



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



**VISCERALNA GOJAZNOST I METABOLIČKI SINDROM KOD BOLESNIKA SA
KOLOREKTALNIM ADENOMIMA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

prof. dr Tijana Ičin

Kandidat:

Dimitrije Damjanov

Novi Sad, 2023. godine

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Димитрије Дамјанов
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. др Тијана Ичин, ванредни професор, Катедра за интерну медицину, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Универзитетског клиничког центра Војводине
Наслов рада:	Висцерална гојазност и метаболички синдром код болесника са колоректалним аденомима
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница: 105 Поглавља: 8 Референци: 272 Табела: 26 Слика: 14 Графикона: 26 Прилога: -
Научна област:	Медицинске науке
Ужа научна област (научна дисциплина):	Интерна медицина (ендокринологија и гастроентерологија)
Кључне речи / предметна одредница:	колоректалне неоплазме; аденом; фактори ризика; висцерална гојазност; висцерално масно ткиво; ултрасонографија; антропометрија; биоелектрична импеданција; метаболички синдром; адипонектин
Резиме на језику рада:	Увод: Глобално, карцином дебелог црева (ЦРЦ) се према инциденцији налази на трећем месту свих малигних болести, а према mortalитету повезаним са малигнитетом налази се на другом месту. Већина случајева ЦРЦ настаје прогресијом полипа дебелог црева. Код особа са умереним ризиком, ова прогресија се одиграва споро, што омогућава откривање и уклањање полипа на време. Најчешћи пут преласка полипа у ЦРЦ је аденом-карцином секвенца. Фактори ризика за настанак ЦРЦ и колоректалних аденома (ЦРА) су: позитивна породична анамнеза на присуство ЦРЦ, запаљенске болести црева, пушење цигарета, седентарни начин живота, гојазност. Литературни подаци показују да су висцерална гојазност и метаболички синдром (МетС) удружени са чешћом појавом ЦРА и ЦРЦ. Пацијенти са МетС и гојазни имају нижи ниво адипонектина, што се може довести у везу са запаљењем и пролиферацијом ћелија и самим тим учествовати у настанку карцинома. Измене животних и навика у исхрани могу бити важне у превенцији малигних болести, које су међу главним узрочницима морбидитета и mortalитета и у нашој земљи. Циљеви: 1) Утврдити разлику између количине висцералног масног ткива код пацијената са и без ЦРА. 2) Утврдити која метода за процену количине висцералног масног ткива

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

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

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

	<p>(антропометријска мерења, биоелектрична импеданција (БИА) или ултрасонографија (УСГ)) боље корелира са постојањем ЦРА. 3) Утврдити разлику између нивоа серумског адипонектина и присуства МетС код пацијената са и без ЦРА. 4) Утврдити да ли постоји повезаност између величине, броја, локализације и патохистолошких карактеристика ЦРА и МетС и количине висцералног масног ткива.</p> <p>Материјал и методе: Истраживање је спроведено као студија пресека, а обухватила је испитанике којима је у периоду од јануара 2022. године до јануара 2023. године на Клиници за гастроентерологију и хепатологију Универзитетског клиничког центра Војводине урађена тотална колоноскопија. Испитивану групу чинило је 60 пацијената, старости од 40 до 75 година, код којих су ендоскопски и хистолошки утврђени ЦРА. Контролну групу чинило је 60 пацијената, старости од 40 до 75 година, са уредним налазом колоноскопије. Сви испитаници у обе групе попунили су унапред креирани упитник и одговорили на питања о: старости, полу, пушењу цигарета, конзумацији алкохолних пића, породичној анамнези, коришћењу ацетилсалицилне киселине и нестероидних антиинфламаторних лекова, физичкој активности, повишеном крвном притиску, шећерној болести, сниженом ХДЛ холестеролу, повишеним триглицеридима, лековима које користе. Одређивани су следећи параметри из серума испитаника: концентрација глукозе, триглицерида, ХДЛ холестерола и адипонектина. Испитаницима је измерен крвни притисак, телесна висина, телесна маса, обим струка, обим кука, а затим су израчунати индекс телесне масе и однос обим струка/обим кука. Дебљина висцералне масти (ВФТ) мерена је ултразвучно, а за границе висцералног масног ткива узете су линија алба и предњи зид аорте. Површина висцералне масти (ВФА) мерена је БИА методом. Резултати: ВФТ мерена ултразвучно је статистички значајно већа код пацијената са ЦРА у односу на пацијенте контролне групе, док разлике у обиму струка, односу обим струка/обим кука и ВФА мерене БИА методом између те две групе нису значајне. Није добијена статистички значајна разлика у нивоу адипонектина у серуму између пацијената који имају ЦРА и пацијената контролне групе. МетС је у статистички значајно већој мери заступљен код испитаника са ЦРА него у контролној групи. МетС је статистички значајан предиктор за присуство ЦРА. Особе које имају МетС имају 2,6 пута већу шансу да имају и ЦРА. Није добијена статистички значајна разлика у броју, карактеристикама и дистрибуцији полипа код пацијената са МетС у поређењу са пацијентима који немају МетС, а разлика не постоји ни код пацијената са већим обимом струка, већом ВФА мереном БИА методом и већом ВФТ мереном ултразвучно у поређењу са контролном групом. Закључак: Резултати овог истраживања су указали на значај висцералне гојазности и МетС код присуства ЦРА, али су указали и на потребу да истраживања овог типа обухвате већи број испитаника, уз додатне методе процене висцералне гојазности и уз одређивање и других адипокина, а у циљу боље контроле ризика од ЦРЦ.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	26.11.2019. године
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Dimitrije Damjanov
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof. dr Tijana Ičin, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine of the University of Novi Sad Clinic for Endocrinology, Diabetes, and Metabolic Disorders of the University Clinical Center of Vojvodina
Thesis title:	Visceral obesity and metabolic syndrome in patients with colorectal adenomas
Language of text (script):	Serbian language (latin script)
Physical description:	Number of: Pages: 105 Chapters: 8 References: 272 Tables: 26 Illustrations: 14 Graphs: 26 Appendices: -
Scientific field:	Medical sciences
Scientific subfield (scientific discipline):	Internal medicine (endocrinology and gastroenterology)
Subject, Key words:	Colorectal Neoplasms; Adenoma; Risk Factors; Obesity, Abdominal; Intra-Abdominal Fat; Ultrasonography; Anthropometry; Electric Impedance; Metabolic Syndrome; Adiponectin
Abstract in English language:	Introduction: Globally, colorectal carcinoma (CRC) ranks third in terms of incidence among all malignancies, and it is the second leading cause of malignancy-related mortality. The majority of CRC cases arise through the progression of colorectal polyps. In individuals with moderate risk, this progression occurs slowly, allowing for the detection and removal of polyps in a timely manner. The most common pathway for the transformation of polyps into CRC is the adenoma-carcinoma sequence. Risk factors for the development of CRC and colorectal adenoma (CRA) include positive family history of CRC, inflammatory bowel diseases, cigarette smoking, sedentary lifestyle, and obesity. Literature data show that patients with metabolic syndrome (MetS) also have an elevated risk of CRC and CRA. Patients with MetS and obesity have lower levels of adiponectin, which can be linked to inflammation and cell proliferation, thus potentially contributing to the development of carcinomas. Changes in lifestyle and dietary habits can be important in the prevention of malignancies, which are among the main contributors to morbidity and mortality in our country. Aims: 1) To determine the difference in the amount of visceral adipose tissue between patients with and without CRA. 2) To establish which method for assessing the quantity of visceral adipose tissue (anthropometric measurements, bioelectrical impedance analysis (BIA), or ultrasonography (USG)) correlates better with

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

56 – 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>the presence of CRA. 3) To ascertain the difference in serum adiponectin levels and the presence of MetS in patients with and without CRA. 4) To determine whether there is an association between the size, number, localisation, and histopathological characteristics of CRA, MetS, and the quantity of visceral adipose tissue. Materials and Methods: The study was conducted as a cross-sectional study and included participants who underwent total colonoscopy at the Clinic for Gastroenterology and Hepatology of the University Clinical Center of Vojvodina from January 2022 to January 2023. The study group consisted of 60 patients, aged 40 to 75 years, with endoscopically and histologically confirmed CRA. The control group consisted of 60 patients, aged 40 to 75 years, with normal colonoscopy findings. All participants in both groups completed a pre-designed questionnaire and answered questions about their age, gender, cigarette smoking, alcohol consumption, family history, use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, physical activity, elevated blood pressure, diabetes mellitus, low HDL cholesterol, elevated triglycerides, and medication they use. The following serum parameters were measured in participants: concentration of glucose, triglycerides, HDL cholesterol, and adiponectin. Blood pressure, height, weight, waist circumference, hip circumference were measured for the participants, and the body mass index and waist-to-hip ratio (WHR) were subsequently calculated. Visceral fat thickness (VFT) was measured using ultrasound, while the linea alba and anterior wall of the aorta were chosen as the boundaries of visceral fat tissue. Visceral fat area (VFA) was measured using BIA. Results: 1) VFT measured by ultrasound is statistically significantly higher in patients with CRA compared to patients in the control group, while differences in waist circumference, WHR, and VFA measured by BIA between these two groups are not significant. 2) There is no statistically significant difference in serum adiponectin levels between patients with CRA and the control group. 3) MetS is significantly more prevalent in subjects with CRA compared to the control group. MetS is a statistically significant predictor for the presence of CRA. Individuals with MetS have a 2.6 times higher chance of also having CRA. 4) There is no statistically significant difference in the number, characteristics, and distribution of polyps in patients with MetS compared to patients without MetS. There is also no difference in patients with larger waist circumference, higher VFA measured by BIA, and higher VFT measured by ultrasound compared to the control group. Conclusion: The results of this study have indicated the significance of the presence of MetS and visceral obesity in patients with CRA. However, they have also highlighted the need for further research with a larger number of participants, additional methods for assessing visceral obesity, and determination of levels of other adipokines, in order to better control the risk of CRC.</p>
Accepted on Scientific Board on:	26 November 2019
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member:
Note:	

Zahvalnica

Mojoj mentorki, prof. dr Tijani Ičin, na velikom zalaganju, podstreku i savetima tokom izrade disertacije.

