI	-0.44	-1.66	0.12	
PNI	0.39	1.12	0.28	
NLR	0.38	1.37	0.19	

Ne postoji statistički značajan doprinos prediktora dužini preživljavanja kada se prediktori razmatraju kroz multivarijantnu perspektivu, kao ni kad se razmatraju kao univarijantni u FCL grupi.

Tabela 67. Multivarijantna regresiona analiza predviđanja terapijskog odgovora u odnosu na zadate prediktorske parametre u FCL grupi ispitanika.

Prediktorskevarijable	β	t	p	MODEL
ADN_pre	-0.16	-0.41	0.69	F = 1.19
ADN_posle	0.10	0.28	0.79	R ² = 0.42
HOMAr_pre	0.23	0.71	0.49	p = 0.37
HOMAr_posle	0.18	0.54	0.60	
HOMApp_pre	-0.41	-1.44	0.17	
HOMApp_posle	-0.49	-1.87	0.08	
CCI	0.36	1.52	0.15	
PNI	0.04	0.12	0.91	
NLR	-0.26	-1.04	0.31	

Ne postoji statistički značajan doprinos prediktora terapijskom odgovoru kada se prediktori razmatraju kroz multivarijantnu perspektivu, kao nikad se razmatraju kao univarijantni. Kao marginalnu značajnost mogli bismo izdvojiti nisku HOMA-IRIpp nakon terapije (posmatrajući je samostalno), odnosno FCL ispitanici koji imaju nisku HOMA-IRIpp nakon terapije imaju marginalno veće šanse za bolji terapijski odgovor.

Tabela 69. Multivarijantna regresiona analiza dužine preživljavanja u odnosu na zadate prediktorske parametre u MM grupi ispitanika.

Prediktorske varijable	β	t	p	MODEL
ADN_pre	-0.16	-0.41	0.69	F = 1.07
ADN_posle	0.10	0.28	0.79	R ² = 0.28
HOMAr_pre	0.23	0.71	0.49	p = 0.42
HOMAr_posle	0.18	0.54	0.60	
HOMApp_pre	-0.41	-1.44	0.17	
HOMApp_posle	-0.49	-1.87	0.08	
CCI	0.36	1.52	0.15	
PNI	0.04	0.12	0.91	
NLR	-0.26	-1.04	0.31	

Ne postoji statistički značajan doprinos prediktora dužini preživljavanja kada se prediktori razmatraju kroz multivarijantnu perspektivu, kao ni kad se razmatraju kao univarijantni. Kao marginalnu značajnost mogli bismo izdvojiti nisku HOMA-IRIpp nakon terapije (posmatrajući je samostalno), odnosno MM ispitanici koji imaju nisku HOMA-IRIpp nakon terapije imaju marginalno veće šanse za duže preživljavanje.

Tabela 70. Multivarijantna regresiona analiza predviđanja terapijskog odgovora u odnosu na zadate prediktorske parametre u MM grupi ispitanika.

Prediktorskevarijable	β	t	p	MODEL
ADN_pre	0.04	0.23	0.82	F = 1.28
ADN_posle	-0.14	-0.57	0.57	R ² = 0.32
HOMAr_pre	-0.37	-1.32	0.20	p = 0.30
HOMAr_posle	-0.25	-0.79	0.44	
HOMApp_pre	0.20	0.90	0.38	
HOMApp_posle	-0.30	-1.63	0.12	
CCI	0.12	0.62	0.54	
PNI	0.20	0.88	0.39	
NLR	0.00	0.00	1.00	

Ne postoji statistički značajan doprinos prediktora terapijskom odgovoru kada se prediktori razmatraju kroz multivarijantnu perspektivu, kao ni kad se razmatraju kao univarijantni u MM grupi ispitanika.

VI DISKUSIJA

Istraživanje koje je sprovedeno u Klinici za hematologiju i Hematološkoj dnevnoj bolnici Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine a koje je obuhvatilo ponašanje serumskog adiponektina i insulinske rezistencije u novodijagnostikovanim B-limfoproliferativnim bolestima, pre i nakon sprovedenog lečenja, je prvo tog tipa u Srbiji. I pored inicijalnog prognoznog profilisanja obolelih od B limfoproliferativnih bolesti kao i primene inovativnih terapijskih modaliteta, ove bolesti su i dalje nedovoljno predvidivog toka i ishoda. Istraživanju se pristupilo sa idejom iznalaženja novih biohemijskih markera koji bi mogli imati prognozni i/ili terapijski značaj. Iako su dosadašnjim istraživanjima u velikoj meri rasvetljeni onkogeni mehanizmi sa direktnim ili indirektnim učešćem adiponektina i insulinske senzitivnosti, veoma je važno i rasvetljavanje potencijalnog uticaja ovih markera na prognozu, tok i ishod malignih bolesti, u ovom slučaju B-limfoproliferativnih bolesti.

Istraživanje je obuhvatilo 85 ispitanika podeljenih u grupe indolentnih B ćelijskih nehoćinskih limfoma-FCL, agresivnih B ćelijskih nehoćinskih limfoma-DLBCL i MM predstavnika agresivne B limfoproliferativne bolesti.

Analizom izmerenih vrednosti serumske adiponektinemije, a suprotno očekivanju inicijalne hipoadiponektinemije, prosečne vrednosti serumskog adiponektina su bile u slobodnim okvirima referentnih, u sve tri grupe ispitanika i pre i posle terapije. Naime, prema brojnim dosadašnjim istraživanjima je utvrđeno da su vrednosti serumskog adiponektina $<4\mu\text{g/ml}$ značajno češće udružene sa poremećajima metabolizma (tip2dijabetesa, insulinska rezistencija, metabolički sindrom...), hroničnim bolestima (ateroskleroza, nealkoholna masna jetre, inflamatorna bolest debelog creva, osteoporoza, pankreatitis...) i malignitetima (karcinom endometrijuma, karcinom dojke, leukemije, limfomi, multipli mijelom, karcinom prostate, debelog creva...)[47]. Ipak, kada je reč o limfoproliferativnim bolestima, prema podacima iz do sada sprovedenih ispitivanja inicijalni serumski nivo ADN se razlikuje u odnosu na vrstu limfoproliferacije a njegov prediktivni značaj je i dalje kontraverzan [41,122]. U multiplom mijelomu i hroničnoj limfocitnoj leukemiji je snižen [122, 123]. U nehoćinskim limfomima je povišen [124,125].

U našem istraživanju, prosečna vrednost serumskog adiponektina u DLBCL grupi ispitanika pre terapije je bila 9.36 ± 5.39 mcg/ml a posle terapije je 7.91 ± 5.01 mcg/ml. U FCL grupi srednja vrednost inicijalne adiponektinemije je bila 7.39 ± 3.22 mcg/ml a posle terapije je 9.65 ± 6.55 mcg/ml. Prosečni nivo ADN u MM grupi pre terapije je bio 6.41 ± 3.38 mcg/ml, a posle terapije je 7.16 ± 3.33 mcg/ml. Moguće objašnjenje za ovakve izmerene vrednosti adiponektina bi moglo biti u prisustvu pridruženih bolesti koje nisu bile obuhvaćene isključujućim kriterijumima istraživanja a mogu biti praćene povišenim ili sniženim nivoom ADN, u telesnoj kompoziciji ispitanika sa uvećanim udelom nefunkcionalne masne mase - sarkopenična gojaznost, kao i u evidentnom molekularnom diverzitetu adiponektina i njegovih receptora [126,127].

Iako među uključenim ispitanicima nije bilo dokumentovanog dijabetesa (isključujući kriterijum), uz verifikovanu inicijalno očuvanu insulinsku senzitivnost u sve tri grupe ispitanika, uvidom u prosečne vrednosti HOMA-IR_{ipp} (2 sata nakon obroka), pre terapije i posle sprovedenog lečenja, se konstatuju povišene vrednosti koje govore u prilog provocirane inzulinske rezistencije kod ispitanika.

U DLBCL grupi ispitanika je dokazano statistički značajno smanjenje udela masne mase u ukupnoj telesnoj masi, FAT%, nakon primenjene terapije. Verifikovano je smanjenje masne mase za 0.41kg, koje nije praćeno značajnom promenom prosečne vrednosti serumskog nivoa adiponektina, inzulinske rezistencije, indeksa telesne uhranjenosti ali ni testiranih antropometrijskih parametara nakon primenjene terapije. Imajući u vidu da se uvećan udeo masne mase smatra jednim od nezavisnih nepovoljnih prognostičkih parametara, detektovani pad masne mase bi se mogao dovesti i u vezu sa povoljnim terapijskim odgovorom odnosno sa postignutom kompletnom remisijom kod 80% ispitanika DLBCL grupe. Helene Lanic je sa grupom autora još 2014. godine sprovela retrospektivnu analizu koja je obuhvatala 82 bolesnika obolela od difuznog krupnoćelijskog B limfoma, koji su bili stariji od 70 godina i lečeni su prema R-CHOP ili R-miniCHOP protokolu. Njih 45 je imalo povećan udeo masne mase i zadovoljavalo je kriterijume sarkopenične gojaznosti. Sarkopenični bolesnici su imali veće vrednosti R-IPI skora i bili su statistički značajno stariji u odnosu na nesarkopeničnu grupu. Takođe, dvogodišnje preživljavanje je postignuto u 46% ispitanika sarkopenične u odnosu na 84% ispitanika nesarkopenične grupe. U sledstvenoj multivarijalnoj analizi, Lanic je

dokazala negativan prediktivni značaj sarkopenije u starijoj populaciji obolelih od difuznog krupnoćelijskog B limfoma [128,129].

U FCL grupi je uočen statistički značajan porast telesne mase i indeksa telesne uhranjenosti, kao i obima kukova i struka nakon primenjene terapije. Verifikovano je i povećanje masne mase u ukupnoj telesnoj masi za 0,5 kg uz statistički značajan skok adiponektina ali bez dokazane statistički značajne korelacije ovog skoka ADN sa postignutim terapijskim odgovorom. Navedeno je najverovatnije posledica uvećanja disfunkcionalne masne mase, pod dejstvom kortikosteroidne terapije i posledičnog lučenja neprotektivnih izoformi adiponektina. Pregledom dobijenih podataka, uočava se da u DLBCL grupi nije došlo do statistički značajne promene indeksa telesne uhranjenosti, a u FCL grupi je verifikovana statistički značajna promena, porast indeksa telesne uhranjenosti nakon primenjene terapije. U zaključku svih dosadašnjih istraživanja stoji nepobitna činjenica, da je uticaj indeksa telesne uhranjenosti na rizik oboljevanja, tok bolesti, terapijski odgovor i preživljavanje obolelih od limfoproliferativnih bolesti i dalje kontraverzan [130,131]. Dai Chihara i saradnici su u prospektivnoj studiji analizirali uticaj promene indeksa telesne uhranjenosti na preživljavanje obolelih od folikularnog limfoma, difuznog krupnoćelijskog B limfoma i hronične limfocitne leukemije. Dokazali su u grupi obolelih od folikularnog limfoma da je porast indeksa telesne uhranjenosti za >5% u postterapijskom periodu udružen sa kraćim preživljavanjem i samim tim je označen kao nepovoljan prognostički parametar [130]. U istom istraživanju, nije dokazan uticaj indeksa telesne uhranjenosti na preživljavanje obolelih od difuznog krupnoćelijskog B limfoma i hronične limfocitne leukemije [130]. Eleonore Karin je sa saradnicima na uzorku od 4979 obolelih od folikularnog limfoma, difuznog krupnoćelijskog B limfoma i hronične limfocitne leukemije/ sitnoćelijskog limfocitnog limfoma istraživala udruženost povećanog indeksa telesne uhranjenosti sa rizikom oboljevanja od ovih bolesti. Dokazano je da je povećan indeks telesne uhranjenosti u kategoriji gojaznosti BMI >30 kg/m² udružen sa povećanim rizikom oboljevanja od DLBCL [131].

U MM grupi ispitanika je uočen statistički značajan porast serumskog nivoa adiponektina nakon primenjene terapije, ali bez verifikovane značajne promene vrednosti insulinske rezistencije, antropometrijskih parametara, te vrednosti BMI i FAT%. Pozitivna korelacija detektovanog skoka adiponektina sa povoljnim terapijskim odgovorom u MM grupi nije

dokazana. Delom to može biti posledica činjenice da je više od polovine ispitivane grupe u kategoriji prekomerno uhranjenih i gojaznih i sa povećanim udelom masne mase, FAT%>27%, koja pokazuje trend porasta nakon primljene terapije. Naime, uočeno uvećanje prosečnog udela masne mase za 0,765kg nakon inicijalnog lečenja, svakako može biti očekivano, s obzirom da su kortikosteroidi neizostavni deo svih terapijskih protokola koji se primenjuju u lečenju multiplog mijeloma. Najverovatnije da se i ovde radi o disfunkcionalnoj masnoj masi sa posledičnim lučenjem neprotektivnih izoformi ADN. Bei Wang i saradnici su sprovedili prospektivno istraživanje u koje je bilo uključeno 563 ispitanika sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom a odnosilo se na procenu prediktivnog značaja BMI. Prema rezultatima istraživanja BMI ne utiče na sveukupno preživljavanje u ispitivanoj grupi osim u ženskoj podgrupi gde je dokazano da veće vrednosti BMI pozitivno koreliraju sa dužim preživljavanjem[132]. U istraživanju koje su sprovedili Ershler sa saradnicima povišen BMI u kategoriji gojaznih, sa refrakerno/relapsirajućom formom multiplog mijeloma, korelira sa kraćim sveukupnim preživljavanjem [133].

U daljim analizama testirana je prva hipoteza: da li postoje razlike serumske adiponektinije i inzulinske rezistencije (našte i postprandijalno) pre terapije i nakon sprovedenog lečenja-indukcione hemioterapije. Tom prilikom u DLBCL grupi ispitanika nije detektovano statistički značajno smanjenje vrednosti inzulinske rezistencije, kao ni povećanje serumskog nivoa adiponektina nakon sprovedene indukciono hemioterapije u odnosu na vrednosti izmerene u vreme postavljanja dijagnoze. S obzirom na postignutu kompletnu remisiju u 80% DLBCL ispitanika očekivan bi bio skok serumskog nivoa adiponektina naročito ako se osvrnemo na njegove mehanizme dejstva. ADN ublažava produkciju proinflammatoryh citokina u humanim makrofagima, na primer $TNF\alpha$, koji ima antiapoptotički efekat na B limfocite[134]. S druge strane ADN povećava produkciju imunosupresivnih citokina IL-10 u leukocitima[135]. U multietničkoj kohort studiji Conroy Shannona i saradnika nije dokazan statistički značajan uticaj adiponektina na tok i prognozu obolelih od difuznog krupnoćelijskog B limfoma. [136]. U FCL grupi ispitanika su dobijeni isti rezultati za vrednosti inzulinske rezistencije, sa tom razlikom da je serumski adiponektin značajno višeg nivoa nakon sprovedene indukciono hemioterapije u odnosu na vrednosti izmerene u vreme postavljanja dijagnoze. S obzirom da je skoro polovina ispitivane FCL grupe bila u IV kliničkom stadijumu što podrazumeva i infiltraciju koštane srži, ovakav skok ADN nakon primenjene terapije koja je

praćena barem parcijalnom remisijom i povlačenjem infiltracije koštane srži, je logičan. Iako je inicijalni nivo ADN viši kod obolelih od B limfoproliferativnih bolesti u odnosu na kontrolnu grupu zdravih, dalje njegovo kretanje tokom lečenja bolesti može imati prognostički tok ali se njegovo precizno definisanje mora istražiti u budućim opservacionim i prospektivnim studijama [136].

Imajući u vidu strukturu DLBCL grupe u odnosu na BMI i FAT%, gde 52% ispitanika ima vrednost FAT% >27, koja je u odnosu na deskriptivne karakteristike ispitivane grupe kvalifikovana kao povećan udeo masne mase, rađene su i dodatne analize promene vrednosti insulinske rezistencije i serumskog adiponektina nakon sprovedenog lečenja ali u odnosu na udeo masne mase u ukupnoj telesnoj masi. U DLBCL podgrupi sa normalnim udelom masne mase, FAT% ≤ 27, verifikovano je statistički značajno smanjenje HOMA-IRIn ispitanika nakon terapije. Nisu verifikovane statistički značajne promene ADN i HOMA-IRIpp, pre i nakon terapije. Kako prosečna vrednost HOMA-IRIn kod DLBCL ispitanika nije bila u kategoriji insulinske rezistencije ni pre ni nakon primenjene terapije, trend pada HOMA-IRIn se može dovesti u vezu sa povoljnim terapijskim odgovorom ove grupe ispitanika ali svakako da nije bio od presudnog značaja. Dodatnim testiranjem DLBCL podgrupe sa uvećanim udelom masne mase u ukupnoj telesnoj masi FAT% > 27 nisu verifikovane statistički značajne razlike u nivoima HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp i ADN pre i nakon sprovedenog lečenja. Nije detektovana ni redukcija insulinske rezistencije ni skok serumskog nivoa ADN, što je verovatno posledica većeg udela disfunkcionalne masne mase kod ovih ispitanika. Analize promene ADN i insulinske senzitivnosti nakon primenjene terapije je dodatno rađena i u FCL grupi u odnosu na udeo masne mase. Među FCL ispitanicima sa FAT% ≤ 27 je verifikovan statistički značajan pad HOMA-IRIpp nakon primenjene terapije, ali bez promene ADN i HOMA-IRIn. S obzirom da inicijalni prosek vrednosti HOMA IRIpp kod FCL ispitanika zadovoljava kriterijum insulinske rezistencije, trend pada istog nakon primenjene terapije kod FCL ispitanika sa FAT% ≤ 27 je verovatno deo metaboličke remodelacije koja prati i dobar terapijski odgovor. U FCL podgrupi sa FAT% > 27 je verifikovan statistički značajan pad HOMA-IRI pp i značajno povećanje ADN nakon terapije.