Kolektivu Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine na kolegijalnosti.

Dragani Gavrić, Jeleni Dević, Dušici Gušić, Draganu Stankoviću i doc. dr Stanislavi Nikolić na pomoći u sprovođenju istraživanja.

Prijateljima Milani i Džonu na nesebičnoj posvećenosti tokom pisanja teze.

Mojim roditeljima na bezuslovnoj ljubavi.

Supruzi Marijani što je verovala u mene, podržavala me i istrajala.

Rad posvećujem mojoj deci, Lani i Alekseju, koji svemu u mom životu daju smisao.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Kolorektalni karcinom i polip-karcinom sekvenca	1
1.2. Polipi debelog creva	3
1.3. Skrining na kolorektalni karcinom i dijagnostika polipa	5
1.4. Resekcija polipa i praćenje nakon polipektomije.....	7
1.5. Metabolički sindrom - definicija i epidemiologija.....	8
1.6. Metabolički sindrom - etiopatogeneza	10
1.7. Centralna gojaznost i adipokini u metaboličkom sindromu.....	12
1.8. Metabolički sindrom i kolorektalne neoplazme	13
1.9. Masno tkivo i visceralna gojaznost	16
1.10. Uticaj hormona i proinflamatornih citokina na nastanak maligniteta	20
1.11. Merenje količine visceralne masti	24
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	30
2.1. Ciljevi istraživanja.....	30
2.2. Hipoteze istraživanja	30
3. ISPITANICI I METODE	31
3.1. Mesto i vreme istraživanja	31
3.2. Ispitivana i kontrolna grupa.....	31
3.3. Kolonoskopija i patohistološki nalaz	31
3.4. Upitnik.....	32
3.5. Laboratorijska ispitivanja.....	33
3.6. Antropometrijsko merenje i merenje krvnog pritiska	33
3.7. Ultrasonografija.....	33
3.8. Bioelektrična impedancija.....	34
3.9. Dijagnoza metaboličkog sindroma.....	35
4. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	36
5. REZULTATI.....	37
5.1. Opis uzorka	37
5.2. Protektivni faktori i faktori rizika za nastanak kolorektalnih adenoma	42
5.3. Kriterijumi za prisustvo metaboličkog sindroma	48
5.4. Prisustvo faktora rizika i metabolički sindrom	52
5.5. Metabolički sindrom i prisustvo adenomatoznih polipa	53

5.6. Povezanost metaboličkog sindroma i karakteristika kolorektalnih adenoma	56
5.7. Viscelarna mast	58
5.8. Viscelarno masno tkivo i faktori rizika i protektivni faktori	60
5.9. Povezanost visceralnog masnog tkiva i karakteristika kolorektalnih adenoma	62
5.10. Povezanost adiponektina, metaboličkog sindroma i kolorektalnih adenoma	63
5.11. Povezanost nivoa adiponektina sa visceralnim masnim tkivom	65
6. DISKUSIJA	66
6.1. Demografski podaci o ispitanicima	67
6.1.1. Starost	67
6.1.2. Pol	68
6.1.3. Pozitivna porodična anamneza na karcinom debelog creva	69
6.1.4. Pušenje	70
6.1.5. Alkohol	71
6.1.6. Fizička aktivnost	71
6.1.7. Acetilsalicilina kiselina i drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi	72
6.2. Diskusija po hipotezama	72
6.2.1. Hipoteza 1: Pacijenti sa kolorektalnim adenomima imaju veću količinu visceralnog masnog tkiva u odnosu na kontrolnu grupu	72
6.2.2. Hipoteza 2: Ultrazvučna procena visceralnog masnog tkiva bolje korelira sa postojanjem kolorektalnih adenoma u odnosu na antropometrijska merenja i površinu visceralne masti merenu bioelektričnom impedancijom	76
6.2.3. Hipoteza 3: Pacijenti sa kolorektalnim adenomima imaju niži nivo adiponektina u serumu i veću učestalost MetS u odnosu na ispitanike kontrolne grupe	77
6.2.4. Hipoteza 4: Postojanje metaboličkog sindroma i povećana količina visceralnog masnog tkiva pozitivno koreliraju sa dimenzijama, brojem, raspodelom u više segmenata debelog creva i nepovoljnijim patohistološkim karakteristikama kolorektalnih adenoma	80
6.3. Predikcija kolorektalnih adenoma u prisustvu metaboličkog sindroma	81
7. ZAKLJUČAK	82
8. LITERATURA	83

LISTA SKRAĆENICA

- CRC (engl. colorectal cancer) - karcinom debelog creva
- CRA (engl. colorectal adenoma) - adenom debelog creva
- APC (engl. adenomatous polyposis coli) - adenomatozna polipoza kolona
- CIN (engl. chromosomal instability) - hromozomska nestabilnost
- MSI (engl. microsatellite instability) - mikrosatelitska nestabilnost
- CIMP (engl. CpG island methylator phenotype) - fenotip metilatora CpG ostrvceta
- KRAS (engl. kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue) - K-Ras protoonkogen
- PI3K (engl. phosphatidyl-inositide 3 kinase) - fosfatidil-inozimid 3 kinaza
- TP53 (engl. tumor protein 53) - tumorski protein 53
- MEK ili MAPK (engl. mitogen-activated protein kinase) - mitogenom aktivirana proteinska kinaza
- BRAF (engl. B-Raf proto-oncogene) - B-Raf protoonkogen
- BMI (engl. body mass index) - indeks telesne mase
- ASA (engl. acetylsalicylic acid) - acetilsalicilna kiselina
- NSAIL - nesteroidni antiinflamatorni lek
- FOB test (engl. fecal occult blood test) - test stolice na okultno krvarenje
- FIT - fekalni imunohemijski test
- DNK - deoksiribonukleinska kiselina
- CEA (engl. carcinoembryonic antigen - CEA) - karcinoembrionalni antigen
- MetS - metabolički sindrom
- HDL (engl. high density lipoprotein) - lipoprotein visoke gustine
- IDF - Internacionalna dijabetesna federacija
- AKT ili PKB (engl. protein kinase B) - proteinska kinaza B
- mTOR (engl. mammalian target of rapamycin) - mTOR signalni put
- GLUT4 (engl. glucose transporter type 4) - transporter za glukozu tip 4
- IRS-1 (engl. insulin receptor substrate-1) - supstrat za insulinski receptor 1
- TNF- α (engl. tumor necrosis factor alpha) - faktor nekroze tumora alfa
- IL - interleukin
- AMP (engl. adenosine monophosphate) - adenzin monofosfat
- VCAM (engl. vascular cell adhesion molecule) - vaskularni ćelijski adhezioni molekul
- ADIPOQR - receptor za adiponektin
- CPT1 (engl. carnitine palmitoyl transferase) - karnitin palmitoil transferaza

NF- κ B (engl. nuclear factor kappa B) - nuklearni faktor kapa B

WHR (engl. waist to hip ratio) - odnos obim struka/obim kuka

LDL (engl. low density lipoprotein) - lipoprotein niske gustine

VFA (engl. visceral fat area - VFA) - površina visceralnog masnog tkiva

CT (engl. computed tomography) - kompjuterizovana tomografija

WCRF (engl. World Cancer Research Fund) - Svetski fond za istraživanje raka

CRP - C reaktivni protein

IGF-1 (engl. insulin-like growth factor 1) - insulinu sličan faktor rasta 1

VEGF (engl. vascular endothelial growth factor) - vaskularni endotelni faktor rasta

MCP-1 (engl. monocyte chemotactic protein-1) - monocitni protein hemotakse 1

PAI-1 (engl. plasminogen activator inhibitor-1) - inhibitor aktivatora plazminogena 1

RBP-4 (engl. retinal binding protein-4) - retinal vezujući protein 4

VLDL (engl. very low density lipoprotein) - lipoprotein veoma niske gustine

SZO - Svetska zdravstvena organizacija

Treg - regulatorne T ćelije

ILC-2 (engl. innate lymphoid cells type 2) - urođene limfoidne ćelije tip 2

IFN γ - interferon gama

FFA (engl. free fatty acids) - slobodne masne kiseline

IR - insulinski receptor

IGF1R - receptor za IGF-1

IGFBP3 (engl. IGF binding protein 3) - tip 3 vezujućeg proteina za IGF

BAD (engl. Bcl-2 associated death promoter) - promotor Bcl-2 asociirane smrti

TSC (engl. tuberous sclerosis complex) - kompleks tuberozne skleroze

PTEN (engl. phosphatase and tensin homolog) - homolog fosfataze i tenzina

ERK (engl. extracellular signal-related kinase) - kinaza regulisana ekstracelularnim signalom

HIF-1 α (engl. hypoxia inducible factor 1-alpha) – faktor 1 alfa indukovan hipoksijom

ROS (engl. reactive oxygen species) - reaktivne kiseonične vrste

EGF (engl. epidermal growth factor) - epidermalni faktor rasta

SHBP (engl. sex hormone binding protein) - protein koji vezuje polne hormone

MR - magnetna rezonancija

DXA (engl. dual energy X-ray absorptiometry) - dvostruko energetska apsorpcijometrija X zraka

BIA (engl. bioelectrical impedance analysis) - bioelektrična impedancija

USG - ultrasonografija (ultrazvuk)

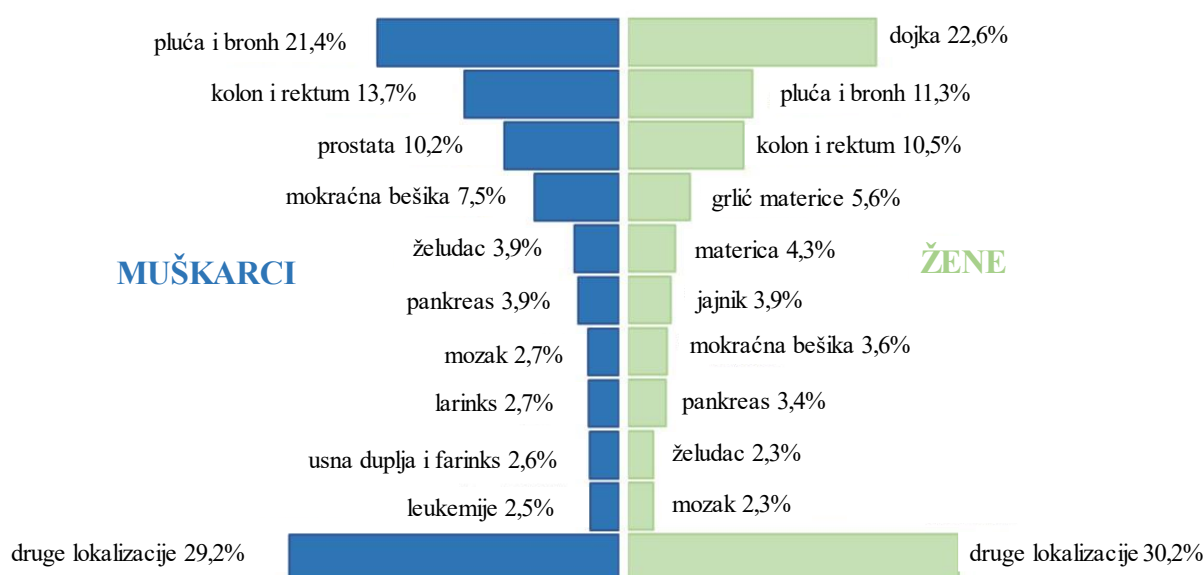
VFT (engl. visceral fat thickness) - debljina visceralne masti

ELISA (engl. enzyme-linked immunosorbent assay) - enzim vezujući imunosorbentski test
(ELISA test)

1. UVOD

1.1. Kolorektalni karcinom i polip-karcinom sekvenca

Kolorektalni karcinom (engl. colorectal cancer - CRC) se prema incidenciji nalazi na trećem mestu svih maligniteta u svetu, a prema mortalitetu povezanim sa malignitetom nalazi se na drugom mestu (1). U Republici Srbiji, CRC je 2020. godine po učestalosti među malignim bolestima bio drugi kod muškaraca (13,7%), a treći kod žena (10,5%) (Slika 1). Prema mortalitetu od malignih bolesti, u Republici Srbiji, CRC je 2020. godine bio na drugom mestu kod muškaraca (12,7%), a na trećem kod žena (10,4%) (2).



Slika 1. Vodeće lokalizacije u obolevanju od malignih bolesti prema polu 2020. godine u Republici Srbiji (2).

Većina slučajeva maligniteta debelog creva su adenokarcinomi, a manje od 10% su to maligni karcinoid, limfom, neuroendokrini karcinom, planocelularni karcinom i drugi (3).

Rizik za pojavu CRC tokom života osobe je oko 5% u Zapadnom svetu (4). Iako postoje osobe sa povišenim rizikom od nastanka CRC, kod čak 85% slučajeva nije identifikovan faktor rizika (5). Iako većina slučajeva CRC nastaje od polipa, od većine polipa se nikada ne razvije CRC (6). Najčešći put prelaska prekancerske lezije u karcinom (3/4 slučajeva CRC) je adenokarcinom sekvenca, ali postoji i seratni put (7). Za progresiju polipa u karcinom je potrebno deset godina (6). Neki od faktora rizika koji se dovode u vezu sa nastankom kolorektalnih

neoplazmi su: pozitivna porodična anamneza na prisustvo karcinoma i polipa debelog creva, zapaljenske bolesti creva, pušenje cigareta, nedovoljna fizička aktivnost, gojaznost (8). Četiri petine slučajeva CRC su sporadični, 10-15% su familijalni, a 5-10% su nasledni (3).

Sporo napredovanje polip-karcinom sekvence u opštoj populaciji omogućava otkrivanje i uklanjanje polipa na vreme. Polip-karcinom sekvenca je heterogena, uključuje više različitih puteva i u njenoj patogenezi učestvuje veliki broj faktora, među kojima su genske mutacije, epigenetske promene i lokalna inflamacija (9). Zbog toga je veoma važno identifikovati faktore rizika za nastanak adenoma debelog creva (engl. colorectal adenoma - CRA), što može biti od pomoći pri skriningu, modifikaciji rizika i prevenciji CRC (10).

Prvobitni model polip-karcinom sekvence (Fearon i Vogelstein) je doživeo brojne revizije (11). Konvencionalni tubularni adenomi najčešće podležu inaktivaciji APC (engl. adenomatous polyposis coli) tumor supresorskog gena i karakteriše ih hromozomska nestabilnost. Nestabilnost genoma je veoma bitna u nastanku CRC, a mehanizmi koji do nje dovode su: hromozomska nestabilnost (engl. chromosomal instability - CIN), mikrosatelitska nestabilnost (engl. microsatellite instability - MSI) i fenotip metilatora CpG ostrvceta (engl. CpG island methylator phenotype) (3).

CIN put se viđa kod 80-85% slučajeva CRC i smatra se klasičnim putem. Zbog neravnoteže u broju hromozoma, kod ovog puta se javljaju aneuploidni tumori. U CIN putu nastaju poremećaji u genima bitnim za održavanje normalne funkcije ćelije: APC, KRAS (engl. Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue), PI3K (engl. phosphatidyl-inositide 3 kinase) i TP53 (engl. tumor protein 53). Mutacije u APC genu dovode do nastanka tumora i invazije tumora, mutacije u KRAS i PI3K dovode do aktivacije MEK (engl. mitogen-activated protein kinase - MAPK ili MEK), koja pojačava proliferaciju ćelija, a mutacije TP53 dovode do gubitka kontrole nad ćelijskim ciklusom. MSI put nastaje zbog gubitka mehanizama koji popravljavaju DNK. CIMP put nastaje zbog epigenetske nestabilnosti. U nastanku CRC se može videti kombinovani uticaj genetike i epigenetike, kao npr. udružena mutacija BRAF (engl. B-Raf proto-oncogene) gena i MSI kod CIMP tumora (3).

Najvažnija odrednica u preživljavanju pacijenata sa CRC je stadijum bolesti pri postavljanju dijagnoze. Kolonoskopija omogućava rano postavljanje dijagnoze jer se pomoću nje mogu otkriti diskretne kancerske lezije, a mogu se i ukloniti prekancerske lezije čime se smanjuje broj novootkrivenih slučajeva CRC (12). Međutim, primena kolonoskopije u svrhu primarnog skrininga i dalje predstavlja izazov zbog ograničenog broja kvalifikovanih endoskopista u većini zemalja (13).

1.2. Polipi debelog creva

Polipi debelog creva su tvorevine sluznice koje se pružaju ka lumenu creva. Mogu biti neoplastični i neneoplastični (Tabela 1). Obično ne dovode do tegoba, ali mogu dovesti do krvarenja i opstruktivnih simptoma i mogu da egzulcerišu. Sindromi koji zahvataju digestivni trakt i nose rizik za pojavu karcinoma, obično su nasledni i nazivaju se gastrointestinalni polipozni sindromi (3).

Tabela 1. Klasifikacija polipa debelog creva (3).

Neoplastični polipi sluznice	benigni (adenomi): tubularni, tubulovilozni, vilozni maligni (karcinomi): neinvazivni, <i>in situ</i> , intramukozni, invazivni
Seratni polipi	sesilni seratni polipi/adenomi tradicionalni seratni adenomi
Neneoplastični polipi sluznice	hiperplastični, juvenilni, Peutz-Jeghers, inflamatorni, mukozni
Submukozne lezije	<i>colitis cystica profunda</i> , <i>pneumatosis cystoides coli</i> , limfoidni polipi, lipom, karcinoid, metastatske neoplazme
Podela polipa prema obliku	sesilni, pedunkularni, polipi u ravni

Displazija je uobičajeni pokazatelj CRA i CRC, ali se oni međusobno razlikuju na osnovu drugih histoloških nalaza. Seratni polipi su prelazni oblici, ali imaju maligni potencijal. Submukozne lezije liče na polipe, ali imaju normalnu sluznicu. Adenom se smatra uznapreovalim ukoliko je veći od 1 cm, ukoliko ima viloznu strukturu ili ukoliko sadrži displaziju visokog stepena (3).

Prevalencija polipa je 30-50% (5). CRA su skoro dva puta češći kod muškaraca nego kod žena (14,15), a prevalencija raste sa starenjem kod oba pola (16). Pušenje je najbolje proučeni promenljivi faktor rizika za polipe i karcinom debelog creva (17–19). Rizik za nastanak polipa je dva do tri puta veći kod pušača (19–21). Alkohol je verovatni faktor rizik za polipe debelog creva (22). Povećanje indeksa telesne mase (engl. body mass index - BMI) za pet jedinica dovodi do povećanja relativnog rizika za nastanak CRA od 19% (23). Unos crvenog i prerađenog mesa povećava rizik za kolorektalne polipe (24,25), a moguća je protektivna uloga dijetnih vlakana (26,27) i kalcijuma (28,29). Fizička aktivnost smanjuje

relativni rizik za pojavu CRA za 16% (30), a primena aspirina (engl. acetylsalicylic acid - ASA) i drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) za 20% (31,32).

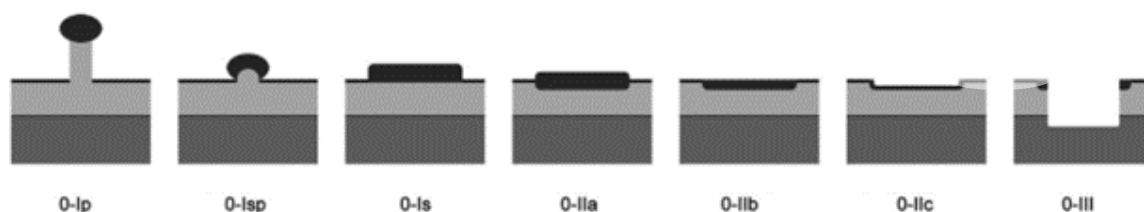
Veličina polipa u debelom crevu (Slika 2) direktno utiče na rizik od pojave karcinoma: polipi veličine 1-5 mm nose rizik do 0,1%, polipi veličine 6-9 mm nose rizik do 0,4%, polipi veličine 10-20 mm nose rizik od 2,4%, a veći od 20 mm nose rizik do 19,4% (33–35). Iako je veličina polipa važna u navođenju terapijskih modaliteta, ne postoji zlatni standard za merenje polipa te je procena veličine subjektivna (36).