Iste korelacije su rađene i u odnosu na skor testiranog prognoznog modela. Za DLBCL grupu ispitanika je ustanovljeno da ni u jednoj grupi rizika IPI skora nema statistički značajne razlike pre i posle terapije u vrednostima insulinske rezistencije i ADN. Ali,

u odnosu na R-IPI skor, u grupi visokog rizika, postoje statistički značajne, ali marginalne razlike samo u slučaju ADN, čiji se nivo u serumu značajno povećava nakon terapije. U odnosu na NCCN-IPI skor, u DLBCL grupi srednjeg rizika je detektovana statistički značajna razlika samo u slučaju ADN, koji se statistički značajno povećava nakon terapije kod ove grupe ispitanika. Visok R-IPI rizik i srednji NCCN-IPI rizik podrazumevaju kalkulisani skor 4-5 u odnosu na uključujuće kriterijume ovih prognozних modela: godine starosti, LDH, ECOG, klinički stadijum III/IV, ekстранodalna bolest. Zabeleženi skok ADN nakon sprovedenog lečenja u prognozno lošijim formama bolesti (viši nivo LDH, ECOG >2, CSIII/IV, starost >65godina) bi mogli dovesti u vezu sa inicijalno postignutim povoljnim terapijskim odgovorom (80% DLBCL grupe postigao CR) . Imajući u vidu antiinflamatorna svojstva adiponektina , skok serumskog nivoa ADN bi mogao biti udružen sa ublažavanjem hronične inflamacije i povlačenjem i/ili redukcijom infiltrativnih promena u koštanoj srži što je i očekujuće kod povoljnog terapijskog odgovora. Pamuk i saradnici su u prospektivnoj studiji koja je obuhvatala obolele od nehoćinskog limfoma i hronične limfocitne leukemije pokazali da je serumski nivo IL-10 inače jednog od markera hronične inflamacije u pozitivnoj korelaciji sa lošijim ishodom lečenja [137]. U istom istraživanju je uočeno i da je serumski nivo ADN u pozitivnoj korelaciji sa IL-10, verovatno mehanizmom negativne povratne sprege. Za očekivati je da antiinlamatorno dejstvo ADN doprinese i boljem terapijskom odgovoru. El Demerdash i saradnici su u svom prospektivnom istraživanju uočili da je povišen nivo serumskog adiponektina u korelaciji sa IV kliničkim stadijumom nehoćinskog limfoma, što svakako podrazumeva i infiltraciju koštane srži. [138].

U FCL grupi visokog rizika prema FLIPI 1 skoru , kao i intermedijarnog rizika prema FLIPI2 i PRIMA-PI skoru se dobija statistički značajno povećanje serumskog nivoa ADN nakon sprovedene terapije . Zabeleženo kretanje ADN nakon primenjene terapije bi se moglo dovesti u vezu sa β 2M i infiltracijom koštane srži kao uključujućih kriterijuma za FLIPI 2 i PRIMA-PI modele. U dosadašnjim istraživanjima je verifikovan značajan uticaj mikrookruženja masnog tkiva koštane srži na produkciju adiponektina. Istraživanja koja se odnose na multipli mijelom ukazuju na negativnu korelaciju ADN i stepena infiltracije koštane srži i β 2M[139]. Korelacije ADN sa infiltracijom koštane srži su uočene u istraživanjima koja su rađena u grupama nehoćinskih limfoma bez posebnog izdvajanja folikularnog limfoma kao

indolentnog predstavnika[41,138]. Korelacije kretanja serumskog nivoa ADN sa β 2M i infiltracijom koštane srži kod folikularnog limfoma, bi mogle biti predmet novih istraživanja.

Testiranje promene adiponektinemije i insulinske rezistencije je rađeno i kod bolesnika sa multiplim mijelomom. I ovde je utvrđen statistički značajan skok serumskog ADN nakon sprovedene hemioterapije, dok promene HOMA-IRIn i HOMA-IRIpp nisu bile statistički značajne. Navedenim rezultatima istraživanja je i druga hipoteza delimično potvrđena. U daljim analizama je druga hipoteza testirana i u odnosu na udeo masne mase kao i u odnosu na rizik testiranog ISS prognoznog modela. U MM podgrupi sa normalnim udelom masne mase u ukupnoj telesnoj masi $FAT\% \leq 27$ je potvrđen statistički značajan skok ADN nakon sprovedene terapije, dok u grupi sa povećanim udelom masne mase nisu detektovane značajne promene serumskog ADN kao ni insulinske rezistencije. Zabeleženo kretanje ADN u MM grupi može biti očekivano kao i izostanak promene adiponektina i insulinske rezistencije u grupi sa uvećanim udelom masne mase, imajući u vidu da količina visceralnog masnog tkiva negativno korelira sa ADN [140]. Prema rezultatima prospektivne studije koju su sproveli Hofmann i saradnici, povišen nivo ADN ima protektivni značaj u odnosu na "mijelomagenezu" u populaciji gojaznih, a povoljan terapijski odgovor je praćen skokom serumskog nivoa ADN [141,142]. Maria Dalamaga i saradnici su u svom istraživanju ustanovili da povišen nivo ADN u populaciji prekomerno uhranjenih i gojaznih smanjuje rizik od nastanka mijeloma ali i od progresije već postojeće bolesti [143]. Interesantni su i rezultati do kojih su došli Huan Liu i saradnici u "in vitro" istraživanju metabolizma adipocita koštane srži kod obolelih od multiplog mijelom[144]. Naime, došli su do saznanja da CD138+ plazmociti dovode do trajnog reprogramiranja adipocita, smanjujući ekspresiju gena za PPAR γ signalne puteve i modifikujući profil sekrecije adipocitokina na način da se smanjuje sekrecija adiponektina i povećava sekrecija TNF α što u konačnom favorizuje procese osteoklastogeneze, koja je u osnovi nastanka osteolitičkih lezija [144,145,146]. Nevolja je u tome što i nakon uspešnog tretmana obolelog od multiplog mijeloma, zaostaju osteolitičke lezije. Zapravo zaostaju promenjeni reprogramirani adipociti sa "prigušenom" ekspresijom PPAR γ signalizacije, što smanjuje sekreciju adiponektina i povećava sekreciju TNF α i u konačnom narušava ravnotežu koštanog metabolizma u korist osteoklastogeneze. Primena PPAR γ agonista bi mogla da bude deo rešenja za razvoj uspešne terapije mijelomskih koštanih lezija [147].

U daljim analizama naših rezultata se uočava da u odnosu na stepen rizika ISS skora nisu detektovane statistički značajne promene adiponektinemije i insulinske rezistencije kod MM ispitanika. S obzirom na činjenicu da su uključujući kriterijumi ISS skora $\beta 2M$ i albumini, ovakav rezultat se razlikuje od dosadašnjih istraživanja u kojima je serumski nivo ADN u negativnoj korelaciji sa $\beta 2M$ i sa stepenom infiltracije koštane srži monoklonskim plazmocitima [148,149].

U postupku testiranja treće hipoteze, nisu potvrđene statistički značajne korelacije inicijalnih vrednosti insulinske rezistencije i serumskog adiponektina sa kliničkim stadijumom bolesti i skorovima testiranih prognoznih modela ni kod jedne od tri grupe ispitanika. Izostanak korelacije insulinske rezistencije kvalifikovane vrednostima HOMA-IRIn i HOMA-IRI pp sa skorovima testiranih prognoznih modela nije očekivan, s obzirom na rezultate brojnih dosadašnjih retrospektivno-prospektivnih istraživanja koja većinom govore suprotno [150-153]. Objašnjenje za dobijene rezultate možemo tražiti u malim pojedinačnim grupama ispitanika, kao i kratkom vremenu praćenja. Weiling Zhou i saradnici su pokazali u retrospektivnom istraživanju koje je obuhvatalo 1767 novodijagnostikovanih ispitanika sa DLBCL, da primarna i sekundarna hiperglikemija i u nedijabetesnoj populaciji koje su praćene hiperinsulinemijom ima loš prognostički značaj [150].

Prilikom analize korelacije postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima serumskog ADN i insulinske rezistencije nakon primenjene terapije, što je zadato četvrtom hipotezom, uočena je značajna negativna korelacija insulinske rezistencije nakon primenjene terapije i postignutog terapijskog odgovora jedino u grupi MM ispitanika. Naime, što su više vrednosti HOMA-IRIn kod MM ispitanika, postiže se i lošiji terapijski odgovor. Isto važi i suprotno, niže vrednosti HOMA-IRIn kod ovih ispitanika zapravo znače i bolji odgovor na terapiju, odnosno manju verovatnoću progresije bolesti i veću verovatnoću postizanja remisije. Uočene negativne korelacije kod MM ispitanika ne iznenađuju, s obzirom na već poznatu ulogu metaboličkog sindroma u etipopatogenezi, razvoju i toku multiplog mijeloma gde značajno mesto zauzima takozvani IGF (*Insulin-like Growth Factor*) sistem [154,155]. Ovaj IGF sistem uzima aktivno učešće u regulaciji rasta, proliferaciji i diferencijaciji kod većine ćelijskih populacija i svoje dejstvo ostvaruje na endokrini, parakrini i autokrini način. Sastoji se od: dva faktora rasta, insulinu sličan faktor rasta 1 (IGF1), insulinu sličan faktor rasta 2 (IGF2); dva receptora: IGF1 receptor (IGF1R) i IGF2 receptor (IGF2R) kao i IGF vezujućih proteina

(*Insulin Growth Factor Binding Protein*, IGFBP), IGFBP proteaze.[154]. IGF1 i IGF2 su peptidi čija struktura velikim delom (50%) odgovara strukturi proinsulina. Dokazano je da zajedno utiču na preživljavanje, proliferaciju plazmocita, ali i na tumorsku angiogenezu i osteolizu [159,162,163]. S obzirom na velike sličnosti između insulina i IGF ne iznenađuje ni činjenica da se i njihova dejstva delimično preklapaju a samim tim je i IGF sistem direktno uključen u regulaciju homeostaze glukoze. Naime , insulin može da se veže za IGF1R i istovremeno IGF može da se veže za insulinske receptore.[154,156]. Efekti njihovog dejstva se realizuju angažmanom postreceptorskih signalnih puteva. Disfunkcija IGF sistema, dovodi do razvoja insulinske rezistencije, što za posledicu ima povišen nivo insulina, koji se u ovom slučaju ponaša kao proliferatogeni faktor, promovišući proliferaciju plazmocita , progresiju bolesti a značajno doprinosi i razvoju komplikacija vezanih za bolest [159,160]. Zbog napred navedenog, modifikacije IGF sistema: IGF1R, IGF2R, IGFBP i IGFBP proteaze, predstavljaju pogodnu metu za razvoj novih antimijelomskih terapijskih modaliteta[157,158]. S obzirom na svojstva tumorskog faktora rasta koji imaju insulin, IGF receptor, primena humanog insulina u dijabetesnoj mijelomskoj populaciji (koja inače nije bila predmet našeg istraživanja), svakako može biti doprinosni faktor progresije bolesti- multiplog mijeloma[161]. Sa druge strane, sve je više istraživanja koja svojim rezultatima potkrepljuju ideju o antitumorskom efektu peroralnog antidijabetesnog leka-metformina koji se ostvaruje modulacijom insulin receptor/ IGF1R signalnog puta. [162,163]. Ben Boursi i saradnici su u svom prospektivnom istraživanju pokazali da primena metformina kod obolelih dijabetičara od monoklonske gamapatije neodređenog značaja (MGUS), značajno redukuje rizik od progresije bolesti u multipli mijelom [164]. Slične rezultate istraživanja je prikazala i Stella Papachristou sa saradnicima uz napomenu da je za definitivnu potvrdu zaštitnog učinka metformina u populaciji sa monoklonskom gamapatijom, neophodno praćenje većeg broja bolesnika u dužem vremenskom periodu i proširenje ispitivanja i na nedijabetesnu populaciju [165]. Trenutno je u toku i II faza dvostruko slepe, randomizovane, placebo kontrolisane kliničke studije NCT04850846, u koju se uključuju bolesnici sa dijagnostikovanim MGUS niskog rizika i visokorizičnim smouldering multiplim mijelomom kod kojih nije prethodno dijagnostikovao dijabetes. Cilj sprovođenja kliničke studije NCT04850846 je da se istraži efikasnost primene metformina u ispitivanoj populaciji u redukciji rizika progresije bolesti

odnosno transformaciji u aktivnu formu multiplog mijeloma. Očekivano trajanje ove kliničke studije je do januara 2024. godine[166].

U daljem testiranju četvrte hipoteze, u DLBCL i FCL grupi ispitanika nisu zabeležene značajne statističke relacije insulinske rezistencije i postignutog terapijskog odgovora. Međutim, kod DLBCL ispitanika sa normalnim udelom masne mase, $FAT\% \leq 27$, HOMA-IRIn pre i posle terapije je u značajnoj negativnoj korelaciji sa terapijskim odgovorom. Niži pokazatelji HOMA-IRIn su u oba merenja (pre i posle terapije) povezani sa boljim odgovorom na terapiju kod normalno uhranjenih ispitanika. Isto veži i za pokazatelj HOMA-IRIpp nakon terapije. Kod prekomerno uhranjenih DLBCL ispitanika nije bilo korelacija insulinske rezistencije nakon terapije sa postignutim terapijskim odgovorom. I dalje je nejasno da li i u kojoj meri aktuelna insulinska senzitivnost utiče na tok i ishod lečenja ovih bolesti (DLBCL i FCL). Ni prema rezultatima drugih istraživanja u kojima se analizira učinak terapije insulinske rezistencije metforminom u kombinaciji sa standardnom antilimfomskom terapijom nema još jasnog i preciznog zaključka. Anil Singh i saradnici su prikazali povoljan učinak metformina u dijabetesnoj DLBCL populaciji (lečenoj primenom R-CHOP protokola u kombinaciji sa metforminom), u odnosu na preživljavanje do progresije bolesti, PFS i sveukupno preživljavanje obolelih [167]. S druge strane Yucai Yang i saradnici u velikoj prospektivnoj studiji koja je obuhvatala dijabetesnu populaciju obolelih od DLBCL i FCL nisu dokazali uticaj insulinske rezistencije ni benefit primene metformina u kombinaciji sa standardnom antilimfomskom terapijom na ishod lečenja i preživljavanje [168]. Tokom 2015. godine je započeta klinička studija faze II sa ciljem evaluacije efikasnosti primene metformina u kombinaciji sa standardnom RCHOP terapijom kod nedijabetesnih DLBCL bolesnika. Studija je nakon godinu dana obustavljena zbog izostanka očekivane sinergističke efikasnosti leka. Time je učinak metformina u nedijabetesnoj populaciji obolelih od limfoma ostao i dalje nejasan[169].

Ipak brojni su radovi koji potkrepljuju povezanost insulinske rezistencije sa tumorogenezom, povećanim rizikom od nehoćinskih limfoma, multiplog mijeloma, i leukemija [170,171,172]. Metformin je lek koji aktivno reguliše insulinsku rezistenciju/senzitivnost aktivacijom AMPK koji inhibira glukoneogenezu u jetri i stimuliše preuzimanje glukoze od strane perifernih tkiva. AMPK inhibira i mTOR signalni put[173]. Imajući u vidu da mTOR ima centralnu ulogu u regulaciji rasta, autofagiji i opstanku malignih ćelija, aktivacijom AMPK, metformin

ostvaruje i indirektni antitumorski učinak [174,175,176]. Inhibicijom mTOR signalnog puta se ostvaruje i supresija ciklin D1 koji ima ključnu ulogu u regulaciji ćelijskog ciklusa, a time se precipitira apoptoza maligne ćelije [177,178]. Takođe je dokazano da metformin smanjuje preuzimanje glukoze od strane tumorskih ćelija čime dovodi do depolarizacije mitohondrija i dodatno doprinosi apoptozi maligne ćelije [179]. Aktivacijom AMPK/mTOR signalnog puta metformin utiče i na repolarizaciju M2 makrofaga i time ostvaruje negativan uticaj i na hroničnu inflamaciju koja je podležući faktor malignih procesa [180]. Dakle, metformin je zaista "stari lek" sa moćnim potencijalom i ne treba ga gubiti iz vida ni u populaciji hematoloških bolesnika i drugih onkoloških bolesnika sa metaboličkim sindromom, insulinskom rezistencijom[181]. Definitivni doprinos ovog leka uz standardnu indukcionu antilimfomsku i antimijelomsku terapiju, postizanju terapijskog odgovora modulacijom metaboličkog statusa ili povećanjem osetljivosti tumorskih ćelija na standardnu terapiju, će se procenjivati u narednom periodu kroz kliničke studije i svakodnevnu kliničku praksu.

Kada se govori o vrednostima serumskog adiponektina, one ne ostvaruju značajne relacije sa postignutim terapijskim odgovorom ni kod jedne grupe ispitanika. Razlog tome mogu biti male pojedinačne grupe ispitanika, udružene bolesti koje mogu imati uticaja na nivo cirkulišućeg ADN, a svakako imaju i nezavisni uticaj i na tok prognozu i ishod lečenja, polna i starosna struktura pojedinačnih grupa kao i njihove antropometrijske karakteristike. Naime, hronična bolest bubrega, srčana insuficijencija i bolesti pluća su udružene sa povišenim nivoom serumskog ADN[182,183]. U MM grupi je inicijalno 54.3% ispitanika imalo bubrežnu insuficijenciju, a prisustvo srčane slabosti i pridruženih bolesti pluća nisu bile isključujući kriterijum ni u jednoj grupi ispitanika.

U dopunskim analizama korelacije ADN sa kliničkim stadijumom bolesti u odnosu na grupe rizika testiranih prognoznih modela, uočeno je da postoji statistički značajna korelacija između nivoa adiponektina i kliničkog stadijuma bolesti u DLBCL grupi niskorizičnih ispitanika prema R-IPI skor, nakon sprovedene terapije. Viši nivo ADN nakon terapije je u vezi sa nižim kliničkim stadijumom bolesti inicijalno samo kod ove niskorizične grupe ispitanika. U ovom slučaju viši nivo ADN možemo dovesti u vezu i sa inicijalno lokalizovanim formama bolesti a kako se radi o grupi sa postignutom CR u 80% ispitanika, indirektno ADN možemo dovesti u vezu i sa povoljnim terapijskim odgovorom iako to nismo i statistički dokazali. Kada se govori o terapijskom odgovoru, on je značajno povezan sa nivoom adiponektina u

grupi pacijenata sa srednjim rizikom, kalkulisanim prema R-IPI skor. Viši nivo adiponektina je i pre i posle terapije povezan sa boljim terapijskim odgovorom kod ove grupe ispitanika.

Dosadašnjim istraživanjima je jasno utvrđen uticaj ADN na insulinsku osetljivost/rezistenciju [184,185]. Gledajući širu sliku, moderacija osetljivosti perifernih tkiva na insulin (insulinska osetljivost/rezistencija) i tumorogeneza se realizuju delimično posredstvom zajedničkih signalnih puteva: AMPK zavisnih signalnih puteva i PPAR α zavisnih signalnih puteva [186, 187,188]. Kako se njihova aktivnost ostvaruje i posredstvom adiponektinskih receptora, AdipoR1 i AdipoR2 dolazi se do zaključka da bi ovi receptori mogli da budu potencijalna meta u terapiji kako metaboličkog sindroma, tako i malignih bolesti. Naročito imajući u vidu da poremećaj AdipoR1 može da smanji aktivaciju AMPK čime se pogoršava insulinska rezistencija ali i intenzivira mTOR signalizacija i iniciraju procesi tumorogeneze. Takođe, poremećaj AdipoR2 smanjuje PPAR α signalizaciju što uzrokuje insulinsku rezistenciju i može doprineti procesu tumorogeneze [187,188,189].

Gao i saradnici su u svom randomizovanom prospektivnom istraživanju pokazali da se ne radi o jednostavnoj negativnoj povratnoj sprezi između ADN i insulinske senzitivnosti, već da je jedan od bitnih uticajnih faktora na ovu relaciju genski polimorfizam AdipoQ gena i sadržaj masnog tkiva u čovekovom organizmu odnosno telesna kompozicija [190].

U nastavku našeg istraživanja su rađene i korelacije antropometrijskih parametara pre i nakon sprovedenog lečenja sa skorovima testiranih prognozih modela za svaku grupu ispitanika i sa postignutim terapijskim odgovorima. Dobijene su značajne negativne korelacije srednjeg intenziteta samo u slučaju FCL ispitanika, gde postignut terapijski odgovor ostvaruje značajne negativne korelacije sa telesnom visinom, telesnim masom, obimom struka i obimom kukova. Ukoliko su ovi paramettri više izraženi kod FCL ispitanika pre terapije, veća je verovatnoća da će odgovor na terapiju biti slabiji. Negativne korelacije telesne mase, obima struka i obima kukova na postignut terapijski odgovor ne iznenađuju, sobzirom na već opšte prihvaćenu činjenicu da gojaznost provocirajući stanje hronične inflamacije pogoduje razvoju metaboličke disfunkcije i poremećaju imunološkog odgovora a time i razvoju i progresiji maligne bolesti [192]. Iako je teško objasniti korelaciju telesne visine i postignutog terapijskog odgovora, postoje epidemiološke studije koje sugerišu da telesna visina odrasle osobe može biti povezana sa povećanim rizikom od nekih tipova nehoćinskih limfoma.[191,193]. Naime, zna se da je telesna visina većim delom determinisana genetskim

faktorima, ali nije poznat mehanizam kojim ti genetski faktori mogu doprineti razvoju nehoćinskog limfoma. S druge strane, rezultati kroz različite epidemiološke studije nisu konzistentni. Naime, telesna visina nije jednako "opterećujući" faktor za različite tipove limfoma: difuzni krupnoćelijski B limfom, folikularni limfom, hronična limfocitna leukemija. Takva činjenica ne iznenađuje s obzirom da je visina poligena osobina.[192,193,194]. Rezultati EPIC studije, koja je bila pionir prospektivnih studija baziranih na proučavanje centralnog tipa gojaznosti i limfoproliferativnih bolesti, također potvrđuje pozitivnu povezanost telesne visine sa rizikom obolevanja od B nehoćinskih limfoma i multiplog mijeloma. [191]. Prema saopštenju rezultata epidemiološke prospektivne studije Murphy i saradnika, koji je u desetogodišnjem praćenju obuhvatio 1300000 žena srednje životne dobi, rizik od hematološkog maligniteta kod žena telesne visine >165cm, u odnosu na referentnu grupu visine 160cm je bio 1.24, sa trendom porasta rizika od 1.19 za svaki dalji porast visine za 10cm[192]. Amy Moore i saradnici su u svom prospektivnom epidemiološkom ispitivanju u koje je bilo uključeno 10629 obolelih od nehoćinskih limfoma (DLBCL, FCL, CLL) ustanovili statistički značajnu vezu između telesne visine i rizika od CLL, izostanak ove veze kod DLBCL ispitanika i potvrdili prisutnu pozitivnu korelaciju telesne visine i rizika od FCL, koja doduše nije zadovoljila kriterijum statističke značajnosti [193]. Prema rezultatima velike prospektivne studije Merav Leibe i saradnika koja je obuhvatala 2.352.988 adolescenata, prekomerno uhranjeni i gojazni ispitanici su imali 1.25 veći rizik od nastanka nekog oblika NHL u poređenju sa normalno uhranjenom grupom. Pri čemu su uočili da prekomerna uhranjenost/gojaznost, najviše pozitivno korelira sa rizikom od limfoma marginalne zone, primarnog kutanog limfoma i DLBCL, a telesna visina najviše pozitivno korelira sa DLBCL i PCL.[195].

U daljoj analizi naših rezultata se uočavaju značajne pozitivne korelacije telesne mase ispitanika nakon sprovedenog lečenja sa skorovima prognoznih modela FLIPI2, PRIMA PI kao i sa postignutim terapijskim odgovorima. Veća telesna masa ispitanika pozitivno korelira sa većim vrednostima FLIPI2 i PRIMA PI skora, dakle sa lošijom prognozom, a negativno korelira sa terapijskim odgovorom. Takođe, niži pacijenti imaju veću šansu za kompletnu remisiju, s obzirom na negativnu i značajnu korelaciju visine i postignutog terapijskog odgovora. U DLBCL i MM grupi ispitanika nisu detektovane statistički značajne korelacije

između testiranog prognoznog modela, postignutog terapijskog odgovora sa antropometrijskim merama nakon primenjene terapije.

Prema podacima dostupnim iz literature, evidentan je i imunomodulatorni uticaj D vitamina i njegovo učešće u patogenetskim procesima maligniteta [196,197]. Osim svima poznate centralne uloge u metabolizmu kalcijuma, homeostazi skeleta, vitamin D ima i druge važne fiziološke uloge. Stimuliše diferencijaciju monocitnih prekuzora u makrofage [204,205]. Reguliše produkciju B limfocita i sekreciju imunoglobulina [198]. Svoj antitumorski efekat D vitamin ostvaruje direktnim učešćem u regulatornim mehanizmima koji utiču na proliferaciju ćelija, apoptozu, diferencijaciju i angiogenezu i invazivni potencijal maligniteta - metastaze po tipu infiltracije kosti/koštane srži [199,200,201]. Učestvuje i u regulaciji ćelijskog rasta i prekidu ćelijskog ciklusa, promovišući apoptozu tumorske ćelije. [200]. Regulaciju procesa angiogeneze ostvaruje na molekularnom nivou, inhibicijom transkripcije hipoksija-indukovanog faktora 1 alfa (*hypoxia-inducible factor 1 alphas eng.*) koji promovise ekspresiju vaskularnog endotelnog faktora rasta VEGF (*vascular endothelial growth factor, eng.*) inače nosioca procesa neovaskularizacije tumorskog tkiva. Reguliše ekspresiju molekula koji igraju ključnu ulogu u procesu metastaziranja i invazije tumorskih ćelija. [199,201]. Utiče i na sekreciju insulina i tireostimulirajućeg hormina TSH [202,203].

Naime, Marina Carvalho-Rassbach i saradnici su u studiji iz 2019.godine analizirali vezu D vitamina sa adiponektinom, insulinskom rezistencijom i poredili su analize kod normalno uhranjenih i gojaznih. Tom prilikom su uočili prema rezultatima svog istraživanja da gojaznost kao stanje hronične inflamacije doprinosi insulinskoj rezistenciji, da adiponektin negativno korelira sa gojaznošću i insulinskom rezistencijom a pozitivno sa D vitaminom, koji u pankreasu stimuliše sintezu insulina [204]. D vitaminski receptori su prisutni na membrani adipocita i mogu biti uključeni i u proces adipogeneze. [205]. Prema dosadašnjim istraživanjima D vitamin evidentno negativno korelira sa insulinskom rezistencijom i indeksom telesne uhranjenosti, BMI [206]. Takođe posreduje i u intracelularnom transportu kalcijuma u β -ćelije pankreasa i time uzima aktivnog učešća u regulaciji sekrecije insulina doprinoseći smanjenju insulinske rezistencije [207]. Blagovremena supstitucija D vitamina može značajno da ublaži razvoj insulinske rezistencije [208].

U naše istraživanje je uključena i analiza serumskog nivoa D vitamina. Prosečan nivo D vitamina se kreće od 39.95-49.19 nmol/l, zavisno od grupe ispitanika i uočava se porast

serumskog nivoa D vitamina nakon primljene terapije u sve tri grupe ispitanika, stim da je taj porast statistički značajan jedino u grupi MM ispitanika i praćen je i statistički značajnim padom serumskog nivoa kreatinina.

Analizom korelacije inicijalno sniženog nivoa D vitamina (<50 nmol/l) sa ADN, HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp, skorovima testiranih prognoznih modela i postignutim terapijskim odgovorom za svaku grupu ispitanika, uočava se da je u FCL grupi ispitanika detektovana statistički značajna negativna korelacija serumskog nivoa D vitamina sa kalkulisanim skorom PRIMA-PI prognoznog modela. Naime, ispitanici sa nižim serumskim nivoom D vitamina imaju veću šansu za kalkulisanu skor PRIMA-PI lošije prognoze. Ova negativna korelacija serumskog nivoa D vitamina sa ostvarenim skorom prema PRIMA-PI prognoznom modelu je zapravo i očekujuća ako uzmemo u obzir uključujuće kriterijume ovog prognoznog modela: infiltracija kosne srži i β 2M uz ulogu D vitamina u regulaciji invazivnog tumorskog potencijala po tipu infiltracije kosti/kosne srži, u regulaciji proliferacije B limfocita i hroničnog imunog odgovora (aktivacijom makrofaga). U velikoj epidemiološkoj prospektivnoj studiji koju su sproveli Sean Tracy i saradnici, a koja je obuhvatila 685 novodijagnostikovanih bolesnika sa folikularnim limfomom gradusa 3a i deficitom D vitamina (koji je definisan kao vrednost <20ng/ml što je ekvivalentno vrednosti <50nmol/l), potvrđena je udruženost inicijalno sniženog nivoa D vitamina sa dugoročnom lošom prognozom obolelih od FCL i tretiranih imunoheioterapijom prema RCVP/RCHOP protokolu. Takođe je uočen prediktivni značaj vitamin D deficita sa ranim izostankom odgovora na terapiju [209,210,211].

Analizom korelacije nivoa D vitamina (>50nmol/l) sa ADN, HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp, skorovima testiranih prognoznih modela i postignutim terapijskim odgovorom je jedino kod MM ispitanika uočena statistički značajna negativna korelacija serumskog nivoa D vitamina sa kalkulisanom vrednošću HOMA-IRIn. Ispitanici sa nižim serumskim nivoom D vitamina, u ovoj grupi, imaju veću šansu za kalkulisanu veću vrednost HOMA-IRIn, koja bi odgovarala insulinskoj rezistenciji. Dobijeni rezultati su u skladu sa dosadašnjim istraživanjima u kojima je uočena negativna korelacija adiponektina i D vitamina sa gojaznošću i insulinskom rezistencijom [204]. U multiplom mijelomu je značaj D vitamina višestruk i to ne samo sa aspekta već pomenutog uticaja D vitamina na proliferaciju, diferencijaciju B limfocita, sekreciju imunoglobulina, uticaju na ćelijski ciklus, hroničnu inflamaciju posredstvom makrofaga, nego i sa aspekta njegovog opšte poznatog metaboličkog učinka. Naime, aktivna forma D vitamina,

1,25(OH)2D stimuliše resorpciju kalcijuma u bubrezima, crevnu apsorpciju kalcijuma i fosfora, mineralizaciju kostiju a svakako da utiče i na diferencijaciju ćelija uključenih u remodelaciji kostiju[212,200]. Kod obolelih od MM , deficit D vitamina je obično u korelaciji sa uznapredovalim formama bolesti, većim rizikom od progresije i razvojem patoloških fraktura i generalno lošijom prognozom [198,200]. Beate Lauter i saradnici su u svojoj maloj prospektivnoj studiji koja je obuhvatala 83 MM bolesnika pokazala da je niži nivo Dvitamina udružen sa većim procentom infiltracije koštane srži plazma ćelijama [213]. S obzirom na ovaj širokospektralni učinak D vitamina kod obolelih od MM , nameće se zaključak da bi suplementacija D vitamina pre i tokom aktivnog lečenja MM mogla imati dobar učinak. U prilog tome govore i novi rezultati in-vitro studija i kliničkih ispitivanja koji sugerišu da suplementacija D vitamina može biti korisno adjuvantno sredstvo u kombinaciji sa hemoterapeuticima poput lenalidomida, bortezomiba i antiCD38antitela. [199].