Granična veličina polipa za bezbednu *en bloc* resekciju omčom je 20 mm, dok se kod većih polipa radi endoskopska mukozna resekcija metodom „parče po parče“. U slučaju morfoloških znakova submukozne invazije može se razmotriti endoskopska submukozna disekcija (37,38).



Slika 2. Različita veličina polipa. A - diminutivni polip (≤ 5 mm); B - mali polip (6-9 mm); C - veliki polip (> 20 mm) (36).

Imajući u vidu da morfolologija polipa može imati prediktivni značaj za prisustvo invazivnog rasta, grupa eksperata je osmislila Parisku klasifikaciju površnih neoplastičnih promena u debelom crevu (Slika 3) (39).



Slika 3. Pariska klasifikacija polipa: pedunkularni (0-Ip), subpedunkularni (0-Isp), sesilni (0-Is), blago uzdignuti (0-IIa), u ravni (0-IIb), blago spuštjeni (0-IIc) i ekskavirani polipi (0-III) (36).

Ekskavirani polipi su veoma retki u debelom crevu, ali nose visok rizik za invazivni karcinom (39). Spušteni polipi su retki, ali čak trećina od njih ima invazivni rast (40). Nopolipoidne promene (IIa, IIb, IIc) su relativno česte i rizik od prisustva displazije visokog stepena ili ranog karcinoma je veći nego kod polipoidnih promena (Ip i Is) (40–43).

Osim Pariske klasifikacije važno je proceniti lateralni rast promene jer je lateralno širenje ≥ 10 mm udruženo sa povećanim rizikom od invazije (44).

1.3. Skrining na kolorektalni karcinom i dijagnostika polipa

Prvi korak u skriningu CRC i uznapredovalih CRA je primena neinvazivnih testova koji imaju dobru senzitivnost i specifičnost, čime se povećava stopa adherencije asimptomatskih osoba na skrining (13). Osim toga, pozitivan neinvazivni test vodi i ka većem doprinosu kolonoskopije u otkrivanju ranih promena, čime ovakav skrining program postaje isplativiji (12). Da bi se bolje usmerili endoskopski resursi, potrebna je stratifikacija rizika kod asimptomatskih osoba (13).

Neinvazivni testovi koji se koriste u skriningu CRC su: test stolice na okultno krvarenje (engl. fecal occult blood test - FOB test), fekalni imunoheмиjski test (FIT), fekalni DNK (deoksiribonukleinska kiselina) test i metilirani septin-9 test u plazmi. Direktnе metode vizualizacije karcinoma i polipa debelog creva su: CT kolonografija, pregled debelog creva endoskopskom kapsulom, fleksibilna sigmoidoskopija i kolonoskopija (12).

FOB test je zasnovan na otkrivanju hemoglobina u stolici pomoću hemijske reakcije između hema i gvajaka (12). Nedostaci ove metode su restrikciona dijeta (kako bi se izbegli lažno pozitivni rezultati od peroralnih preparata gvožđa, crvenog mesa, određenog povrća) (45) i ograničena mogućnost diferenciranja ishodišta krvarenja (gornje ili donje partije gastrointestinalnog trakta) (46).

FIT je specifičan za humani globin (47) i za promene u donjim partijama gastrointestinalnog trakta (46). Pruža i kvalitativno i kvantitativno merenje koncentracije hemoglobina (12). Iako randomizovanim kontrolisanim studijama nije dokazana superiornost FIT-a u odnosu na gvajak FOB test u pogledu smanjenja stope mortaliteta, meta-analizom je pokazano da FIT može da otkrije duplo više uznapredovalih CRA i CRC u odnosu na gvajak FOB test (48). Prednost FIT-a je i mogućnost masovnog skrininga (49,50).

Fekalni DNK test je senzitivniji od FIT-a za otkrivanje CRC i uznapredovalih lezija, ali je manje specifičan i skup je (51).

Iako karcinoembrionalni antigen (engl. carcinoembryonic antigen - CEA) ima prediktivni značaj i koristi se kao marker za praćenje bolesti i odgovora na terapiju, ne koristi se u skriningu zbog niske senzitivnosti i specifičnosti za CRC (52). Za razliku od CEA, metilacija tumor supresorskog *SEPT9* gena je identifikovana kod CRC i može da se detektuje u perifernoj krvi (53).

CT kolonografija je relativno neinvazivna metoda kojom se slika celog debelog creva brzo prikaže (12). Prednosti su i što nema potrebe za sedacijom, što su periproceduralne komplikacije retke i što se mogu videti i strukture van debelog creva (54). Stopa otkrivanja CRC je slična kao kod kolonoskopije, ali je stopa otkrivanja uznapredovalih CRA niža (55). Nedostaci su zračenje i potreba za kolonoskopijom ukoliko je patološki nalaz (12).

Pregled debelog creva endoskopskom kapsulom je bezbedna procedura, ali njena preciznost dosta zavisi od pročišćenosti creva. Ograničenja su i visoka cena, potreba za većom količinom preparata za čišćenje creva pre ingestije kapsule i potreba za kolonoskopijom ukoliko je nalaz nekonkluzivan i/ili radi uzimanja biopsija (12).

Fleksibilna sigmoidoskopija omogućava prikaz sluznice debelog creva do lijenalne fleksure. Za pregled je potrebna minimalna priprema creva za pregled, može se izvoditi bez sedacije, a osim dijagnostičke, može biti i terapijska metoda. Nedostatak je što se mogu prikazati samo rektum i distalni kolon (12).

Kolonoskopija je zlatni standard u skriningu na CRC. Odlikuje je visoka senzitivnost i specifičnost u otkrivanju ne samo karcinoma nego i prekancerskih promena i to celog debelog creva. Tokom pregleda je moguće uraditi eksciziju ili biopsiju promena. Nedostaci kolonoskopije su visoka cena, rizik od komplikacija i ograničen kapacitet u kvalifikovanom osoblju (12).

Povećan rizik za CRC imaju osobe sa prethodno dijagnostikovanim CRA, CRC ili zapaljenskom bolešću creva (ulcerozni kolitis i Kronova bolest), osobe sa pozitivnom porodičnom anamnezom na CRA ili CRC i osobe sa naslednim kancerskim sindromima (npr. familijarna adenomatozna polipoza, hereditarni nepolipozni karcinom debelog creva). Osobe sa povećanim rizikom treba posebno pratiti, a one sa naslednim kancerskim sindromima uputiti i na genetsko savetovanje (56).

Skrining na CRC treba raditi svim osobama sa umerenim rizikom starosti od 45-75 godina. Skrining se može razmotriti i kod određenih osoba starosti 76-85 godina, ali se nakon 85. godine ne radi (57). Preporučene strategije skrininga su prikazane u Tabeli 2.

Tabela 2. Strategije skrininga karcinoma debelog creva (57).

visokosenzitivni gvajak FOB test ili FIT svake godine
fekalni DNK test + FIT svake 1-3 godine
CT kolonografija svakih 5 godina
fleksibilna sigmoidoskopija svakih 5 godina
fleksibilna sigmoidoskopija svakih 10 godina + FIT svake godine
skrining kolonoskopija svakih 10 godina

Posebne strategije važe za osobe sa pozitivnom porodičnom anamnezom na CRC ili uznapredovali CRA i one su prikazane u Tabeli 3 (58).

Tabela 3. Strategije skrininga kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom (58).

Osobe sa srodnikom prve linije srodstva kome je dijagnostikovao CRC ili uznapredovali polip pre 60. godine života ili sa dva ili više srodnika prve linije srodstva kojima je dijagnostikovao CRC ili uznapredovali polip u bilo kom uzrastu:	skrining kolonoskopiju uraditi u 40. godini života osobe ili 10 godina ranije u odnosu na najmlađi uzrast srodnika kada je nađena bolest (šta pre nastupi)
	kolonoskopiju potom raditi svakih 5 godina
Osobe sa srodnikom prve linije srodstva kome je dijagnostikovao CRC ili uznapredovali polip u 60. godini života ili kasnije:	skrining započeti u 40. godini života osobe ili 10 godina ranije u odnosu na najmlađi uzrast srodnika kada je nađena bolest (šta pre nastupi)
	skrining potom nastaviti prema preporukama za osobe sa umerenim rizikom za CRC

1.4. Resekcija polipa i praćenje nakon polipektomije

Lečenje CRA podrazumeva njihovo uklanjanje (endoskopsko ili hirurško) pri otkrivanju, mada ostaje otvoreno pitanje da li uklanjati polipe veličine < 10 mm koji su nađeni

neinvazivnim metodama, kao što je CT kolonografija (59). Obično se polipi veličine 6-9 mm uklone, a oni ≤ 5 mm se prate, imajući u vidu njihov zanemarljiv maligni potencijal (60).

Cekum ima najtanji zid zbog čega su i komplikacije (pre svega krvarenje i perforacija) nakon endoskopske resekcije najčešće u ovom delu debelog creva (61,62). Rektum ima najdeblji zid zbog čega je resekcija promena u ovom delu debelog creva lakša i bezbednija (37). Promene koje su teške za resekciju i koje imaju veći rizik od parcijalne resekcije su one koje prelaze dva nabora creva, koje obavijaju nabor ili se nalaze iza njega, koje se nalaze peridivertikularno, oko insercije apendiksa, u predelu zupčaste linije ili koje zahvataju ileocekalnu valvulu (63).

Preporuke za praćenje pacijenata nakon polipektomije su date u Tabeli 4.

Tabela 4. Praćenje pacijenata nakon polipektomije (64).