U daljim analizama je uočeno da D vitamin značajno i negativno korelira sa CCI u MM grupi ispitanika. Naime, niži nivo D vitamina značajno korelira sa višim CCI kod ove grupe ispitanika. S obzirom da je CCI prediktor preživljavanja *per se* u odnosu na godine starosti i broj pridruženih bolesti i stanja, dobijeni rezultat je logičan i očekujući obzirom da je u MMgrupi, 54.3% ispitanika sa inicijalnom bubrežnom insuficijencijom. U istoj grupi je uočen i statistički značajan skok i D vitamina i serumskog nivoa kreatinina nakon primljene terapije što je svakako povoljan efekat lečenja a ujedno i pokazatelj bolje prognoze. Gregersen Henrik i saradnici su u prospektivnoj studiji obolelih od MM uočili nedvosmislenu povezanost većeg stepena udruženih bolesti i povećane smrtnosti obolelih nezavisno od godina starosti.[214]. U zaključku istraživanja koje su sproveli Shuangshuang Jia i saradnici stoji da i pored stratifikacije rizika prema ISS,R-ISS i R2-ISS prognoznom modelu i proceni preživljavanja, oboleli od multiplog mijeloma imaju ipak veoma heterogen tok bolesti i preživljavanje, koje se kreće od nekoliko meseci do više od deset godina [215,216]. Ova grupa istraživača navodi da važeći prognozni modeli kalkulišu varijable vezane za samu bolest i ističu da u realnoj prognozi i proceni sveukupnog preživljavanja veoma važnu ulogu imaju i pridružene bolesti evaluirane kroz CCI ali i HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index, eng.*) [215]. Upravo je to bila linija vodilja njihovog istraživanja u iznalaženju novog prognoznom modela koji bi omogućio preciznije procene preživljavanja. Kao rezultat njihovog istraživanja kreiran je MM-BHAP model koji kalkuliše HCT-CI, albumin, β 2M i

plazma ćelije u perifernoj krvi i jedinstven je po tome što kombinuje parametre aktivnosti samog mijeloma i udružene bolesti. Ipak ovaj model će dobiti definitivnu validaciju značaja u narednim prospektivnim studijama[216]. O značaju procene CCI i aaCCI, govore Jelena Bila i saradnici u zaključku svog istraživanja i ističu da je individualna kalkulacija udruženih bolesti i performans statusa kod novoobolelih od MM osnova individualizacije terapijskog pristupa koji bi trebao da trasira put i boljem terapijskom odgovoru i dužem preživljavanju [217].

Prema rezultatima koje smo dobili, u DLBCL grupi ispitanika, D vitamin negativno korelira sa CCI a CCI pozitivno korelira sa R-IPI što svakako objedinjuje nepovoljan prognosti kurs novoobolelih od DLBCL. Time se potencira i nepovoljan prognosti značaj D hipovitaminoze kod DLBCL i otvara pitanje suplementacije D vitaminom kao adjuvantnog sredstva imunohemioterapiji. Potencijalni mehanizam povoljnog efekta adjuvantne nadoknade D vitamina kod obolelih bi bila regulacija aktivnosti makrofaga sa antitumorskim efektom. Prema zapažanjima Stefana Hohausa i saradnika, D hipovitaminoza definisana kao vrednost manja od 75nmol/l je inicijalno jednako prisutna kod mlađih i starijih DLBCL bolesnika i pozitivno korelira sa udruženim bolestima i indeksom telesne uhranjenosti [218]. U istom istraživanju je kao prediktor loše prognoze izdvojen nivo D vitamina <50nmol/l [218]. Uočeno je takođe da suplementacija D vitamina, u grupi lečenih bolesnika RCHOP protokolom, sa ciljnim postizanjem nivoa >50nmol/l, produžava vreme do relapsa bolesti (*Event free survival, EFS,eng.*) u poređenju sa grupom lečenih bolesnika ali bez suplementacije D vitaminom i to nezavisno od inicijalne vrednosti IPI skora. [218]. Rafet Eren i saradnici su u svom istraživanju ukazali na značajan doprinos CCI u prognosti kvalifikaciji novoobolelih od DLBCL, ali ne kao pojedinačan faktor već kao jedna od neizostavnih varijabli nekog novog prognostnog modela koji bi obuhvatio pokazatelje raširenosti i aktivnosti bolesti a čiji bi se značaj procenjivao u budućim prospektivnim istraživanjima [219].

U DLBCL grupi ispitanika, viši nivo ADN pozitivno je povezan sa PNI, odnosno viši nivo PNI je značajno povezan sa višim nivoom adiponektina i samim tim sugerise i povoljniji tok i ishod lečenja. Naime, prema dosadašnjim istraživanjima nutritivni status bolesnika značajno utiče na preživljavanje lečenih DLBCL bolesnika. [220,221]. U multicentričnom randomizovanom istraživanju Ziyuan Shen i saradnika koje je obuhvatalo 990 DLBCL

bolesnika, PNI je izdvojen kao nezavisni prognozni pokazatelj, a vrednost $PNI < 44$ je bila udružena sa lošijim odgovorom na terapiju i kraćim preživljavanjem [220].

Kod DLBCL ispitanika u našem istraživanju je uočeno da je viši nivo NLR povezan sa slabijim terapijskim odgovorom ispitanika. Svakako da je uočena relacija interesantna, ali mora dobiti validaciju u narednim prospektivno-retrospektivnim istraživanjima, tim pre što Yoshiko Azuma i saradnici u svom restrospektivnom multicentričnom istraživanju koje je obuhvatilo mnogo veći broj DLBCL bolesnika lečenih RCHOP protokolom, nisu potvrdili prediktivni značaj NLR. Naime oni su dokazali suverenost NCCN-IPI prognoznog modela kod DLBCL bolesnika lečenih RCHOP protokolom [222].

U daljoj obradi dobijenih rezultata našeg istraživanja rađena je multipla regresiona analiza predviđanja dužine preživljavanja u svim grupama ispitanika u odnosu na zadate varijable, prognozni model 1: insulinska rezistencija, komorbiditetni indeks CCI, vitamin D, promena ADN nakon primljene terapije, prognostički nutritivni index PNI kao i udeo masne mase u ukupnoj telesnoj masi. Tom prilikom je uočeno da samo kod DLBCL ispitanika zadate varijable značajno predviđaju dužinu preživljavanja. Naime, dužina preživljavanja je određena prediktorskim varijablama u nivou od 47%. Kao značajni prediktori se izdvajaju HOMA-IR_{Ipp}, promena nivoa adiponektina i PNI. HOMA-IR_{Ipp} negativno korelira sa preživljavanjem, dok veća promena adiponektina/skok nivoa ADN i veći PNI pozitivno koreliraju sa dužinom preživljavanja. Tačnije, DLBCL ispitanici koji imaju niži HOMA-IR_{Ipp}, veću promenu/skok nivoa ADN nakon sprovedenog lečenja i veći inicijalni PNI imaju i veću šansu za duže preživljavanje. Negativan prediktivni značaj provocirane hiperinsulinemije na dužinu preživljavanja u ovoj grupi ispitanika ne iznenađuje, ako se osvrnemo na mehanizam dejstva insulina kao tumorogenog faktora rasta koji svoje efekte ostvaruje vezujući se za receptore IGF sistema (IGF1R i IGF2R) uz konskventnu aktivaciju "protumorskih" signalnih puteva. [221,222,223]. Što se adiponektina tiče prema dosadašnjim istraživanjima, uočena je pozitivna korelacija hipoadiponektinemije i rizika oboljevanja od DLBCL, a sa druge strane primećeno je da su nivoi serumskog ADN kod DLBCL obolelih komparativno viši u odnosu na kontrolnu grupu zdravih slične polne i starosne strukture [224]. Ostale varijable (CCI i D vitamin) nisu značajno doprinele predikciji dužine preživljavanja u DLBCL grupi. Zadate prediktorske varijable ne predviđaju

značajno dužinu preživljavanja kod FCL i MM bolesnika a uočeno je i da ne predviđaju značajno terapijski odgovor ni kod jedne grupe ispitanika.

U drugom prognoznom modelu (model 2) je kalkulisan nivo ADN pre i posle terapije, HOMA-IRIn pre i posle terapije, HOMA-IRIpp pre i posle terapije, CCI, PNI i NLR. Tom prilikom je uočeno da prognozni model.2 nije statistički značajan kao multivarijantan ni u jednoj grupi ispitanika. U DLBCL grupi ispitanika su se kao značajni univarijantni, pojedinačni indikatori dužine preživljavanja izdvojili ADN posle terapije i PNI. Viši ADN posle terapije i veći inicijalni PNI samostalno mogu da doprinesu dužem preživljavanju u DLBCL grupi ispitanika. U MM grupi ispitanika niža vrednost HOMA-IRIpp nakon terapije su samostalni prediktori dužeg preživljavanja. U FCL grupi ispitanika nije bilo ni multivarijantne ni univarijantne predikcije dužine preživljavanja. Testiran prognozni model 2 nije statistički značajan multivarijantni prediktor terapijskog odgovora ni u jednoj grupi ispitanika. U FCL grupi ispitanika niska HOMA-IRIpp nakon terapije je samostalni prediktor boljeg terapijskog odgovora.

Iako je prediktivni značaj analiziranih varijabli (HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp, ADN, promena ADN, PNI, D vitamin) u svim grupama ispitanika bio očekivan to ipak nismo uspeli da dokažemo. Odgovore možemo tražiti u biologiji FCL, DLBCL i MM sa širokim histološko-imunološkim spektrom manifestacije ovih bolesti, malim pojedinačnim grupama ispitanika (DLBCL, FCL, MM) , prisustvu pridruženih bolesti sa evidentnim uticajem na metaboličke procese pa samim tim i na tok i prognozu bolesti (npr. bubrežna insuficijencija kod MM ispitanika), biodiverzitetu samog molekula adiponektina kao i genskom polimorfizmu adiponektinskih receptora sa konsekventnim različitim često i suprotnim potreceptorskim efektima adiponektina.

Sdruge strane, svakako je uočeno da se radi o varijablama sa evidentnom prognoznom vrednošću kao i potencijalnim terapijskim metama u cilju individualizacije terapijskog pristupa obolelima i poboljšanju terapijskog odgovora a samim tim i kvalitetnog preživljavanja.

Ostaje na budućim prospektivno-retrospektivnim istraživanjima kao i meta-analizama, na velikom broju ispitanika da kreiraju nove prognozne modele sa inkorporiranim kretanjem ADN, insulinske senzitivnosti, metaboličkog statusa obolelih i pridruženih bolesti koji bi nezavisno procenjivali rizik oboljevanja, odgovor na terapiju i dužinu preživljavanja kod

obolelih od B limfoproliferativnih bolesti. Takođe, zadatak budućih istraživanja je i validacija adjuvantne primene metformina i D vitamina uz standardne imunoheмотerapijske protokole u lečenju limfoproliferativnih bolesti kao i razvoj hemoterapeutika na bazi PPAR γ agonista u cilju uspešnog tretmana mijelomskih koštanih lezija.

VII ZAKLJUČCI

1. Kod bolesnika sa difuznim krupnoćelijskim B limfomom, koji predstavlja agresivnu formu B ćelijskih nehićinskih limfoma, sprovedenim istraživanjem nije detektovano statistički značajno smanjenje vrednosti insulinske rezistencije, kao ni povećanje serumskog nivoa adiponektina nakon primenjene indukcionе hemioterapije u odnosu na vrednosti izmerene u vreme postavljanja dijagnoze. Kod obolelih od folikularnog limfoma, koji predstavlja indolentnu formu B ćelijskih nehoćinskih limfoma, sprovedenim istraživanjem nije detektovano statistički značajno smanjenje vrednosti insulinske rezistencije ali je potvrđen statistički značajan porast serumskog nivoa adiponektina nakon primenjene indukcionе hemioterapije u odnosu na vrednosti izmerene u vreme postavljanja dijagnoze. Ovim je prva hipoteza delimično potvrđena.

2. Kod bolesnika sa multiplim mijelomom ne postoji statistički značajno smanjenje vrednosti insulinske rezistencije ali je potvrđen statistički značajan porast serumskog nivoa adiponektina nakon primenjene indukcionе hemioterapije u odnosu na vrednosti izmerene u vreme postavljanja dijagnoze. Ovim je druga hipoteza delimično potvrđena.

3. Sprovedenim istraživanjem nije verifikovana statistički značajna korelacija inicijalne vrednosti insulinske rezistencije i serumskog adiponektina sa kliničkim stadijumom bolesti i skorom testiranog prognoznog modela kod bolesnika sa B ćelijskim nehoćinskim limfomom i multiplim mijelomom. Ovim je treća hipoteza odbačena.

4. Sprovedenim istraživanjem nije verifikovana statistički značajna korelacija postignutog terapijskog odgovora sa vrednostima insulinske rezistencije i serumskog nivoa adiponektina nakon primenjene indukcionе hemioterapije kod bolesnika sa B ćelijskim nehoćinskim

limfomom. S druge strane, kod obolelih od multiplog mijeloma veće vrednosti insulinske rezistencije statistički značajno koreliraju sa postignutim lošijim terapijskim odgovorom. Za serumski nivo adiponektina nisu verifikovane statistički značajne korelacije sa terapijskim odgovorom kod obolelih od multiplog mijeloma. Ovim je četvrta hipoteza delimično potvrđena.

5. Inicijalne, kao ni vrednosti indeksa telesne mase i većine antropometrijskih parametara posle terapije, ne ostvaruju značajne korelacije sa skorom testiranih prognoznih modela, kao ni sa postignutim terapijskim odgovorima u sve tri grupe ispitanika. Jedino su kod obolelih od folikularnog limfoma, detektovane statistički značajne negativne korelacije postignutog terapijskog odgovora sa inicijalnom visinom, težinom, obimom struka i obimom kukova. Ukoliko su ovi parametri više izraženi kod ispitanika pre terapije, veća je verovatnoća da će odgovor na terapiju biti lošiji. Telesna masa posle terapije, kod bolesnika sa folikularnim limfomom, pozitivno korelira sa skorovima prognoznih modela FLIPI2, PRIMA PI a negativno korelira sa postignutim terapijskim odgovorom. Naime, veća telesna masa kod ovih bolesnika statistički značajno korelira sa lošijom prognozom a istovremeno i sa slabijim terapijskim odgovorom. Na osnovu ovoga se konstatuje da je i peta hipoteza delimično potvrđena.

VIII PRILOG

Prikaz izvoda iz 5.izdanja Klasifikacije B limfoproliferativnih bolesti Svetske zdravstvene organizacije, 2022.godina. Adaptirano uz dopust izdavača [4].

5.izdanje Klasifikacije B limfoproliferativnih bolesti SZO, 2022. godina

Tumoru slične lezije sa B-ćelijskom predominacijom(*Tumour-like lesions with B-cell predominance,eng*)

Prekurzorske B-ćelijske neoplazme(*Precursor B-cell neoplasms,eng.*)

B-ćelijske limfoblastne leukemije/limfomi (*B-cell lymphoblastic leucemia/lymphoma, eng.*)

Zrele B-ćelijske neoplazme (*Mature B-cell neoplasms*)

Preneoplastične i neoplastične sitnoćelijske limfocitne proliferacije (*Pre-neoplastic and neoplastic small lymphocytic proliferations,eng.*)

Splenični B-ćelijski limfomi i leukemije (*Splenic B-cell lymphomas and leukaemias,eng.*)

Limfoplazmocitni limfom (*Lymphoplasmocytic lymphoma,eng.*)

Limfom marginalne zone (*Marginal zone lymphoma, eng.*)

Folikularni limfomi (*Follicular lymphoma,eng.*):

***In situ folikularna B ćelijska neoplazma** (*In situ follicular B-cell neoplasm, eng.*)

*** Folikularni limfom** (*Follicular lymphoma, eng*)

*** Pedijatrijski tip folikularnog limfoma** (*Paediatric-type follicular lymphoma, eng.*)

*** Duodenalni tip folikularnog limfoma** (*Duodenal-type follicular lymphoma, eng*)

Kutani limfom folikularnog centra(*Cutaneous follicle centre lymphoma,eng.*)

Mantl ćelijski limfom (*Mantle cell lymphoma,eng.*)

Transformacije indolentnih B-ćelijskih limfoma (*Transformations of indolent B-cell lymphomas,eng.*)

Krupnoćelijski B-limfom (*Large B-cell lymphomas,eng*)

***Difuzni krupnoćelijski B-limfom,NOS** (*Diffuse large B-cell lymphoma, NOS,eng.*)

***T-limfocitima/histiocitima bogat krupnoćelijski B-limfom** (*T-cell/histiocyte-rich large B-cell*

lymphoma,eng.)

* Difuzni krupnoćelijski B-limfom/high grade ćelijski limfom sa MYC i BCL2 rearanžmanom (*Diffuse large B-cell lymphoma/ high grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements, eng.*)

*ALK-pozitivni krupnoćelijski B-limfomi (*ALK-positive large B-cell lymphoma,eng*)

* *High grade* krupnoćelijski B-limfom sa 11q aberacijom (*High grade B-cell lymphoma with 11q aberrations, eng.*)

*Limfomatoidna granulomatoza (*Lymphomatoid granulomatosis,eng*)

* EBV-pozitivni difuzni krupnoćelijski B limfom (*EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma*)

* Difuzni krupnoćelijski B limfom udružen sa hroničnom inflamacijom (*Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation, eng.*)

*Fibrin-udružen krupnoćelijski B limfom (*Fibrin-associated large B-cell lymphoma,eng*)

*Krupnoćelijski B limfom udružen sa retencijom tečnosti (*Fluid overload-associated large B-cell lymphoma, eng.*)

* Plazmoblastni limfom (*Plasmoblastic lymphoma, eng.*)

* Primarni krupnoćelijski B-limfom imunoprivilegovane regije (*Primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites*)

* Primarni kutani krupnoćelijski B-limfom-tip noge (*Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type,eng.*)

* Intravaskularna forma krupnoćelijskog B-limfoma (*Intravascular large B-cell lymphoma,eng*)

* Primarni medijastinalni krupnoćelijski B limfom (*Primary mediastinal large B-cell lymphoma,eng.*)

* Medijastinalni limfom sive zone(*Mediastinal grey zone lymphoma,eng*)

* High grade krupnoćelijski B limfom, NOS (*High grade B -cell lymphoma, NOS, eng*)

Barkitov limfom (*Burkitt lymphoma, eng.*)

KHSV/HHV8 B-ćelijske proliferacije i limfomi (*KSHV/HHV8-associated B-cell lymphoid proliferations and lymphomas,eng*)

Limfoidne proliferacije i limfomi udružene sa imunom deficijencijom i disregulacijom (*Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and*

dysregulation,eng)

Hočkinov limfom (Hodgkin lymphoma, eng.)

Plazmaćelijske neoplazme i druge bolesti udružene sa paraproteinemijom (*Plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins,eng.*)

Monoklonske gamapatije (*Monoclonal gammopathies,eng.*)

Bolesti sa odlaganjem monoklonskih imunoglobulina (*Diseases with monoclonal immunoglobulin deposition,eng.*)

Bolest teških lanaca (*Heavy chain diseases,eng*)

Plazmaćelijske neoplazme (*Plasma cell neoplasms,eng.*)

*Plazmocitom (*Plasmacytoma,eng*)

*Plazmaćelijski mijelom (*Plasma cell myeloma,eng*)

*Plazmaćelijske neoplazme udružene sa paraneoplastičnim sindromom (*Plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome,eng*)

IX SKRAĆENICE

ACC acetil koenzim A karboksilaza

aaCCI *age adjusted Charlson comorbidity index, eng.*

ADN Adiponektin

AMPK adenozinmonofosfat protein kinaza

BCL2 B cell lymphoma 2 protein, kontroliše apoptozu

BCL 6 B cell lymphoma 6 protein

BMI Body mass index

β2M Beta2 mikroglobulin

CCI *Charlson comorbidity index, eng.*

CR *complete remission, eng.* ; kompletna remisija

CREB *c-AMP Response Element-Binding Protein, eng*

CRP C reaktivni protein

CT kompjuterizovana tomografija

D5PS *-Deauville PET 5-point scale, eng.*

DEL "double expressor" limfomi

DLBCL Difuzni krupnoćelijski B limfom

DLBCL NOS *Diffuse large B cell lymphoma, Not otherwise specified, eng.*

DLBCL GCB *Diffuse large B cell lymphoma, Germinal center B cell-like, eng.*

DLBCL non GCB *Diffuse large B cell lymphoma, Non germinal center B cell-like, eng*

DLBCL ABC *Diffuse large B cell lymphoma, activated B cell-like, eng.*

DH "double hit "

ECOG *Eastern Cooperative Oncology Group, eng;* performans status prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj grupi

EFSP elektroforeza serumskih proteina

EMN *European Myeloma Network, eng.*

ESMO *European Society for Medical Oncology, eng.*

FAT% *Body fat percentage,eng.*; udeo masne mase u ukupnoj telesnoj masi

FCL Folikularni ćelijski limfom

FDG fluoro deoksi glukoza

FISH fluorescentna in situ hibridizacija

FLIPI 1 *Follicular Lymphoma International Prognostic Index 1, eng.*

FLIPI 2 *Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2, eng.*

G6P glukoza 6 fosfataza

GLP1-R *glucagon-like peptide 1 receptor, eng.*

GSK3 β *glycogen synthase kinase-3 beta,eng*

HBI hronična bubrežna insuficijencija

HHV8 humani Herpes virus 8

HE hematoksilin-eozin bojenje; *haematoxyllin and eosin stain, eng*;

HMW *High molecular weight, eng.*

HOBP hronična opstruktivna bolest pluća

HOMA-IRI *Homeostatic model assesment-insulin resistance index,eng.*

HOMA-IRIn *Homeostatic model assesment-insulin resistance index,eng.*; našte

HOMA-IRIpp *Homeostatic model assesment-insulin resistance index,eng*; postprandijalno

HPF *high power field, eng.*; vidno polje velikog uveličanja

IL-1 β interleukin 1 β

IL-1RA interleukin 1RA

IL-2 interleukin 2

IL-6 interleukin 6

IL-8 interleukin 8

IL-4 interleukin 4

IL-10 interleukin 10

IGF 1 *Insulin-like growth factor 1, eng. ; insulinu sličan faktor rasta 1.*

IGFBP1 *Insulin-like growth factor binding protein 1, eng.*; vezujući protein za insulinu sličan faktor rasta 1

IGFBP2 *Insulin-like growth factor binding protein 2, eng.*; vezujući protein za insulinu sličan faktor rasta 2

IHH imunohistohemija

IMWG *International Myeloma Working Group, eng.*

INF γ interferon γ

INSR insulinski receptor

IPI *International prognostic index, eng.*

ISRT *involved-site radiation therapy, eng.*

ISS *International scoring system, eng.*

JAK/Stat *Janus kinases/ signal transducer and activator of transcription proteins, eng*

KSHV Kaposi sarcoma Herpes virus

LDH laktat dehidrogenaza

LKB1 *liver kinase B1, eng.*

LMW *Low molecular weight, eng.*

LN limfonodus/ limfni čvor

MAPK *Mitogen Activated Protein Kinase, eng.*

MAPKp38 p38 *Mitogen-Activated Protein Kinase, eng.*

MCV *mean corpuscule volume, eng.*

MCH *mean corpuscular hemoglobin, eng*

MCHC *mean corpuscular hemoglobin concentration, eng.*

MM Multipli mijelom

MMW *Middle molecular weight, eng.*

MGUS *monoklonal gammopathy of undetermined significance, eng;* monoklonska gamapatija neodređenog značaja

c-MYC-porodica regulatornih gena i protoonkogeni koji kodiraju faktore transkripcije; analog myelocytomatosis virusu, celularni humani onkogen.

mTOR *mammalian target of rapamycin, eng*

NCCN-IPI *National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index, eng.*

NKCC, *natural killer cell count, eng;*

NLR *neutrophil-lymphocyte ratio, eng.*

NF- κ B *Nuclear factor- κ B, eng.*

NMR nuklearna magnetna rezonanca

OS overall survival, eng. ; sveukupno preživljavanje

PFS *period free survival, eng;* preživljavanje bez progresije bolesti

PET pozitronska emisiona tomografija
PEPCK fosfoenolpiruvat karboksikinazu
PI3K/Akt *PI3-kinases/protein kinase B,eng.*
PNI *Prognostic nutritional index*
PPAR α *Peroxisome proliferator-activated receptor, eng.;* receptor proliferacijom aktiviranog peroksizoma alfa
PPAR γ receptor proliferacijom aktiviranog peroksizoma gama
PR *partial remission, eng.;* parcijalna remisija
PD progression disease, eng; progresija bolesti
PRIMA PI , prognostički indeks PRIMA za folikularni limfom
R-IPi *Revised International Prognostic Index, eng.*
SD *stable disease, eng ;* stabilna bolest
STAT3/SOCS3 (*Signal Transducers and Activators of Transcription 3 / Suppressors of Cytokine Signalling, eng.*
SEER, US Surveillance, Epidemiology and End Results,eng.
SGLT 2 *sodium glucose cotransporter 2 , eng*
SLL κ slobodni laki lanci kapa
SLL λ slobodni laki lanci lambda
SLG Srpska limfomska grupa
SMG Srpska mijelomska grupa
SZO Svetska zdravstvena organizacija
TNF *tumor necrosis factor,eng.;* tumor nekrotizirajući faktor
TNF α tumor nekrotizirajući faktor alfa
TH "triple hit" limfomi
VEGF *vascular endothelial growth factor,eng.;* vaskularni endotelni faktor rasta
VGPR *very good partial remission, eng. ;* veoma dobra parcijalna remisija
WHO World Health organisation
WHO -HAEM , WHO classification of haematology malignancies
WHO -HAEM 5 , WHO classification of haematology malignancies 5th editon

X LITERATURA

1. Marisavljević D, Mihaljević B, Elezović I, Popović S, Vuković N, Vujić D i dr. Klinička hematologija. Zavod za udžbenike Beograd 2012; 486-97.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127:2375-90.
3. Srpska limfomska grupa. 2017; Vodič za lečenje zrelih B ćelijskih limfoproliferativnih neoplazmi.
4. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I, Attygalle A.D., Iguaracyra Barreto de Oliveira Araujo, Berti E. et al. A The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* (2022) 36:1720–1748
5. Ladetto M, Buske C, Hutchings M, Dreyling M, Gaidano G, Le Gouill S et al. ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: General Perspectives and Recommendations for Prognostic Tools in Mature B-cell Lymphomas and Chronic Lymphocytic Leukemia. *ESMO Clinical Practice Guidelines: Haematological Malignancies Ann Oncol* 2016; 00: 1-12.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Insight: B-Cell Lymphomas. Version 5.2021 NCCN.org.
7. Yang L, Barta S.K., Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2019;94:604–61
8. Abdulla M, Laszlo S, Triumf J., Hedstrom G., Berglund M., Enblad G et al. A population-based study of cellular markers in R-CHOP treated diffuse large B-cell lymphoma patients. *Acta Oncol*. 2016 Sep-Oct;55(9-10):1126-1131. doi: 10.1080/0284186X.2016.1189093. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27549735.
9. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin*. 2001 Jan-Feb;51(1):15-36.
10. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1997 Jun 1;89(11):3909-18
11. Staiger AM et al. German High-Grade Lymphoma Study Group. Clinical Impact of the Cell-of-Origin Classification and the MYC/ BCL2 Dual Expresser Status in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated Within Prospective Clinical Trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's

- Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 1;35(22):2515-2526. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3660. Epub 2017 May 19. PMID: 28525305.
- 12 Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v116–v125, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv304
13. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study
- 14 . Das Dilip K. Contribution of Immunocytochemistry to the Diagnosis of Usual and Unusual Lymphoma Cases. *J Cytol*. 2018 Jul-Sep;35(3):163-169. doi: 10.4103/JOC.JOC_42_18. PMID: 30089946; PMCID: PMC6060583.
15. Jean-Phillipe Jais, Mollina TJ, Ruminy Ph., Gentien D, Reyes C., Scott D.W. et al. Reliable subtype classification of diffuse large B-cell lymphoma samples from GELA LNH2003 trials using the Lymph2Cx gene expression assay. *Haematologica* 2017 Oct; 102(10): e404–e406
16. Laurie H. Sehn, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P et al. The revised international prognostic index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP. *Blood* 2007; 109:1857-61
17. Kzuma Y., Aoki K, Ochi Y, Koba Y, Shimomura Y, Nagahata Y, Ono Y et al. Risk Stratification of DLBCL Patients According to NCCN-IPI in Our Hospital *Blood* (2014) 124 (21): 3030. <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.3030.3030>
18. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, Wall A, Cunningham D, Poeschel V et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*. 2020 Jun 4;135(23):2041-2048. doi: 10.1182/blood.2019002729. PMID: 32232482.
19. Singh R, Dubey AP, Rathore A., Kapoor R, Sharma D, Singh NR, Maggo S et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma-Review *J Med Sci* 2018;38(4):137-143 DOI: 10.4103/jmedsci.jmedsci_147_17
20. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell

- lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014 Feb 6;123(6):837-42. doi: 10.1182/blood-2013-09-524108. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24264230; PMCID: PMC5527396.
21. Kaseb H, Ali MA, Koshy NV. Follicular Lymphoma. 2022 Jun 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30855794.
22. Csernus B, Timár B, Fülöp Z, Matolcsy A. Grade I, II and III Follicular Lymphomas Express Ig V_H Genes with Different Patterns of Somatic Mutation. *Pathol Oncol Res*. 2020 Oct;26(4):2765-2772. doi: 10.1007/s12253-020-00843-x. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32705429; PMCID: PMC7471144.
23. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, Herfarth K, Seymour JF, Jerkeman M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):298-308. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.008. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33249059.
24. Khanlari M, Chapman JR. Follicular lymphoma: updates for pathologists. *J Pathol Transl Med*. 2021;56(1):1-15 doi:https://doi.org/10.4132/jptm.2021.09.29
25. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2020 Mar;95(3):316-327. doi: 10.1002/ajh.25696. Epub 2019 Dec 22. PMID: 31814159.
26. Cartron G, Trotman J. Time for an individualized approach to first-line management of follicular lymphoma. *Haematologica*. 2022 Jan 1;107(1):7-18. doi: 10.3324/haematol.2021.278766. PMID: 34985230; PMCID: PMC8719078.
27. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. 2020 Jul 17;10(7):74. doi: 10.1038/s41408-020-00340-z. PMID: 32678074; PMCID: PMC7366724.
28. Mir F, Mattiello F, Grigg A, Herold M, Hiddemann W, Marcus R, Seymour JF, et al. Follicular Lymphoma Evaluation Index (FLEX): A new clinical prognostic model that is superior to existing risk scores for predicting progression-free survival and early treatment failure after frontline immunochemotherapy. *Am J Hematol*. 2020 Dec;95(12):1503-1510. doi: 10.1002/ajh.25973. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32815559; PMCID: PMC7756469.

29. Hübel K, Ghielmini M, Ladetto M, Gopal AK. Controversies in the Treatment of Follicular Lymphoma. *Hemasphere*. 2020 Jan 10;4(1):e317. doi: 10.1097/HS9.0000000000000317. PMID: 32382707; PMCID: PMC7000465.
30. Albagoush SA, Shumway C. Multiple Myeloma. [Updated 2022 Feb 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/>
31. Ludwig H, Novis Durie S, Meckl A, Hinke A, Durie B. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. *Oncologist*. 2020 Sep;25(9):e1406-e1413. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0141. Epub 2020 May 7. PMID: 32335971; PMCID: PMC7485361.
32. Srpska mijelomska grupa. MULTIPLI MIJELOM . Dijagnostički i terapijski vodič. Peto izdanje 2022;
33. NCCN Critical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). MULTIPLE MYELOMA, Version 2.2017, NCCN.org.
34. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2022 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *Am J Hematol*. 2022 August ; 97(8): 1086–1107
35. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G et al. EHA Guidelines Committee. Electronic address: guidelines@ehaweb.org; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
36. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5. Epub 2014 Oct 26. PMID: 25439696.
37. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G. et al. European Myeloma Network. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2014 Feb;99(2):232-42. doi: 10.3324/haematol.2013.099358. PMID: 24497560; PMCID: PMC3912952.
38. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L. et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International

- Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2863-9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26240224; PMCID: PMC4846284.
39. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A. et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 10;40(29):3406-3418. doi: 10.1200/JCO.21.02614. Epub 2022 May 23. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Dec 1;40(34):4032. PMID: 35605179.
40. Dalamaga M, Christodoulatos GS. Adiponectin as a biomarker linking obesity and adiposopathy to hematologic malignancies. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015 Jul;23(1):5-20. doi: 10.1515/hmbci-2015-0016. PMID: 26057219.
41. Dalamaga M, Diakopoulos KN et al. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endokr Rev* 2012; 33(4):547-94.
42. Monks M, Irakleidis F, Peng HT et al. Complex interaction of adiponectin-mediated pathways on cancer treatment: a novel therapeutic target. *J Cancer Metastasis Treat* 2019;5:24 doi:10.20517/2394-4722.2018.79
43. Frederik J. Steyn, Chen Chen, Chapter 130 - Adiponectin, Editor(s): Abba J. Kastin, Handbook of Biologically Active Peptides (Second Edition), *Academic Press, 2013, Pages 983-989, ISBN 9780123850959, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385095-9.00130-5>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123850959001305>)*
44. Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, Ziyaiyan A, Taherkhani S, Elguindy NM, Bragazzi NL. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients*. 2021 Apr 2;13(4):1180. doi: 10.3390/nu13041180. PMID: 33918360; PMCID: PMC8066826.
45. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723–32.
46. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metab*. 2013 Apr 19;2(3):133-41. doi: 10.1016/j.molmet.2013.04.001. PMID: 24049728; PMCID: PMC3773837.

47. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;28(1):119-30. doi: 10.1016/j.beem.2013.08.006. Epub 2013 Aug 20. PMID: 24417951.
48. Cohen SS, Gammon MD, Signorello LB, North KE, Lange EM, Fowke JH, Hargreaves MK, Cai Q, Zheng W, Blot WJ, Matthews CE. Serum adiponectin in relation to body mass index and other correlates in black and white women. *Ann Epidemiol.* 2011 Feb;21(2):86-94. doi: 10.1016/j.annepidem.2010.10.011. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21109453; PMCID: PMC3018848.
49. Ali Assad N, Sood A. Leptin, adiponectin and pulmonary diseases. *Biochimie.* 2012 Oct;94(10):2180-9. doi: 10.1016/j.biochi.2012.03.006. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22445899; PMCID: PMC3399062.
50. Salah A., Lamya I., Emad A., Rasha AA. Impact of serum adiponectin and leptin levels in acute leukemia, *Hematology* Vol. 18, 2013 - <https://doi.org/10.1179/1607845412Y.0000000059>
51. Avcu F, Ural AU, Yilmaz MI, Bingol N, Nevruz O, Caglar K. Association of plasma adiponectin concentrations with chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative diseases. *Int J Hematol.* 2006 Apr;83(3):254-8. doi: 10.1532/IJH97.NA0411. PMID: 16720558.
52. Hofmann JN, Birmann BM, Teras LR, Pfeiffer RM, Wang Y, Albanes D et al. Low Levels of Circulating Adiponectin Are Associated with Multiple Myeloma Risk in Overweight and Obese Individuals. *Cancer Res.* 2016 Apr 1;76(7):1935-41. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2406. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26921332; PMCID: PMC4878138.
53. Hofmann JN, Mailankody S, Korde N, Wang Y, Tajeja N, Costello R, Zingone A, Hultcrantz M, Pollak MN, Purdue MP, Landgren O. Circulating Adiponectin Levels Differ Between Patients with Multiple Myeloma and its Precursor Disease. *Obesity (Silver Spring).* 2017 Aug;25(8):1317-1320. doi: 10.1002/oby.21894. Epub 2017 Jun 11. PMID: 28602036; PMCID: PMC5611818.
54. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 2017 Jun;13(4):851-863. doi: 10.5114/aoms.2016.58928. Epub 2016 Mar 31. PMID: 28721154; PMCID: PMC5507106.
- 55 Abgrall A, Poizat G, Prevost M, Riffault L, De La Barrera L, Hanine R, Djordjevic K, Benomar Y, Taouis M. Evidence for the Neuronal Expression and Secretion of Adiponectin.

Cells. 2022 Sep 1;11(17):2725. doi: 10.3390/cells11172725. PMID: 36078135; PMCID: PMC9454681.

56. Lee TH, Cheng KK, Hoo RL, Siu PM, Yau SY. The Novel Perspectives of Adipokines on Brain Health. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 11;20(22):5638. doi: 10.3390/ijms20225638. PMID: 31718027; PMCID: PMC6887733.

57. Mandal P, Pritchard MT, Nagy LE. Anti-inflammatory pathways and alcoholic liver disease: role of an adiponectin/interleukin-10/heme oxygenase-1 pathway. *World J Gastroenterol*. 2010 Mar 21;16(11):1330-6. doi: 10.3748/wjg.v16.i11.1330. PMID: 20238399; PMCID: PMC2842524.

58. Combs TP, Marliss EB. Adiponectin signaling in the liver. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014 Jun;15(2):137-47. doi: 10.1007/s11154-013-9280-6. PMID: 24297186; PMCID: PMC4152934.

59. Zhou L, Deepa SS, Etzler JC, et al. Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca²⁺/Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways. *The Journal of Biological Chemistry*. 2009 Aug;284(33):22426-22435. DOI: 10.1074/jbc.m109.028357. PMID: 19520843; PMCID: PMC2755964.

60. Christou GA, Kiortsis DN. The role of adiponectin in renal physiology and development of albuminuria. *J Endocrinol*. 2014 May 12;221(2):R49-61. doi: 10.1530/JOE-13-0578. PMID: 24464020.

61. Lin FY, Wu HC et al. Adiponectin is down-regulated in bone marrow interstitial fluid in hematological malignancy. *Int J Hematol* 2015; 102(3):312-70.

62. Nigro E, Scudiero O. et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int* 2014; 2014:658913.

63. Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:2476-81.

64. Hernandez-Quiles M, Broekema MF, Kalkhoven E. PPARgamma in Metabolism, Immunity, and Cancer: Unified and Diverse Mechanisms of Action. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 26;12:624112. doi: 10.3389/fendo.2021.624112. PMID: 33716977; PMCID: PMC7953066.

65. Wunderlich CM, Hovelmeyer N, Wunderlich FT. Mechanisms of chronic JAK-STAT3-SOCS3 signaling in obesity. *JAKSTAT*. 2013 Apr 1;2(2):e23878. doi: 10.4161/jkst.23878. PMID: 24058813; PMCID: PMC3710326.
66. Parker-Duffen JL, Nakamura K, Silver M, Kikuchi R, Tigges U, Yoshida S, Denzel MS, Ranscht B, Walsh K. T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization. *J Biol Chem*. 2013 Aug 23;288(34):24886-97. doi: 10.1074/jbc.M113.454835. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23824191; PMCID: PMC3750183.
67. Yang X, Yang C, Farberman A, Rideout TC, de Lange CF, France J, Fan MZ. The mammalian target of rapamycin-signaling pathway in regulating metabolism and growth. *J Anim Sci*. 2008 Apr;86(14 Suppl):E36-50. doi: 10.2527/jas.2007-0567. Epub 2007 Nov 12. PMID: 17998426.
68. Kong T, Liu M, Ji B, Bai B, Cheng B, Wang C. Role of the Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 Signaling Pathway in Ischemia-Reperfusion Injury. *Front Physiol*. 2019 Aug 14;10:1038. doi: 10.3389/fphys.2019.01038. PMID: 31474876; PMCID: PMC6702336.
69. Parida S, Siddharth S, Sharma D. Adiponectin, Obesity, and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 May 22;20(10):2519. doi: 10.3390/ijms20102519. PMID: 31121868; PMCID: PMC6566909.
- 70 Wen AY, Sakamoto KM, Miller LS. The role of the transcription factor CREB in immune function. *J Immunol*. 2010 Dec 1;185(11):6413-9. doi: 10.4049/jimmunol.1001829. PMID: 21084670; PMCID: PMC5519339.
71. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer*. 2013 Aug 2;12:86. doi: 10.1186/1476-4598-12-86. PMID: 23915189; PMCID: PMC3750319.
72. García-Miranda A, Garcia-Hernandez A, Castañeda-Saucedo E, Navarro-Tito N, Maycotte P. Adipokines as Regulators of Autophagy in Obesity-Linked Cancer. *Cells*. 2022 Oct 14;11(20):3230. doi: 10.3390/cells11203230. PMID: 36291097; PMCID: PMC9600294.
73. Lebovitz HE, Banerji MA. Treatment of insulin resistance in diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol*. 2004 Apr 19;490(1-3):135-46. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.02.051. PMID: 15094080.
- 74 . Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo MT, Ventura V, Foti D, Chiefari E, Brunetti A. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms.

- Exp Diabetes Res.* 2012;2012:789174. doi: 10.1155/2012/789174. Epub 2012 Jun 4. PMID: 22701472; PMCID: PMC3372318
75. Shushanov S.S. , Kalinina AA , Kravtsova TA et al. Dual effect exhibited by insulin in myeloma and lymphoblastoid cells. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. volume 12, Issue 3,2022,2715-2728. <https://doi.org/10.33263/BRIAC123.27152728>
76. Rodríguez A, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, Frühbeck G. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015 Oct 15;309(8):E691-714. doi: 10.1152/ajpendo.00297.2015. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26330344.
77. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy.* 2013 Jun;15(6):641-8. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.02.006. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23570660; PMCID: PMC3979435.
78. Yunna C, Mengru H, Lei W, Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. *Eur J Pharmacol.* 2020 Jun 15;877:173090. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173090. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32234529.
79. Suchacki KJ, Tavares AAS, Mattiucci D, Scheller EL, Papanastasiou G, Gray C et al. Bone marrow adipose tissue is a unique adipose subtype with distinct roles in glucose homeostasis. *Nat Commun.* 2020 Jun 18;11(1):3097. doi: 10.1038/s41467-020-16878-2. PMID: 32555194; PMCID: PMC7303125.
80. Cawthorn WP, Scheller EL, Learman BS, Parlee SD, Simon BR, Mori H, Ning X, Bree AJ, Schell B, Broome DT, Soliman SS, DelProposto JL, Lumeng CN, Mitra A, Pandit SV, Gallagher KA, Miller JD, Krishnan V, Hui SK, Bredella MA, Fazeli PK, Klibanski A, Horowitz MC, Rosen CJ, MacDougald OA. Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction. *Cell Metab.* 2014 Aug 5;20(2):368-375. doi: 10.1016/j.cmet.2014.06.003. Epub 2014 Jul 3. PMID: 24998914; PMCID: PMC4126847.
81. Horowitz MC, Berry R, Holtrup B, Sebo Z, Nelson T, Fretz JA, Lindskog D, Kaplan JL, Ables G, Rodeheffer MS, Rosen CJ. Bone marrow adipocytes. *Adipocyte.* 2017 Jul 3;6(3):193-

204. doi: 10.1080/21623945.2017.1367881. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28872979; PMCID: PMC5638373.
82. Arner P, Rydén M. The contribution of bone marrow-derived cells to the human adipocyte pool. *Adipocyte*. 2017 Jul 3;6(3):187-192. doi: 10.1080/21623945.2017.1306158. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28425848; PMCID: PMC5638374.
83. Georgiou KR, Hui SK, Xian CJ. Regulatory pathways associated with bone loss and bone marrow adiposity caused by aging, chemotherapy, glucocorticoid therapy and radiotherapy. *Am J Stem Cells*. 2012 Nov 30;1(3):205-24. PMID: 23671809; PMCID: PMC3636730.
84. Cha YJ, Koo JS. Roles of omental and bone marrow adipocytes in tumor biology. *Adipocyte*. 2019 Dec;8(1):304-317. doi: 10.1080/21623945.2019.1643189. PMID: 31334678; PMCID: PMC6768257.
85. Gojaznost-Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi 2004.
86. Expert Panel Raport: Guidelines (2013) for The Management of Overweight and Obesity in Adults. *Obesity*. 2014; Volume 22(S2): P41-410
87. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep;72(3):694-701. doi: 10.1093/ajcn/72.3.694. PMID: 10966886.
88. Lee Y, Kwon O, Shin CS, Lee SM. Use of bioelectrical impedance analysis for the assessment of nutritional status in critically ill patients. *Clin Nutr Res*. 2015 Jan;4(1):32-40. doi: 10.7762/cnr.2015.4.1.32. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25713790; PMCID: PMC4337921.
89. Dev R, Bruera E, Dalal S. Insulin resistance and body composition in cancer patients. *Ann Oncol*. 2018 Feb 1;29(suppl_2):ii18-ii26. doi: 10.1093/annonc/mdx815. PMID: 29506229.
90. Franco-Villoria M, Wright CM, McColl JH, et al. Assessment of adult body composition using bioelectrical impedance: comparison of researcher calculated to machine outputted values. *BMJ Open* 2016;6:e008922. doi:10.1136/bmjopen-2015- 008922
- 91..<https://www.calculator.net/body-fat-calculator.html#:~:text=body%20fat%20calculator-,Body%20Fat%20Calculator,-The%20Body%20Fat>
- 92.https://www.tanita.asia/?_page=understanding&_para%5b0%5d=1#:~:text=Body%20Fat%20Percentage%20is%20the%20proportion%20of%20fat%20to%20the%20total%20body%20weight

93. Roffman CE, Buchanan J, Allison GT. Charlson Comorbidities Index. *J Physiother.* 2016 Jul;62(3):171. doi: 10.1016/j.jphys.2016.05.008. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27298055.
94. Shen Z, Wang F, He C, Li D, Nie S, Bian Z, et al. Huaihai Lymphoma Working Group. The Value of Prognostic Nutritional Index (PNI) on Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: A Multicenter Retrospective Study of HHLWG Based on Propensity Score Matched Analysis. *J Inflamm Res.* 2021 Oct 27;14:5513-5522. doi: 10.2147/JIR.S340822. PMID: 34737600; PMCID: PMC8558829.
95. Song, M., Graubard, B.I., Rabkin, C.S. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep* 11, 464 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79431-7>
96. Devin J, Kassambara A, Bruyer A, Moreaux J, Bret C. Phenotypic Characterization of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cells and Prognostic Impact. *J Clin Med.* 2019 Jul 22;8(7):1074. doi: 10.3390/jcm8071074. PMID: 31336593; PMCID: PMC6678649.
97. Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2022 Dec;97(12):1638-1651. doi: 10.1002/ajh.26737. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36255040.
98. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, Tuazon S, Gopal AK, Libby EN. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA.* 2022 Feb 1;327(5):464-477. doi: 10.1001/jama.2022.0003. PMID: 35103762.
99. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec;5(6):649-55. PMID: 7165009.
100. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom.* 2022;91(1):8-35. doi: 10.1159/000521288. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34991091.
101. Bruce D, Cheson, Stephen Ansell, Larry Schwartz, Leo I. Gordon, Ranjana Advani, Heather A. Jacene A.H. et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* Vol. 128, Issue 21, 2016(2489-2496) ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-718528>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120339458>)

102. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(7):1436-1447. doi: 10.1093/annonc/mdx097. PMID: 28379322; PMCID: PMC5834038.
103. Garderet L, D'Souza A, Jacobs P, van Biezen A, Schönland S, Kroeger N, Morris C, Hari P. Response Assessment in Myeloma: Practical Manual on Consistent Reporting in an Era of Dramatic Therapeutic Advances. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Jul;23(7):1193-1202. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.03.009. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28285082.
104. <https://www.clevelandheartlab.com/tests/adiponectin/>
105. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005 Jun;61(2):381-8. doi: 10.1007/BF03167055. PMID: 16180336.
106. Horáková D, Štěpánek L, Janout V, Janoutová J, Pastucha D, Kollárová H et al. Optimal Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) Cut-Offs: A Cross-Sectional Study in the Czech Population. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May 17;55(5):158. doi: 10.3390/medicina55050158. PMID: 31108989; PMCID: PMC6571793.
108. Zierle-Ghosh A, Jan A. Physiology, Body Mass Index. [Updated 2022 Sep 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535456/>
109. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. [Updated 2022 Jun 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>
110. Tomić-Naglić D, Томић-Наглић Д. Korelacija veličine masne mase, metaboličkih faktora rizika i pojedinih adipocitokina sa kardiometaboličkim rizikom kod gojaznih osoba: doktorska disertacija. [Novi Sad]: [D. Tomić-Naglić]; 2012.
111. Xishan, Z., Ye, Z., Feiyan, M. *et al.* The role of prognostic nutritional index for clinical outcomes of gastric cancer after total gastrectomy. *Sci Rep* 10, 17373 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74525-8>
112. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-

- lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014 May 29;106(6):dju124. doi: 10.1093/jnci/dju124. PMID: 24875653.
113. Yao N, Hou Q, Zhang S, Xiao H, Liang Y, Xu X, Guo R, Li H, Lan S, Si H, Cao J. Prognostic Nutritional Index, Another Prognostic Factor for Extranodal Natural Killer/T Cell Lymphoma, Nasal Type. *Front Oncol.* 2020 Jun 19;10:877. doi: 10.3389/fonc.2020.00877. PMID: 32637354; PMCID: PMC7317673.
114. Miao J, Xiao W, Wang L, Han F, Wu H, Deng X, Guo X, Zhao C. The value of the Prognostic Nutritional Index (PNI) in predicting outcomes and guiding the treatment strategy of nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients receiving intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with or without chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017 Jul;143(7):1263-1273. doi: 10.1007/s00432-017-2360-3. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28247035.
115. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. seer.cancer.gov. Released Apr 2020, based on the Nov 2019 submission (1975-2017). Accessed Jan 18, 2021
116. Sung H et al. Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338
117. Finney, S. J., & DiStefano, C. (2006). Nonnormal and Categorical Data in Structural Equation Models. In G. R. Hancock, & R. O. Mueller (Eds.), *A Second Course in Structural Equation Modeling* (pp. 269-314). Greenwich, CT: Information Age.
118. Cerhan JR. Epidemiology of Follicular Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020 Aug;34(4):631-646. doi: 10.1016/j.hoc.2020.02.001. Epub 2020 May 5. PMID: 32586570; PMCID: PMC7323888.
119. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, Trichopoulos D. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer.* 2007;120 Suppl 12:40-61. doi: 10.1002/ijc.22718. PMID: 17405120.
120. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, Kota V, Ajebo GH. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel).* 2021 Jan 20;9(1):3. doi: 10.3390/medsci9010003. PMID: 33498356; PMCID: PMC7838784.