Nakon kompletne polipektomije 1-4 adenoma veličine < 10 mm sa niskostepenom displazijom (nezavisno od prisustva vilozne komponente) ili bilo kod seratnog adenoma veličine < 10 mm bez displazije: kontrolna kolonoskopija za 10 godina
Nakon kompletne polipektomije jednog ili više adenoma veličine ≥ 10 mm ili sa visokostepenom displazijom, ili ≥ 5 adenoma, ili bilo kog seratnog polipa veličine ≥ 10 mm ili sa displazijom: kontrolna kolonoskopija za 3 godine
Ukoliko se pri prvoj kontrolnoj kolonoskopiji ne otkriju polipi koje treba pratiti drugu kontrolnu kolonoskopiju treba uraditi nakon 5 godina Ukoliko se pri drugoj kontrolnoj kolonoskopiji ne otkriju polipi koje treba pratiti kontrolnu kolonoskopiju treba uraditi nakon 10 godina Ukoliko se pri drugoj kontrolnoj kolonoskopiji otkriju polipi koje treba pratiti: kontrolna kolonoskopija nakon 3 godine
Nakon resekcije polipa veličine ≥ 20 mm metodom „parče po parče“: rana kontrolna kolonoskopija za 3-6 meseci, a sledeća kolonoskopija 12 meseci nakon rane kolonoskopije

1.5. Metabolički sindrom - definicija i epidemiologija

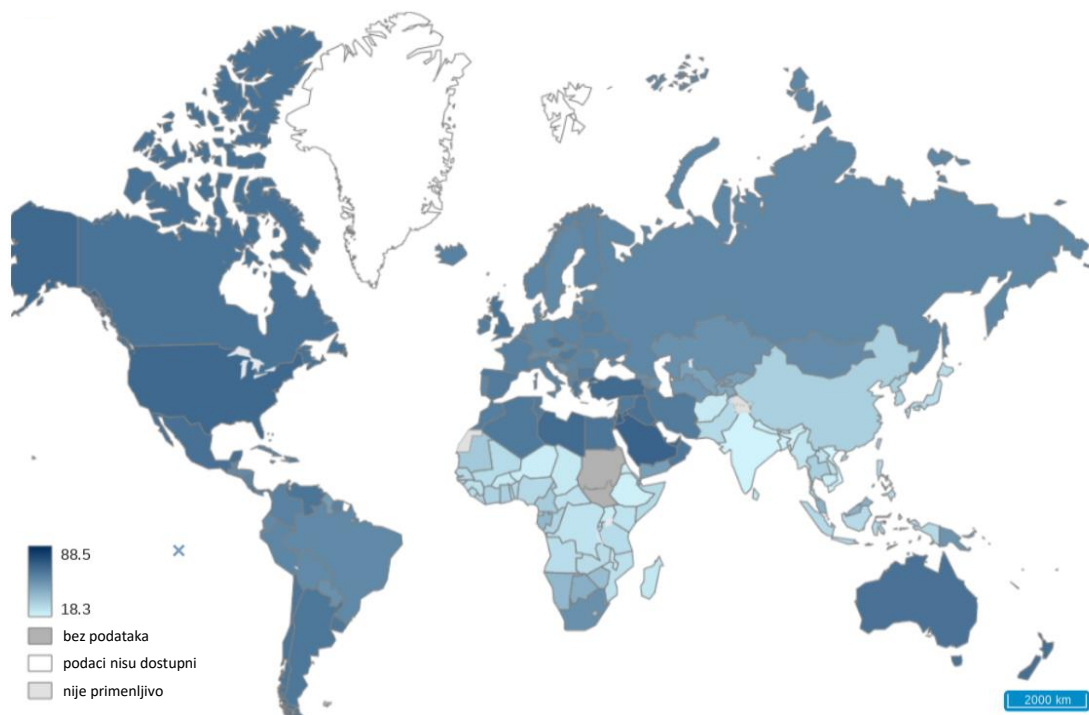
Metabolički sindrom (MetS) predstavlja skup metaboličkih i kliničkih faktora rizika u koje spadaju: centralna gojaznost, arterijska hipertenzija, dislipidemije, protrombotsko stanje i insulinska rezistencija (65). Postoje različiti kriterijumi za dijagnozu MetS, a prema

poslednjem skupu vodećih asocijacija dijagnoza se postavlja ukoliko je prisutno tri ili više sledećih karakteristika:

- 1) povećan obim struka: muškarci ≥ 94 cm, žene ≥ 80 cm;
- 2) hipertrigliceridemija (ili uzimanje lekova koji smanjuju vrednost triglicerida): $\geq 1,7$ mmol/l;
- 3) hipo HDL (engl. high density lipoprotein) holesterolemija (ili uzimanje lekova koji podižu vrednost HDL holesterola): muškarci $< 1,0$ mmol/l, žene $< 1,3$ mmol/l;
- 4) povišen krvni pritisak (ili uzimanje antihipertenziva): sistolni ≥ 130 mmHg i/ili dijastolni ≥ 85 mmHg;
- 5) hiperglikemija našte (ili uzimanje antihiperglikemika): $\geq 5,6$ mmol/l (66).

MetS je veoma čest poremećaj, sa rastućom globalnom prevalencijom koja je najvećim delom odraz epidemije gojaznosti (Slika 4) (66). Prema proceni Internacionalne dijabetesne federacije (IDF), MetS je prisutan kod jedne četvrtine svetske populacije (67), što znači da preko milijardu ljudi ima ovaj sindrom (68). U Republici Srbiji je svaki drugi odrasli stanovnik prekomerno uhranjen, a svaki peti je gojazan (69).

Faktori rizika za MetS su hiperkalorijska ishrana, sedentarni način života, nizak socioekonomski status i ubrzana urbanizacija, a pokazana je inverzna udruženost između nivoa obrazovanja i rizika od MetS. U zemljama u razvoju, MetS se češće javlja u gradskim nego u seoskim sredinama (70).



Slika 4. Prevalencija BMI ≥ 25 kg/m² kod punoletnih osoba oba pola 2016. godine (71).

1.6. Metabolički sindrom - etiopatogeneza

Patogeneza MetS je veoma složena i uključuje genetske varijacije i faktore spoljašnje sredine (72). Glavni faktori rizika za nastanak MetS su smanjena fizička aktivnost i ishrana bogata mastima i ugljenim hidratima (67). Najvažnije patofiziološko zbivanje u nastanku MetS je insulinska rezistencija, zbog čega se ovaj sindrom zove i „sindrom insulinske rezistencije“ (73). Pored toga, postoji jaka povezanost MetS i sa oksidativnim stresom, zapaljenjem, gojaznošću, disfunkcijom endotela, cerebrovaskularnim i kardiovaskularnim oboljenjima (72).

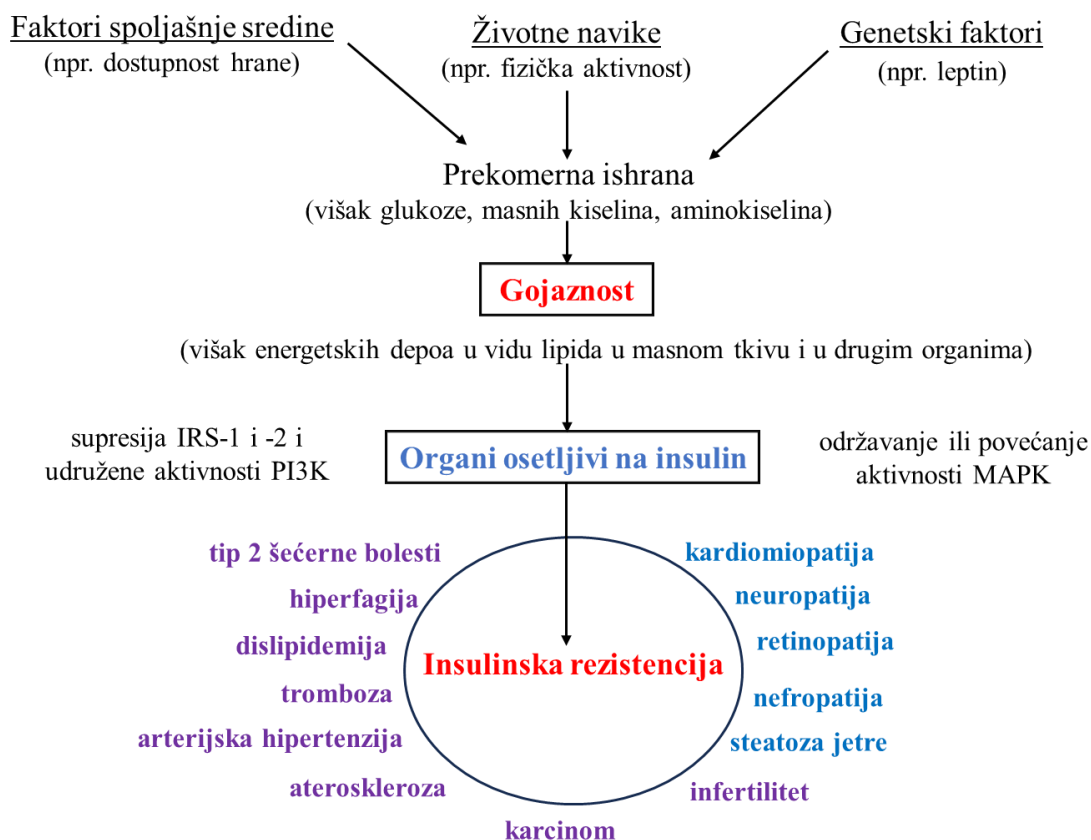
U insulinskoj rezistenciji postoji smanjen odgovor jetre, skeletne muskulature i masnog tkiva na insulin (72). Vezivanje insulina za svoje receptore dovodi do aktivacije dva važna postreceptorska puta - PI3K, AKT (engl. protein kinase B - PKB ili AKT), mTOR (engl. mammalian target of rapamycin) kaskade i Ras-MAPK kaskade (74). Aktivirani AKT dovodi do translokacije transportera za GLUT4 (engl. glucose transporter type 4), preuzimanja glukoze od strane ćelija i do promocije sinteze glikogena (75). Ovaj put je odgovoran za različite uloge insulina u metabolizmu, time što reguliše proliferaciju i apoptozu ćelija (76). Ras-MAPK put je odgovoran za uticaj insulina na rast i proliferaciju ćelija i mitogenezu (77). Insulin preko AKT puta promoviše stvaranje azotnog oksida u ćelijama krvnih sudova, što inhibiše proliferaciju glatkih mišića u krvnim sudovima i dovodi do vazodilatacije (78). Aktivacija MAPK puta dovodi do vazokonstrikcije i proliferacije glatkih mišića krvnih sudova (79).