121. Basińska-Lewandowska, M.; Lewiński, A.; Horzelski, W.; Skowrońska-Jóźwiak, E. Effect of Summer Sunshine Exposure on Vitamin D Status in Young and Middle Age Poles: Is 30 ng/mL Vitamin D Cut-Off Really Suitable for the Polish Population? *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 8116. <https://doi.org/10.3390/ijerph18158116> Academic Editor: P
122. Dalamaga M et al. Low circulating adiponectin and resistin, but not leptin, levels are associated with multiple myeloma risk: a case-control study. *Cancer Causes Control*. 2009 Mar;20(2):193-9. doi: 10.1007/s10552-008-9233-7. Epub 2008 Sep 24. PMID: 18814045.
123. Avcu F, Ural AU, Yilmaz MI, Bingol N, Nevruz O, Caglar K. Association of plasma adiponectin concentrations with chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative diseases. *Int J Hematol*. 2006 Apr;83(3):254-8. doi: 10.1532/IJH97.NA0411. PMID: 16720558.
124. Petridou ET, Dessypris N, Panagopoulou P, Sergentanis TN, Mentis AF, Pourtsidis A, Polychronopoulou S et al. Adipocytokines in relation to Hodgkin lymphoma in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Feb;54(2):311-5. doi: 10.1002/pbc.22294. PMID: 19856392.
125. Petridou ET, Sergentanis TN, Dessypris N, et al. Serum adiponectin as a predictor of childhood non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide case-control study. *Journal of Clinical Oncology* : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009 Oct;27(30):5049-5055. DOI: 10.1200/jco.2008.19.7525. PMID: 19738128; PMCID: PMC2799057.
126. Shramko I, Ageeva E, Krutikov E, Maliy K, Repinskaya I, Fomochkina I, Kubishkin A, Gurtovaya A, Tarimov C, Shekhar S. Polymorphism in Adiponectin and Adiponectin Receptor Genes in Diabetes Mellitus Pathogenesis. *Pathophysiology*. 2022 Feb 28;29(1):81-91. doi: 10.3390/pathophysiology29010008. PMID: 35366291; PMCID: PMC8956057.
127. Bjursell M et al. Opposing Effects of Adiponectin Receptors 1 and 2 on Energy Metabolism. *Diabetes* 1 March 2007; 56 (3): 583–593. <https://doi.org/10.2337/db06-1432>
128. Lanic H, Kraut-Tauzia J, Modzelewski R, Clatot F, Mareschal S, Picquenot JM, et al. Sarcopenia is an independent prognostic factor in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2014 Apr;55(4):817-23. doi: 10.3109/10428194.2013.816421. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23781925.
129. Daas SI, Rizeq BR, Nasrallah GK. Adipose tissue dysfunction in cancer cachexia. *J Cell Physiol*. 2018 Jan;234(1):13-22. doi: 10.1002/jcp.26811. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30078199.

130. Chihara D, Larson MC, Robinson DP, Thompson CA, Maurer MJ, Casulo C et al. Body mass index and survival of patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2021 Nov;62(11):2671-2678. doi: 10.1080/10428194.2021.1929956. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34121594; PMCID: PMC8771423.
131. Kane E et al. Non-Hodgkin Lymphoma, Body Mass Index, and Cytokine Polymorphisms: A Pooled Analysis from the InterLymph Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 Jul;24(7):1061-70. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1355. Epub 2015 May 11. PMID: 25962811; PMCID: PMC4490950.
132. Wang B et al. Body Mass Index and Overall Survival of Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 29;14(21):5331. doi: 10.3390/cancers14215331. PMID: 36358748; PMCID: PMC9657446.
133. Ershler R. et al. FDA analysis: Impact of BMI on efficacy outcomes in multiple myeloma trials. *J. Clin. Oncol*. 2020;38:8543. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8543.
134. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000 Sep 1;96(5):1723-32. PMID: 10961870.
135. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323:630–5. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
136. Shannon M. Conroy, Gertraud Maskarinec, Yukiko Morimoto, Adrian A. Franke, Robert V. Cooney, Lynne R. Wilkens, Marc T. Goodman, Brenda Y. Hernandez, Loïc Le Marchand, Brian E. Henderson, Laurence N. Kolonel; Non-Hodgkin Lymphoma and Circulating Markers of Inflammation and Adiposity in a Nested Case–Control Study: The Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1 March 2013; 22 (3): 337–347. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0947>
137. Pamuk GE, Turgut B, Demir M, Vural O. Increased adiponectin level in non-Hodgkin lymphoma and its relationship with interleukin-10. Correlation with clinical features and outcome. *J Exp Clin Cancer Res*. 2006 Dec;25(4):537-41. PMID: 17310845.

138. El Demerdash DM, Tawfik NM, Elazab R, El Sissy MH. The Association of Pre-diagnostic Inflammatory Markers and Adipokines and the Risk of Non-Hodgkin Lymphoma Development in Egypt. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2021 Jan;37(1):76-81. doi: 10.1007/s12288-020-01305-9. Epub 2020 Jun 19. PMID: 33707838; PMCID: PMC7900370.
139. Liu Z, Liu H, Li Y, Wang Y, Xing R, Mi F, Xiang C, Fu R. Adiponectin inhibits the differentiation and maturation of osteoclasts via the mTOR pathway in multiple myeloma. *Int J Mol Med*. 2020 Apr;45(4):1112-1120. doi: 10.3892/ijmm.2020.4475. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31985020; PMCID: PMC7053860
140. Liu R, Gao D, Lv Y, Zhai M, He A. Importance of circulating adipocytokines in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis based on case-control studies. *BMC Endocr Disord*. 2022 Jan 25;22(1):29. doi: 10.1186/s12902-022-00939-2. PMID: 35073877; PMCID: PMC8787905.
141. Hofmann JN, Liao LM, Pollak MN, Wang Y, Pfeiffer RM, Baris D, Andreotti G, Lan Q, Landgren O, Rothman N, Purdue MP. A prospective study of circulating adipokine levels and risk of multiple myeloma. *Blood*. 2012 Nov 22;120(22):4418-20. doi: 10.1182/blood-2012-06-438606. Epub 2012 Sep 24. PMID: 23007407; PMCID: PMC3507148.
142. Hofmann JN, Birmann BM, Teras LR, Pfeiffer RM, Wang Y, Albanes D, Baris D, Colditz GA, De Roos AJ, Giles GG, Hosgood HD, Lan Q, Landgren O, Liao LM, Rothman N, Weinstein SJ, Pollak MN, Neuhauser ML, Purdue MP. Low Levels of Circulating Adiponectin Are Associated with Multiple Myeloma Risk in Overweight and Obese Individuals. *Cancer Res*. 2016 Apr 1;76(7):1935-41. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2406. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26921332; PMCID: PMC4878138.
143. Dalamaga M, Karmaniolas K, Panagiotou A, Hsi A, Chamberland J, Dimas C, Lekka A, Mantzoros CS. Low circulating adiponectin and resistin, but not leptin, levels are associated with multiple myeloma risk: a case-control study. *Cancer Causes Control*. 2009 Mar;20(2):193-9. doi: 10.1007/s10552-008-9233-7. Epub 2008 Sep 24. PMID: 18814045.
- 144 Liu H, He J, Koh SP, Zhong Y, Liu Z, Wang Z, Zhang Y, Li Z et al. Reprogrammed marrow adipocytes contribute to myeloma-induced bone disease. *Sci Transl Med*. 2019 May 29;11(494):eaau9087. doi: 10.1126/scitranslmed.aau9087. PMID: 31142679; PMCID: PMC6999853.

145. Liu Z, Liu H, Li Y, Wang Y, Xing R, Mi F, Xiang C, Fu R. Adiponectin inhibits the differentiation and maturation of osteoclasts via the mTOR pathway in multiple myeloma. *Int J Mol Med*. 2020;45(4):1112–1120.
146. Muruganandan S, Sinal CJ, The impact of bone marrow adipocytes on osteoblast and osteoclast differentiation. *IUBMB Life* 66, 147–155 (2014).
147. Kroker AJ, Bruning JB. Review of the Structural and Dynamic Mechanisms of PPAR γ Partial Agonism. *PPAR Res*. 2015;2015:816856. doi: 10.1155/2015/816856. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26435709; PMCID: PMC4578752.
148. Hemkens LG et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009 Sep;52(9):1732-44. doi: 10.1007/s00125-009-1418-4. Epub 2009 Jun 30. PMID: 19565214; PMCID: PMC2723679.
149. Abdallah M , Dumontier C, Orkaby A et al. Metformin Use and Incidence of Cancer: A Large Retrospective Cohort Study of U.S. Veterans *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 10991–10992. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-167640>
150. Zhou W, Li W, He C, Ma R, Gao Q, Wang Y, Feng L, Liu L. Influence of Hyperglycemia on the Prognosis of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022 Jul 13;15:2039-2049. doi: 10.2147/DMSO.S370017. PMID: 35860311; PMCID: PMC9289755.
151. Ragbourne SC, Maghsoodi N, Streetly M, Crook MA. The Association between Metabolic Syndrome and Multiple Myeloma. *Acta Haematol*. 2021;144(1):24-33. doi: 10.1159/000505992. Epub 2020 May 14. PMID: 32408305.
152. Imai, K et al. Increased Visceral Adipose Tissue and Hyperinsulinemia Raise the Risk for Recurrence of Non-B Non-C Hepatocellular Carcinoma after Curative Treatment. *Cancers* 2021, 13, 1542. <https://doi.org/10.3390/cancers13071542>
153. Kang, J.; Jin, S.-M.; Kim, S.J.; Kim, D.; Han, K.; Jeong, S.-M.; Chang, J.; Rhee, S.Y.; Choi, T.; Shin, D.W. Obesity-Independent Association between Glycemic Status and the Risk of Hematologic Malignancy: A Nationwide Population-Based Longitudinal Cohort Study. *Cancers* 2021, 13, 4760. <https://doi.org/10.3390/cancers13194760>
154. Talia C, Connolly L., Fowler A.P. The insulin-like growth factor system: A target for endocrine disruptors? *Environment International*, 2021;147:0160-4120

155. Bieghs L, et al. The insulin-like growth factor system in multiple myeloma: diagnostic and therapeutic potential. *Oncotarget*. 2016 Jul 26;7(30):48732-48752. doi: 10.18632/oncotarget.8982. PMID: 27129151; PMCID: PMC5217049.
156. Sélénou, C.; Brioude, F.; Giabicani, E.; Sobrier, M.-L.; Netchine, I. IGF2: Development, Genetic and Epigenetic Abnormalities. *Cells* 2022, 11, 1886. <https://doi.org/10.3390/cells11121886>
157. Arcaro A. Targeting the insulin-like growth factor-1 receptor in human cancer. *Front Pharmacol*. 2013 Mar 22;4:30. doi: 10.3389/fphar.2013.00030. PMID: 23525758; PMCID: PMC3605519.
158. Lamhamedi-Cherradi SE, Menegaz BA, Ramamoorthy V, Vishwamitra D, Wang Y, Maywald RL, Buford AS, et al. IGF-1R and mTOR Blockade: Novel Resistance Mechanisms and Synergistic Drug Combinations for Ewing Sarcoma. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Aug 30;108(12):djw182. doi: 10.1093/jnci/djw182. PMID: 27576731; PMCID: PMC5241894.
159. Gavriatopoulou M, Paschou SA, Ntanasis-Stathopoulos I, Dimopoulos MA. Metabolic Disorders in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 22;22(21):11430. doi: 10.3390/ijms222111430. PMID: 34768861; PMCID: PMC8584036.
160. Gao L, Li L, Hu J, Li G, Zhang Y, Dai X, De Z, Xu F. Metformin Inhibits Multiple Myeloma Serum-induced Endothelial Cell Thrombosis by Down-Regulating miR-532. *Ann Vasc Surg*. 2022 Sep;85:347-357.e2. doi: 10.1016/j.avsg.2022.04.035. Epub 2022 May 10. PMID: 35561893.
161. Sprynski AC, Hose D, Kassambara A, Vincent L, Jourdan M, Rossi JF, Goldschmidt H, Klein B. Insulin is a potent myeloma cell growth factor through insulin/IGF-1 hybrid receptor activation. *Leukemia*. 2010 Nov;24(11):1940-50. doi: 10.1038/leu.2010.192. Epub 2010 Sep 16. PMID: 20844560; PMCID: PMC3141222.
162. Tanaka Y, Okabe S, Tauchi T et al. Targeting Insulin-like Growth Factor in Multiple Myeloma: Novel Strategies in the Treatment of Proteasome Inhibitor Resistant Cells. *Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 5155.<https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-114750>
163. Bost F, Sahra IB, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Metformin and cancer therapy. *Curr Opin Oncol*. 2012 Jan;24(1):103-8. doi: 10.1097/CCO.0b013e32834d8155. PMID: 22123231.

164. Boursi B , Mamtani R et al. Impact of metformin on the progression of MGUS to multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2017 May;58(5):1265-1267. doi: 10.1080/10428194.2016.1236375. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27701912; PMCID: PMC5371023
165. Papachristou, S., Popovic, D.S. & Papanas, N. Reduced Progression of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma in Type 2 Diabetes Mellitus: Will Metformin Never Stop Its Pleasant Surprises?. *Adv Ther* 39, 2283–2286 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02125-1166>.
166. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04850846>Last accessed 27 Feb 2022.
167. Singh AR, Gu JJ, Zhang Q, Torka P, Sundaram S, Mavis C, Hernandez-Ilizaliturri FJ. Metformin sensitizes therapeutic agents and improves outcome in pre-clinical and clinical diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Metab*. 2020 Jul 6;8:10. doi: 10.1186/s40170-020-00213-w. PMID: 32647571; PMCID: PMC7336499.
168. Wang Y, Maurer MJ, Larson MC, Allmer C, Feldman AL, Bennani NN, Thompson CA, et al. Impact of metformin use on the outcomes of newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2019 Sep;186(6):820-828. doi: 10.1111/bjh.15997. Epub 2019 May 28. PMID: 31135975; PMCID: PMC6731132.
169. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02531308
170. Podhorecka M. Metformin - its anti-cancer effects in hematologic malignancies. *Oncol Rev*. 2021 Feb 26;15(1):514. doi: 10.4081/oncol.2021.514. PMID: 33747367; PMCID: PMC7967492.
- 171 Pollak MN. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer*2008 Dec;8(12):915-28
172. Sarfstein R, Werner H. Tumor suppressor p53 regulates insulin receptor (*INSR*) gene expression via direct binding to the *INSR* promoter. *Oncotarget*. 2020 Jun 23;11(25):2424-2437. doi: 10.18632/oncotarget.27645. PMID: 32637033; PMCID: PMC7321701.
173. Rocha GZ, Dias MM, Ropelle ER, Osório-Costa F, Rossato FA, Vercesi AE, Saad MJ, Carvalheira JB. Metformin amplifies chemotherapy-induced AMPK activation and antitumoral growth. *Clin Cancer Res*. 2011 Jun 15;17(12):3993-4005. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2243. Epub 2011 May 4. PMID: 21543517.
174. Skuli SJ, Alomari S, Gaitsch H, Bakayoko A, Skuli N, Tyler BM. Metformin and Cancer, an Ambiguous Relationship. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 May 19;15(5):626. doi: 10.3390/ph15050626. PMID: 35631452; PMCID: PMC9144507.

175. Cunha Júnior AD, Pericole FV, Carvalheira JBC. Metformin and blood cancers. *Clinics* (Sao Paulo). 2018 Sep 6;73(suppl 1):e412s. doi: 10.6061/clinics/2018/e412s. PMID: 30208162; PMCID: PMC6113924.
176. Gong J, Kelekar G, Shen J, Shen J, Kaur S, Mita M. The expanding role of metformin in cancer: an update on antitumor mechanisms and clinical development. *Target Oncol.* 2016 Aug;11(4):447-67. doi: 10.1007/s11523-016-0423-z. PMID: 26864078.
177. Ragbourne SC, Maghsoodi N, Streetly M, Crook MA. The Association between Metabolic Syndrome and Multiple Myeloma. *Acta Haematol.* 2021;144(1):24-33. doi: 10.1159/000505992. Epub 2020 May 14. PMID: 32408305.
178. Ben Sahra I, Laurent K, Loubat A, Giorgetti-Peraldi S, Colosetti P, Auburger P, Tanti JF, Le Marchand-Brustel Y, Bost F. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level. *Oncogene.* 2008 Jun 5;27(25):3576-86. doi: 10.1038/sj.onc.1211024. Epub 2008 Jan 21. PMID: 18212742.
179. Salani B et al. Metformin impairs glucose consumption and survival in Calu-1 cells by direct inhibition of hexokinase-II. *Sci Rep* 2013;3:2070-9.
180. Qing L, Fu J, Wu P, Zhou Z, Yu F, Tang J. Metformin induces the M2 macrophage polarization to accelerate the wound healing via regulating AMPK/mTOR/NLRP3 inflammasome signaling pathway. *Am J Transl Res.* 2019 Feb 15;11(2):655-668. PMID: 30899369; PMCID: PMC6413292.
181. Yee LD, Mortimer JE, Natarajan R, Dietze EC and Seewaldt VL (2020) Metabolic Health, Insulin, and Breast Cancer: Why Oncologists Should Care About Insulin. *Front. Endocrinol.* 11:58. doi: 10.3389/fendo.2020.00058
182. Wieringa A, Boslooper K, Hoogendoorn M, Joosten P, Beerden T, Storm H, Kibbelaar RE, Veldhuis GJ, van Kamp H, van Rees B, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJ, van Roon EN. Comorbidity is an independent prognostic factor in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2014 May;165(4):489-96. doi: 10.1111/bjh.12765. Epub 2014 Feb 7. PMID: 24754632.
183. Maahs D.M., Ogden L.G., Snell-Bergeon J.K., Kinney G.L., Wadwa R.P., Hokanson J.E. Determinants of serum adiponectin in persons with and without Type 1 diabetes. *American Journal of Epidemiology.* 2007;166:731-740.

184. Kizer J.R. A tangled threesome: adiponectin, insulin sensitivity, and adiposity: can mendelian randomization sort out causality? *Diabetes*. 2013;62:1007–1009.
185. Ziemke F, Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 2010;91:258S–261S
186. Cook JR, Semple RK. Hypoadiponectinemia—cause or consequence of human “insulin resistance”? *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1544–1554
187. Porcuna J, Mínguez-Martínez J, Ricote M. The PPAR α and PPAR γ Epigenetic Landscape in Cancer and Immune and Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 30;22(19):10573. doi: 10.3390/ijms221910573. PMID: 34638914; PMCID: PMC8508752.
188. Michalik L et al. Peroxisome-proliferator-activated receptors and cancers: complex stories. *Nat Rev Cancer* (2004) 4:61–70. doi:10.1038/nrc1254
189. Luo Y, Xie C, Brocker CN, Fan J, Wu X, Feng L, Wang Q, Zhao J, Lu D, Tandon M, Cam M, Krausz KW, Liu W, Gonzalez FJ. Intestinal PPAR α Protects Against Colon Carcinogenesis via Regulation of Methyltransferases DNMT1 and PRMT6. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):744-759.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.057. Epub 2019 May 30. PMID: 31154022; PMCID: PMC7388731.
190. Gao H, Fall T et al. Evidence of a causal relationship between adiponectin levels and insulin sensitivity: a Mendelian randomization study. *Diabetes* 2013;62:1338–1344
191. Britton JA, Khan AE, Rhomann S et al. Anthropometric characteristics and non-Hodgkin’s lymphoma and multiple myeloma risk in European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Haematologica* 2008; 93(11):1666-77.
192. Murphy, F., Kroll, M., Pirie, K. *et al.* Body size in relation to incidence of subtypes of haematological malignancy in the prospective Million Women Study. *Br J Cancer* 108, 2390–2398 (2013). <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.159>
193. Moore A, Kane E, Wang Z, Panagiotou OA, Teras LR, Monnereau A, Wong Doo N, Machiela MJ, et al. Genetically Determined Height and Risk of Non-hodgkin Lymphoma. *Front Oncol*. 2020 Jan 28;9:1539. doi: 10.3389/fonc.2019.01539. PMID: 32064237; PMCID: PMC6999122.
194. Jelenkovic A, Sund R, Hur YM, Yokoyama Y, Hjelmborg JV, Möller S, Honda C, Magnusson PK, Pedersen NL et al. Genetic and environmental influences on height from infancy

- to early adulthood: An individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts. *Sci Rep*. 2016 Jun 23;6:28496. doi: 10.1038/srep28496. PMID: 27333805; PMCID: PMC4917845.
195. Leiba M, Leiba A, Keinan-Boker L, Avigdor A, Derazne E, Levine H, Kark JD. Adolescent weight and height are predictors of specific non-Hodgkin lymphoma subtypes among a cohort of 2,352,988 individuals aged 16 to 19 years. *Cancer*. 2016 Apr 1;122(7):1068-77. doi: 10.1002/cncr.29792. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26900677.
196. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 8;19(9):2663. doi: 10.3390/ijms19092663. PMID: 30205552; PMCID: PMC6164750.
197. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Jun;39(2):365-79, table of contents. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.010. PMID: 20511058; PMCID: PMC2879394.
198. Lugar PL, Love C, Grammer AC, Dave SS, Lipsky PE. Molecular characterization of circulating plasma cells in patients with active systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2012;7(9):e44362. doi: 10.1371/journal.pone.0044362. Epub 2012 Sep 21. PMID: 23028528; PMCID: PMC3448624.
199. Bandera Merchan B, Morcillo S, Martin-Nuñez G, Tinahones FJ, Macías-González M. The role of vitamin D and VDR in carcinogenesis: Through epidemiology and basic sciences. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Mar;167:203-218. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.020. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27913313.
200. Innao, V.; Allegra, A.; Ginaldi, L.; Pioggia, G.; De Martinis, M.; Musolino, C.; Gangemi, S. Reviewing the Significance of Vitamin D Substitution in Monoclonal Gammopathies. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 4922. <https://doi.org/10.3390/ijms22094922>
201. Horas K et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients with Bone Tumors. *Cancer Investigation* (2017)35:8, pages 562-568.
202. Sooy K et al. Calbindin-D(28k) controls [Ca(2+)](i) and insulin release. Evidence obtained from calbindin-d(28k) knockout mice and beta cell lines. *J Biol Chem*. 1999 Nov 26;274(48):34343-9. doi: 10.1074/jbc.274.48.34343. PMID: 10567411
203. Törnquist K. Pretreatment with 1,25-dihydroxycholecalciferol enhances thyrotropin-releasing hormone- and inositol 1,4,5-trisphosphate-induced release of sequestered Ca²⁺ in

- permeabilized GH4C1 pituitary cells. *Endocrinology*. 1992 Oct;131(4):1677-81. doi: 10.1210/endo.131.4.1396313. PMID: 1396313.
204. Marina Carvalho-Rassbach et al. Is the association between vitamin D, adiponectin, and insulin resistance present in normal weight or obese? A pilot study. *Clinical Nutrition Experimental* 23 (2019) 80-88.
205. Blumberg JM, Tzamelis I, Astapova I, Lam FS, Flier JS, Hollenberg AN. Complex role of the vitamin D receptor and its ligand in adipogenesis in 3T3-L1 cells. *J Biol Chem*. 2006 Apr 21;281(16):11205-13. doi: 10.1074/jbc.M510343200. Epub 2006 Feb 8. PMID: 16467308.
206. Gannagé-Yared MH, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F, Halaby G. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur J Endocrinol*. 2009 Jun;160(6):965-71. doi: 10.1530/EJE-08-0952. Epub 2009 Mar 16. PMID: 19289535.
207. Sergeev IN. Vitamin D-Cellular Ca²⁺ link to obesity and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Nov;164:326-330. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.11.008. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26592177.
208. Hohaus S, Tisi MC, Bellesi S, Maiolo E, Alma E, Tartaglia G, et al. Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer Med*. 2018 Jan;7(1):270-281. doi: 10.1002/cam4.1166. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29271084; PMCID: PMC5773978.
209. Tracy SI, Maurer MJ, Witzig TE, Drake MT, Ansell SM, Nowakowski GS, et al. Vitamin D insufficiency is associated with an increased risk of early clinical failure in follicular lymphoma. *Blood Cancer J*. 2017 Aug 25;7(8):e595. doi: 10.1038/bcj.2017.70. PMID: 28841207; PMCID: PMC5596381.
210. Ito Y, Honda A, Kurokawa M. Impact of vitamin D level at diagnosis and transplantation on the prognosis of hematological malignancy: a meta-analysis. *Blood Adv*. 2022 Mar 8;6(5):1499-1511. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004958. PMID: 34496015; PMCID: PMC8905698.
211. Kelly JL, Salles G, Goldman B, Fisher RI, Brice P, Press O, Casasnovas O, Maloney DG, Soubeyran P, Rimsza L, Haioun C, Xerri L, LeBlanc M, Tilly H, Friedberg JW. Low Serum Vitamin D Levels Are Associated With Inferior Survival in Follicular Lymphoma: A Prospective Evaluation in SWOG and LYSA Studies. *J Clin Oncol*. 2015 May 1;33(13):1482-90. doi: 10.1200/JCO.2014.57.5092. Epub 2015 Mar 30. PMID: 25823738; PMCID: PMC4404425.

212. Kulig P, Łuczowska K, Bielikowicz A, Zdrojewska D, Baumert B, Machaliński B. Vitamin D as a Potential Player in Immunologic Control over Multiple Myeloma Cells: Implications for Adjuvant Therapies. *Nutrients*. 2022 Apr 26;14(9):1802. doi: 10.3390/nu14091802. PMID: 35565770; PMCID: PMC9105067.
213. Lauter B, Schmidt-Wolf IG. Prevalence, Supplementation, and Impact of Vitamin D Deficiency in Multiple Myeloma Patients. *Cancer Invest*. 2015;33(10):505-9. doi: 10.3109/07357907.2015.1081690. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26505093.
214. Gregersen H, Vangsted AJ, Abildgaard N, Andersen NF, Pedersen RS, Frølund UC, Helleberg C, Broch B, Pedersen PT, Gimsing P, Klausen TW. The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study. *Cancer Med*. 2017 Jul;6(7):1807-1816. doi: 10.1002/cam4.1128. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28639741; PMCID: PMC5504337.
215. Jia S, Bi L, Chu Y, Liu X, Feng J, Xu L, Zhang T, Gu H, Yang L, Bai Q, Liang R, Tian B, Gao Y, Tang H and Gao G (2022) Development and Validation of a Novel Prognostic Model for Overall Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Integrating Tumor Burden and Comorbidities. *Front. Oncol.* 12:805702. doi: 10.3389/fonc.2022.805702
216. Jason Tay, Guanmin Chen, Tara Cowling, Eileen Shaw, Megan Farris, Fei Fei Liu, and Victor H. Jimenez-Zepeda Early mortality following diagnosis of multiple myeloma from 2011 to 2016 in Alberta, Canada: Initial results from the population-based Identifying Outcomes in Real-World Multiple Myeloma (INFORMM) study. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, e19509-e19509
217. Bila J, Jelcic J, Djurasinovic V, Vukovic V, Sretenovic A, Andjelic B, Antic D, Todorovic M, Mihaljevic B. Prognostic effect of comorbidity indices in elderly patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 Jul;15(7):416-9. doi: 10.1016/j.clml.2015.03.004. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25873436.
218. Hohaus S, Tisi MC, Bellesi S, Maiolo E, Alma E, Tartaglia G, Corrente F, Cuccaro A, D'Alo' F, Basile U, Larocca LM, De Stefano V. Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer Med*. 2018 Jan;7(1):270-281. doi: 10.1002/cam4.1166. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29271084; PMCID: PMC5773978.

219. Eren R, Serin I, Atak S, Pirdal BZ, Nizam N, Gemici A, Aydın D, Demirel N, Dogan EE, Yokus O. Charlson Comorbidity Index (CCI) in Diffuse Large B-cell Lymphoma: A New Approach in a Multicenter Study. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2022 Sep 28;1-9. doi: 10.1007/s12288-022-01567-5. Epub ahead of print. PMID: 36186233; PMCID: PMC9516503.
220. Shen Z, Wang F, He C, Li D, Nie S, Bian Z, Yao M, Xue Y, Wang Y, Gu W, Zhu T, Shi Y, Zhang H, Huang S, Miao Y, Sang W; Huaihai Lymphoma Working Group. The Value of Prognostic Nutritional Index (PNI) on Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: A Multicenter Retrospective Study of HHLWG Based on Propensity Score Matched Analysis. *J Inflamm Res*. 2021 Oct 27;14:5513-5522. doi: 10.2147/JIR.S340822. PMID: 34737600; PMCID: PMC8558829.
221. Park S, Han B, Cho JW, et al. Effect of nutritional status on survival outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP. *Nutr Cancer*. 2014;66(2):225–233. doi: 10.1080/01635581.2014.867065
222. Azuma Y, Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Tsubokura Y, Saito R, Konishi A, Hotta M, Yoshimura H, Ishii K, Ito T, Nomura S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) fails to predict outcome of diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Res Rep*. 2019 May 25;12:100173. doi: 10.1016/j.lrr.2019.100173. PMID: 31194040; PMCID: PMC6551461.
223. Jiménez-Cortegana, C.; Hontecillas-Prieto, L.; García-Domínguez, D.J.; Zapata, F.; Palazón-Carrión, N.; Sánchez-León, M.L.; Tami, M.; Pérez-Pérez, A.; Sánchez-Jiménez, F.; Vilariño-García, T.; et al. Obesity and Risk for Lymphoma: Possible Role of Leptin. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 15530. <https://doi.org/10.3390/ijms232415530>
224. Parida S, Siddharth S, Sharma D. Adiponectin, Obesity, and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 May 22;20(10):2519. doi: 10.3390/ijms20102519. PMID: 31121868; PMCID: PMC6566909.

Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укорицити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Прогностички значај серумског адипонектина у Б ћелијским лимфопрлиферативним болестима
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Клиника за хематологију, Универзитетски клинички центар Војводине б) Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду в)
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Истраживање је спроведено у оквиру израде докторске дисертације
1. Опис података
<p>1.1 Врста студије</p> <p><i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i></p> <p>Проспективно истраживање је спроведено у оквиру докторске дисертације и обухватило је укупно 85 испитаника оболелих од Б лимфопрлиферативних болести, сврстаних у 3 појединачне групе испитаника: представника индолентних лимфома-фоликуларни лимфом, 25 болесника, агресивног лимфома-дифузни крупноћелијски Б лимфом, 25 болесника и агресивне форме Б лимфопрлиферативне болести-мултипли мијелом, 35 болесника. У испитиваним групама болесника су лабораторијски праћени параметри активности болести, параметри од прогнозног значаја и вршене су корелације са серумским нивоом адипонектина, параметрима инсулинске резистенције и антропометријским параметрима.</p>
<p>1.2 Врсте података</p> <p>а) <u>квантитативни</u></p> <p>б) квалитативни</p>

1.3. Начин прикупљања података

- a) анкете, упитници, тестови
- б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи
- в) генотипови: навести врсту _____
- г) административни подаци: навести врсту _____
- д) узорци ткива: навести врсту крв, замрзнути серум крви на -80⁰С
- ђ) снимци, фотографије: _____ снимци урађених радиолошких прегледа
- е) текст, навести врсту _____ литература
- ж) мапа, навести врсту _____
- з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

- a) Excel фајл, датотека .xlsx
- б) SPSS фајл, датотека .sav
- в) PDF фајл, датотека .pdf
- д) Текст фајл, датотека .docx
- е) JPG фајл, датотека .jpg
- ф) Остало, датотека

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

- a) број варијабли _____ велики број _____
- б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) _____ 85 испитаника _____

1.3.3. Поновљена мерења

- a) **да**
- б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- a) временски размак између поновљених мера је 6-8 месеци
- б) варијабле које се више пута мере односе се на процену стања основне болести, серумски адипонектин, инсулинемија, гликемија
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као ADN, HOMA-IRIn, HOMA-IRIpp

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) Да

б) *Не*

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип серумски адипонектин је одређиван након одмрзавања претходно замрзнутих серума чуваних на -70Ц *EUROIMMUN ELISA* методом

б) корелационо истраживање: За анализе корелације нормално дистрибуираних варијабли је коришћен Пирсонов коефицијент корелације, а Спирманов тест је коришћен за корелације варијабли које одступају од нормалне расподеле. Доприноси предикторских варијабли испитиваним критеријумима су анализирани путем сета вишеструких, односно мултиплих регресионих анализа.

ц) анализа текста : прикупљање података из литературе и на основу њих постављање хипотеза, а потом у дискусији анализа добијених резултата и поређење са резултатима истраживања других

д) остало, навести шта _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да Не

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? _____
 - б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не
 - в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података
-

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет лабораторијских резултата је контролисан у складу са стандардима добре лабораторијске праксе и по стандардној лабораторијској процедури валидације добијених резултата. Квалитет података је контролисан применом статистичких тестова и валидацијом података

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података је контролисана вишеструким личним проверавањима и независним проверавањима од стране ментора те поређењем са подацима сачуваним у медицинској документацији

3. Третман података и пратећа документација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? **Да** Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање
Етичка комисија Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, 13.2.2017.

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) **Подаци нису у отвореном приступу**
- б) **Подаци су анонимизирани**

ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) јавно доступни

б) **доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области**

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

У случају других истраживања где би подаци били потенцијално корисни комуникацијом с аутором података и након образложења потребе за увидом у податке, омогућиће се приступ анонимизираним подацима.

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима: комуникацијом са аутором

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство-некомерцијално-без прераде

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Нада Влаисављевић, n.vlaisa@yahoo.com

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Нада Влаисављевић, n.vlaisa@yahoo.com

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Нада Влаисављевић, n.vlaisa@yahoo.com