U insulinskoj rezistenciji uglavnom je pogođen PI3K-AKT put koji reguliše metabolizam u tkivima, dok je MAPK put pošteđen (80). Stanja koja mogu aktivirati MAPK signalnu kaskadu su hronična hiperglikemija, sistemsko zapaljenje i insulinska rezistencija (72). Selektivni poremećaj stvaranja azot oksida posredovan preko PI3K i aktivacija MAPK puta u endotelu dovode do endotelne disfunkcije, aterogeneze i kardiovaskularnih oštećenja (78–80). Pronađeno je nekoliko defekata na postreceptorskom nivou koji su odgovorni za poremećaj PI3K puta u insulinskoj rezistenciji i tipu 2 šećerne bolesti (72). Uočeno je smanjeno sprovođenje signala preko supstrata insulinskog receptora 1 (engl. insulin receptor substrate-1 - IRS-1)/PI3K puta, smanjena fosforilacija glukoze i smanjena aktivnost glikogen sintetaze (81,82). U insulinskoj rezistenciji, mitohondrijalni poremećaj dovodi do aktivacije različitih serin kinaza odgovornih za serinsku fosforilaciju IRS-1. Takođe, javlja se aktivacija p85a, koji u kombinaciji sa aktivacijom serin kinaza pogoršava insulinsku rezistenciju preko rane razgradnje IRS-1 (83). Ovi događaji dovode do izmenjenog dejstva insulina na nivou jetre, izmenjene transkripcione aktivnosti određenih nuklearnih faktora, povećanog oslobađanja glukoze u jetri i do sinteze proinflamatornih citokina i triglicerida (84).

Insulinska rezistencija na nivou masnog tkiva dovodi do oslabljene supresije lipolize u prisustvu hiperinsulinemije, uz povećano oslobađanje slobodnih masnih kiselina, što stvara povoljnu situaciju za glukoneogenezu u jetri, intoleranciju na glukozu i povećano dopremanje slobodnih masnih kiselina u mišiće (85,86).

Smatra se da je insulinska rezistencija na nivou skeletne muskulature primarni ili inicirajući poremećaj koji prethodi insulinskoj rezistenciji na nivou jetre, poremećaju beta ćelija pankresa i tipu 2 šećerne bolesti (87). Ključno oštećenje u insulinskoj rezistenciji na nivou skeletne muskulature je selektivna interakcija regulatorne podjedinice IRS sa PIK3, što utiče na metabolizam glukoze i dovodi do izmenjene translokacije transportera za GLUT4, smanjene glikogeneze, ispoljavanja hiperglikemije i pogoršanja insulinske rezistencije (72).

Gojaznost podstaknuta prekomernom ishranom ima najvažniju ulogu u započinjanju insulinske rezistencije, koja je u tkivima udružena sa selektivnom inaktivacijom PI3K i aktivacijom MAPK, što je pod kontrolom suprimovanog IRS-1 i -2 (70). Insulinska rezistencija dalje dovodi do sistemskih bolesti (tip 2 šećerne bolesti, lipidski poremećaji, tromboza, arterijska hipertenzija, ateroskleroza, neplodnost i malignitet) i do organ specifičnih oboljenja (steatoza jetre, nefropatija, retinopatija, neuropatija i kardiomiopatija) (Slika 5) (73).



Slika 5. Centralna uloga gojaznosti u nastanku insulinske rezistencije (70).

1.7. Centralna gojaznost i adipokini u metaboličkom sindromu

Centralna (visceralna) gojaznost predstavlja taloženje masnog tkiva u predelu struka i oko visceralnih organa. Visceralna gojaznost je proinflamatorno stanje koje dovodi do neželjenih kardiovaskularnih i metaboličkih događaja. U masnom tkivu pacijenata sa insulinskom rezistencijom ubrzana je lipoliza, što dovodi do povećanog oslobađanja slobodnih masnih kiselina u portnu cirkulaciju (72).

Na dejstvo insulina u jetri i mišićima utiče i prisustvo makrofaga u masnom tkivu, izmenjen imunološki odgovor i poremećena ravnoteža između proinflamatornih i antiinflamatornih citokina (88,89).

Uobičajeno, makrofagi čine 10% ćelijske populacije masnog tkiva, dok kod gojaznih čine 40%. Razlikuje se M1 fenotip makrofaga, koji se odlikuje povećanom ekspresijom proinflamatornih proteina (TNF- α (engl. tumor necrosis factor alpha), interleukina (IL) 6 i IL-12) i inducibilne sintetaze azot oksida, kao i M2 fenotip, koji se odlikuje povećanom ekspresijom antiinflamatornih proteina (arginaza). Kod gojaznih M1 fenotip prevladava u odnosu na M2, što je povezano sa zapaljenjem i insulinskom rezistencijom (90).

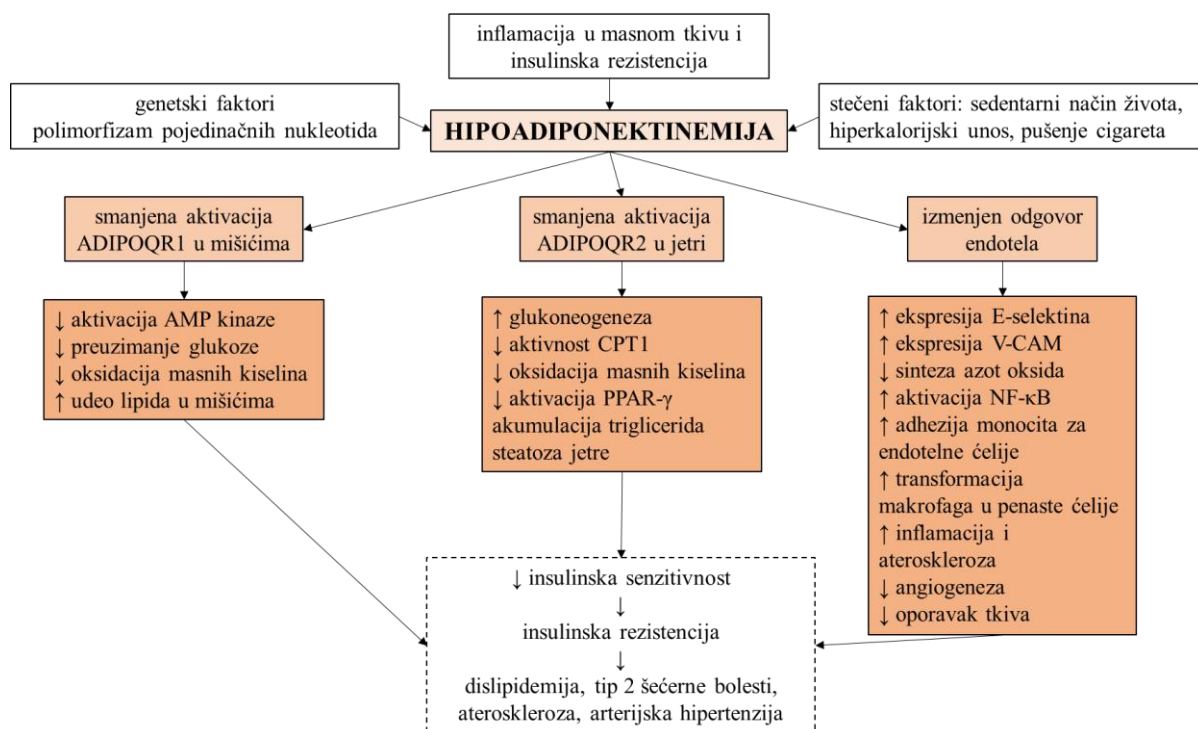
Najveći metabolički aktivni endokrini organ je masno tkivo, koje je izvor adiponektina, IL-6 i TNF- α . Adiponektin ima potentan, poželjan uticaj na insulinsku senzitivnost, dok IL-6 i TNF- α doprinose zapaljenju kod gojaznih (91,92).

Adiponektin

Adiponektin deluje antiinflamatorno, učestvuje u metabolizmu glukoze, glukoneogenezi, oksidaciji masnih kiselina i stvaranju azot oksida (93). Preko ADIPOQ receptora 1 (R1), adiponektin poboljšava aktivaciju adenzin monofosfata (engl. adenosine monophosphate - AMP) i translokaciju transportera za GLUT4 i utiče na povećano preuzimanje glukoze od strane skeletne muskulature. Stimulacija ADIPOQ receptora 2 (R2) u jetri dovodi do aktivacije PPAR- γ (engl. peroxisome proliferator activated receptor gamma) (94,95). Adiponektin smanjuje aktivnost fosfoenolpiruvat karboksikinaze čime inhibiše glukoneogenezu u jetri. Uticajem na T-kadherin, adiponektin deluje protektivno na glatku muskulaturu krvnih sudova i na endotelne ćelije. Adiponektin smanjuje ekspresiju vaskularnog ćelijskog adhezionog molekula 1 (engl. vascular cell adhesion molecule-1 - VCAM-1) i E selektina na endotelnim ćelijama, čime inhibiše adheziju monocita i pretvaranje makrofaga u

penaste ćelije. Pored toga, adiponektin poboljšava funkciju i broj endotelnih progenitornih ćelija, čime promoviše obnavljanje vaskulature (96–99).

Lučenje adiponektina je smanjeno u MetS zbog insulinske rezistencije, oksidativnog stresa, prekomernog adipoziteta i zapaljenja (100). IL-6, CRP i TNF- α smanjuju ekspresiju ADIPOQ gena i mRNK čime se objašnjava recipročan odnos između adiponektina i zapaljenja. Osim smanjenog stvaranja ADIPOQ, javlja se i smanjena ekspresija ADIPOQR1 i ADIPOQR2, što doprinosi poremećaju metabolizma, rezistenciji ADIPOQ i insulinskoj rezistenciji (Slika 6) (100–103).



Slika 6. Posledice hipoadiponektinemije (72). *ADIPOQR1*, receptor za adiponektin 1; *CPT1*, karnitin palmitoil transferaza (engl. carnitine palmitoyl transferase); *NF- κ B*, nuklearni faktor kapa B (nuclear factor kappa B).

1.8. Metabolički sindrom i kolorektalne neoplazme

Pacijenti sa MetS češće oboljevaju od nealkoholne masne bolesti jetre, tipa 2 šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti, a osim ovih stanja koja su povezana sa visceralnom gojaznošću, MetS se dovodi u vezu i sa tromboembolijskim događajima, hipogonadizmom i različitim malignitetima (67,104). Podaci iz literature ukazuju da kod pacijenata sa MetS postoji povišen rizik od CRA i CRC.

Rezultati EPIC (engl. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) studije na velikom broju (368,277) ispitanika pokazali su da je centralna gojaznost (iskazana kao povećan obim struka i povećan odnos obim struka/obim kuka (engl. waist to hip ratio - WHR)) povezana sa CRC kod osoba oba pola, dok su visok BMI i prekomerna telesna masa češći samo kod muškaraca sa CRC (105).

Studija koja je obuhvatila preko 22 hiljade zdravih muškaraca pokazala je da prisustvo dva ili više elemenata MetS povećava rizik za CRC 1,4 puta u odnosu na osobe koje nemaju nijedan element MetS, a najznačajniji elementi bili su prekomerna telesna masa i tip 2 šećerne bolesti (106).

Ispitivanjem udruženosti MetS i njegovih elemenata sa CRC, Pelucchi i saradnici su objavili rezultate koji su ukazali da samo kod muškaraca postoji direktna korelacija MetS sa CRC (107), a slične rezultate dobili su i Ahmed i saradnici (108). Ova razlika u oboljevanju od CRC kod osoba sa MetS može se objasniti time što kod muškaraca postoji drugačija raspodela masnog tkiva u odnosu na žene (109).

U korejskoj studiji na velikom broju ispitanika pokazano je da serumska hipertrigliceridemija dovodi do povećanja prevalencije CRA, a povišene vrednosti ukupnog holesterola, LDL (engl. low density lipoprotein) holesterola i apolipoproteina B, kao i snižene vrednosti HDL holesterola i apolipoproteina A-1, mogu biti udružene sa povećanom prevalencijom uznapredovalih CRA (110).

Kim i saradnici objavili su da prisustvo tri ili više elemenata MetS povećava rizik za CRA 1,44 puta. Takođe, uočeno je da povećan obim struka i hipertrigliceridemija povećavaju rizik za pojavu uznapredovalih i multiplih adenoma, kao i adenoma u celom debelom crevu ili na multiplim lokalizacijama. Za MetS je pokazana značajna udruženost sa uznapredovalim adenomima, multiplim adenomima i adenomima kolona, ali ne i rektuma (8).

Kang i saradnici su objavili rezultate koji su ukazali da je površina visceralnog masnog tkiva (engl. visceral fat area - VFA) merena kompjuterizovanom tomografijom (engl. computed tomography - CT) nezavisni faktor rizika za CRA. Takođe, pokazano je da je porast VFA udružen sa uznapredovalim adenomima i multiplim adenomima. Zanimljivo je da se nijedan od elemenata MetS nije pokazao nezavisnim faktorom rizika za CRA (10). Meta-analizom šest opservacionih studija ustanovljeno je da se za svaki porast VFA od 25 cm² povećava verovatnoća javljanja CRA za 13% (111).

Ispitivanjem povezanosti adiponektina i leptina sa CRA, Yamaji i saradnici su dobili statistički značajnu inverznu povezanost ukupnog adiponektina sa CRA (112).

Američki institut za karcinom i fondacija WCRF (engl. World Cancer Research Fund) svrstali su gojaznost kao faktor rizika za CRC (113).

CRC je povezan sa gojaznošću, koja predstavlja stanje hroničnog zapaljenja niskog stepena (114), u kojem se oslobađaju proinflamatorni faktori kao što su IL-6, TNF- α i C reaktivni protein (CRP) (115).

Kod gojaznih raste i leptin, koji je povećan i kod CRC. Iako adiponektin povećava senzitivnost na insulin i snižen je kod gojaznih, neke studije nisu pronašle povezanost sa nastankom CRC (115).

Imajući u vidu da maligne ćelije uglavnom koriste glukozu kao izvor energije, kao i da je povećana koncentracija glukoze toksična, hiperglikemija je važan faktor rizika za CRC. Hiperlipidemija dovodi do povećanog stvaranja žučnih soli, koje su kancerogene za ćelije debelog creva, a nizak HDL holesterol je udružen sa povećanom incidencijom CRC (115).

Receptori za insulinu sličan faktor rasta 1 (engl. insulin-like growth factor 1 - IGF-1) su prenaplašeni kod maligno izmenjenih ćelija debelog creva, a IGF-1 sprečava programiranu smrt ćelija i stimuliše stvaranje vaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. vascular endothelial growth factor - VEGF), čime doprinosi nastanku CRC (115).

Gojaznost utiče i na populaciju crevne mikrobiote i dovodi do disbioze, koja ima ulogu u nastanku MetS (104).

Pojava karcinoma u MetS uglavnom se objašnjava prisustvom insulinske rezistencije i uticajem IGF-1, uz dodatne faktore kao što su slobodne masne kiseline, aromataze i adipokini (65). Insulin je važan anabolič koji stimuliše proliferaciju ćelija, a svoj proliferativni efekat na ćelije karcinoma ostvaruje preko IGF-1 (116). Receptor za IGF-1 je prekomerno izražen u karcinomima dojke i kolona (117). Pored proliferativnih i antiapoptičkih dejstava, IGF-1 preko VEGF ostvaruje i efekat na angiogenezu, koja se smatra važnom u razvoju karcinoma debelog creva, endometrijuma, dojke i prostate (117,118).

Adipokini imaju ulogu u regulaciji apetita, uspostavljanju energetske ravnoteže, zapaljenju, osetljivosti na insulin, angiogenezi, metabolizmu masti, proliferaciji ćelija i aterosklerozi (119). Nivo adiponektina je kod gojaznih osoba nizak i obrnuto korelira sa pojavom karcinoma dojke, endometrijuma i želuca, što se može objasniti njegovim antiproliferativnim, antiapoptičkim i antiinflamatornim efektima, kao i povoljnim uticajem na insulinsku rezistenciju (120).

1.9. Masno tkivo i visceralna gojaznost

Masno tkivo je aktivan endokrini i metabolički organ koji ima ključnu ulogu u patofiziologiji MetS i nije samo organ skladištenja i mobilizacije masti kao što se ranije smatralo (111,115). Masno tkivo je sekretorni organ koji oslobađa bioaktivne medijatore tzv. adipokine (115). Masno tkivo je raspoređeno u dva odeljka koji se sastoje od različitih ćelija, sekretuju različite adipokine i imaju različite metaboličke mogućnosti: subkutano i visceralno masno tkivo (115,121).

Visceralna (centralna, abdominalna) gojaznost se karakteriše povećanjem masnog tkiva koji okružuje organe u trbušnoj duplji, a povezana je sa stanjima kao što su: poremećaj metabolizma glukoze i lipida, insulinska rezistencija (122–125), povećana predispozicija za karcinom debelog creva (126), dojke (127) i prostate (128). Visceralnu gojaznost prati produženo bolničko lečenje, česta pojava infekcija i neinfektivnih komplikacija, kao i povećan mortalitet u bolnici (129). Visceralna gojaznost je i nezavisna komponenta MetS. Visceralno masno tkivo oslobađa različite bioaktivne molekule i hormone kao što su: adiponektin, leptin, TNF- α , rezistin i IL-6 (Tabela 5) (115).

Tabela 5. Citokini i njihovi štetni uticaji (115)

adipokin	efekti
TNF- α	- remodelovanje masnog tkiva - insulinska rezistencija - povišen nivo kod kardiovaskularnih bolesti - smanjena insulinska signalizacija - leptin
IL-6	stimulacija lipolize i oslobađanje C reaktivnog proteina
monocitni protein hemotakse 1 (engl. monocyte chemotactic protein-1 - MCP-1)	hemotaksa i održavanje zapaljenja
inhibitor aktivatora plazminogena 1 (engl. plasminogen activator inhibitor - PAI-1)	hipofibrinoliza i promocija protrombotskog stanja
angiotenzinogen	arterijska hipertenzija
retinal vezujući protein 4 (engl. retinal binding protein-4 - RBP-4)	insulinska rezistencija
leptin	pojačana angiogeneza i ćelijska proliferacija
vizfatin	- hemotaksa - proinflamatorni citokini
rezistin	- insulinska rezistencija na nivou jetre - hiperglikemija - prekomerna ekspresija adhezionih molekula i proinflamatornih citokina

Adiponektin je od naročito značaja zbog svojeg antiangiogenog dejstva. Cirkulišući adiponektin obrnuto korelira sa količinom visceralnog masnog tkiva, a snižene koncentracije adiponektina viđaju se kod tipa 2 šećerne bolesti, hiperglikemije, arterijske hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti i određenih maligniteta (130).

Kod gojaznih osoba postoji hronično zapaljensko stanje niskog stepena posredovano citokinima i bioaktivnim molekulima (131). Kod prekomernog masnog tkiva pojačana je lipoliza, što vodi ka oslobađanju veće količine slobodnih masnih kiselina u sistem portne vene i povećanog stvaranja glukoze, triglicerida i VLDL (engl. very low density lipoprotein).

Dislipidemiju kod gojaznosti čini i smanjenje HDL holesterola i povećanje LDL holesterola (73,132).

Slobodne masne kiseline smanjuju osetljivost mišića na insulin čime je inhibisano preuzimanje glukoze, a posledična hiperglikemija i višak slobodnih masnih kiselina dovode do povećane sekrecije insulina u pankreasu. Hiperinsulinemija može povećati krvni pritisak povećanjem reapsorpcije natrijuma i aktivacijom simpatikusa (115).

Osim viška slobodnih masnih kiselina, insulinskoj rezistenciji doprinosi i proinflamatorno stanje koje prati gojaznost jer povećana sekrecija TNF- α i IL-6 od strane adipocita i makrofaga pogoršava insulinsku rezistenciju i pojačavaju lipolizu. IL-6 i drugi citokini stimulišu glukoneogenezu u jetri i stvaranje VLDL i pogoršavaju insulinsku rezistenciju u mišićima (133). Protrombotsko stanje nastaje i zbog povećanog stvaranja fibrinogena, CRP-a i PAI-1. Smatra se da svaki činilac MetS povećava rizik od nastanka hroničnih stanja (kao što su maligne bolesti) ili utiče na goru prognozu ovih stanja, time što utiču na angiogenezu, insulinsku rezistenciju, stvaranje adipokina i oksidativni stres (115).

Gojaznost spada među najbrže rastuće zdravstvene probleme globalno i procena Svetske zdravstvene organizacije (SZO) je da preko 1,4 milijarde ljudi ima prekomernu telesnu masu ili je gojazno (134). Ovaj broj prati i povećana prevalencija komplikacija kao što su insulinska rezistencija, tip 2 šećerne bolesti, nealkoholna masna bolest jetre, arterijska hipertenzija, koronarna bolest srca i maligniteti (135). Smatra se da će broj obolelih od tipa 2 šećerne bolesti porasti na 366 miliona do 2030. godine, što je dvostruko više nego 2000. godine kada je bilo 171 milion obolelih (136).

Osim što se visceralno masno tkivo uvećava tokom gojaznosti, ono se izrazito i menja. Sami adipociti se menjaju, kao i njihova potpora, što uz infiltraciju imunim ćelijama, dovodi do morfoloških i zapaljenskih promena u visceralnom masnom tkivu (135).

Remodelovanje visceralnog masnog tkiva u gojaznosti

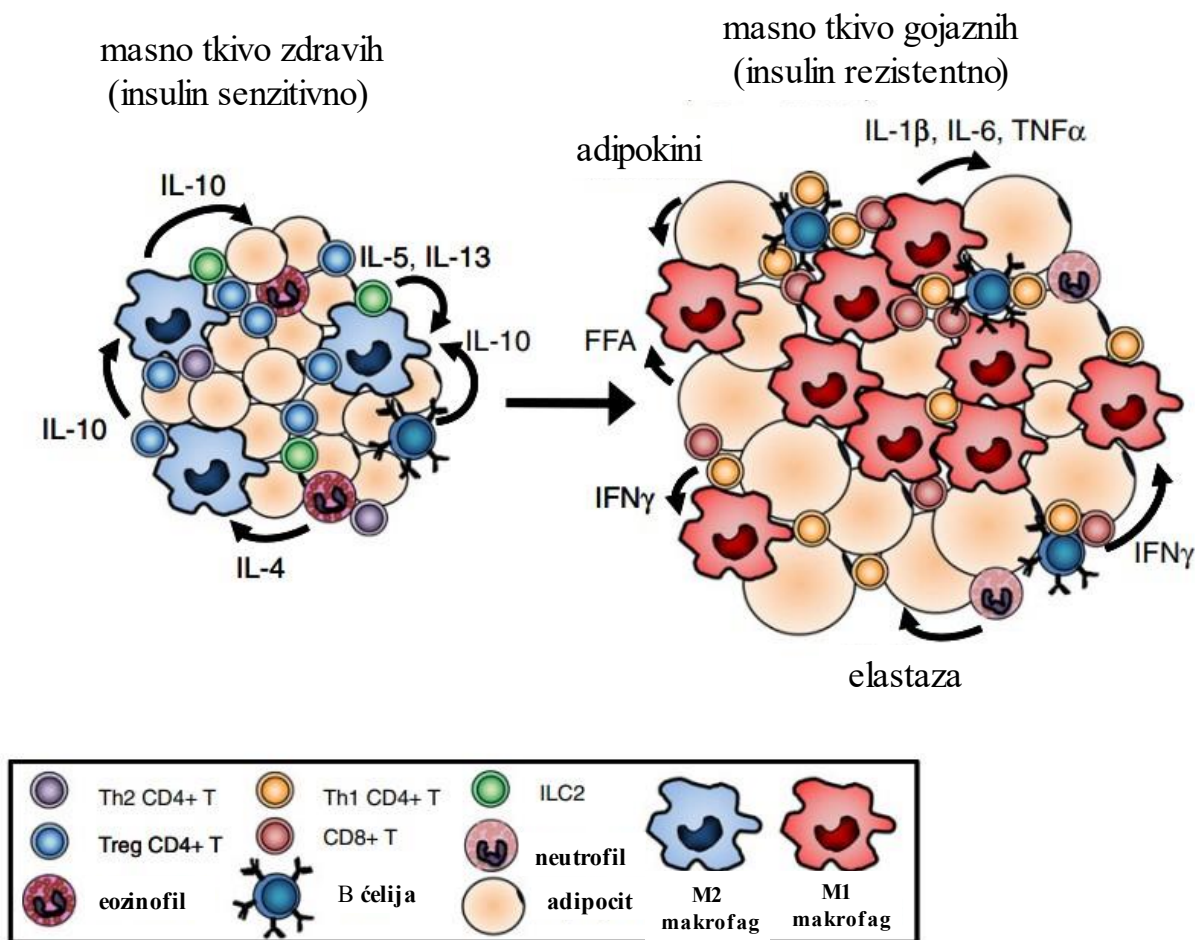
Visceralno masno tkivo okružuje i povezuje organe u trbuhu i medijastinumu (137). Sačinjeno je od unilokularnih adipocita, koji su međusobno čvrsto pribijeni i okruženi rastresitim vezivnim tkivom sa gustom kapilarnom mrežom. Deo visceralnog masnog tkiva bez adipocita predstavlja stromalni vaskularni deo i čine ga vanćelijski matriks, multipotentne matične ćelije, preadipociti, fibroblasti, endotelne i imunološke ćelije. Radi očuvanja građe i funkcije visceralnog masnog tkiva, proteini, proteoglikani i metaloproteinaze matriksa učvršćuju adipocite (138,139).

Tokom gojaznosti, povećano skladištenje i smanjeno uklanjanje triglicerida (lipolizom i oksidacijom) dovodi do hipertrofije ili uvećanja adipocita, a ovo uvećanje je povezano sa povećanom sekrecijom proinflammatoryh citokina i povećanog rizika od insulinske rezistencije (140). Visceralno masno tkivo kod gojaznih, u poređenju sa onim kod zdravih, karakteriše izraženija fibroza i ekspresija faktora vanćelijskog matriksa: kolagena tip VI, trombospondina, faktora rasta vezivnog tkiva, metaloproteinaza matriksa i osteopontina (138,141,142). Ove promene dovode do važnih uticaja na masno tkivo i homeostazu glukoze, pa tako npr. ekspresija kolagena tip VI u masnom tkivu utiče na metabolički rizik (139).

Kod gojaznih se može iscrpiti mogućnost adipocita da hipertrofišu, što dovodi do taloženja ektopične masti u drugim organima, kao što su mišići i jetra (143). Na mnoge od promena u remodelovanju visceralnog masnog tkiva može uticati lokalno zapaljenje, s obzirom da proinflammatory faktori (kao što su PAI-1 i MCP-1) oslobođeni u visceralnom masnom tkivu mogu izazvati fibrozu (144). Remodelovanje visceralnog masnog tkiva kod gojaznih prati i neoangiogeneza, koju regulišu aktivisani adipociti (145,146). Novonastali krvni sudovi snabdevaju hipertrofisane adipocite hranljivim materijama, kiseonikom, matičnim ćelijama, hormonima i imunološkim ćelijama (146).

Zapaljenski infiltrat u visceralnom masnom tkivu gojaznih

Kod gojaznosti dolazi do složenog međusobnog dejstva različitih molekula i ćelija u visceralnom masnom tkivu, uključujući makrofage, mast ćelije, neutrofile, CD4⁺ Th1, Th17, CD8⁺ T ćelije, B ćelije, regulatorne T ćelije (Treg), eozinofile i urođene limfoidne ćelije tip 2 (engl. innate lymphoid cells type 2 - ILC-2) (Slika 7) (135).



Slika 7. Zapaljenjski proces u masnom tkivu kod zdravih i u gojaznosti. Kod zdravih osoba, Treg, regulatorne B ćelije, CD4+ Th2 ćelije, eozinofili i ILC-2 sekretuju IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13, koji promovišu M2 antiinflamatorni fenotip makrofaga. Kod gojaznih, predominantne ćelije su CD8+ i CD4+ Th1 T ćelije i sekretuju interferon gama (IFN γ), čime se favorizuje M1 fenotip makrofaga i stvaranje proinflamatornih citokina, kao što su IL-1 β , IL-6 i TNF- α (135). FFA, slobodne masne kiseline (engl. free fatty acids).

1.10. Uticaj hormona i proinflamatornih citokina na nastanak maligniteta

U MetS postoji prekomerna nadraženost insulinskog receptora (IR) i receptora za IGF-1 (IGF1R) (115). Ovi receptori sadrže dva alfa domena koji služe za interakciju liganda i dva beta domena koji poseduju aktivnost tirozin kinaze. Razlikuju se dva podtipa IR: IR-A koji služi za prenos signala unutar ćelije i mitogeni odgovor i IR-B koji služi za metabolički odgovor na insulin, a ovi odgovori su važni u kancerogenezi. Skoro sve ćelije ispoljavaju IGF1R, koji ima istu sličnu strukturu kao IR, čime je omogućeno spajanje dela IGF1R sa delom

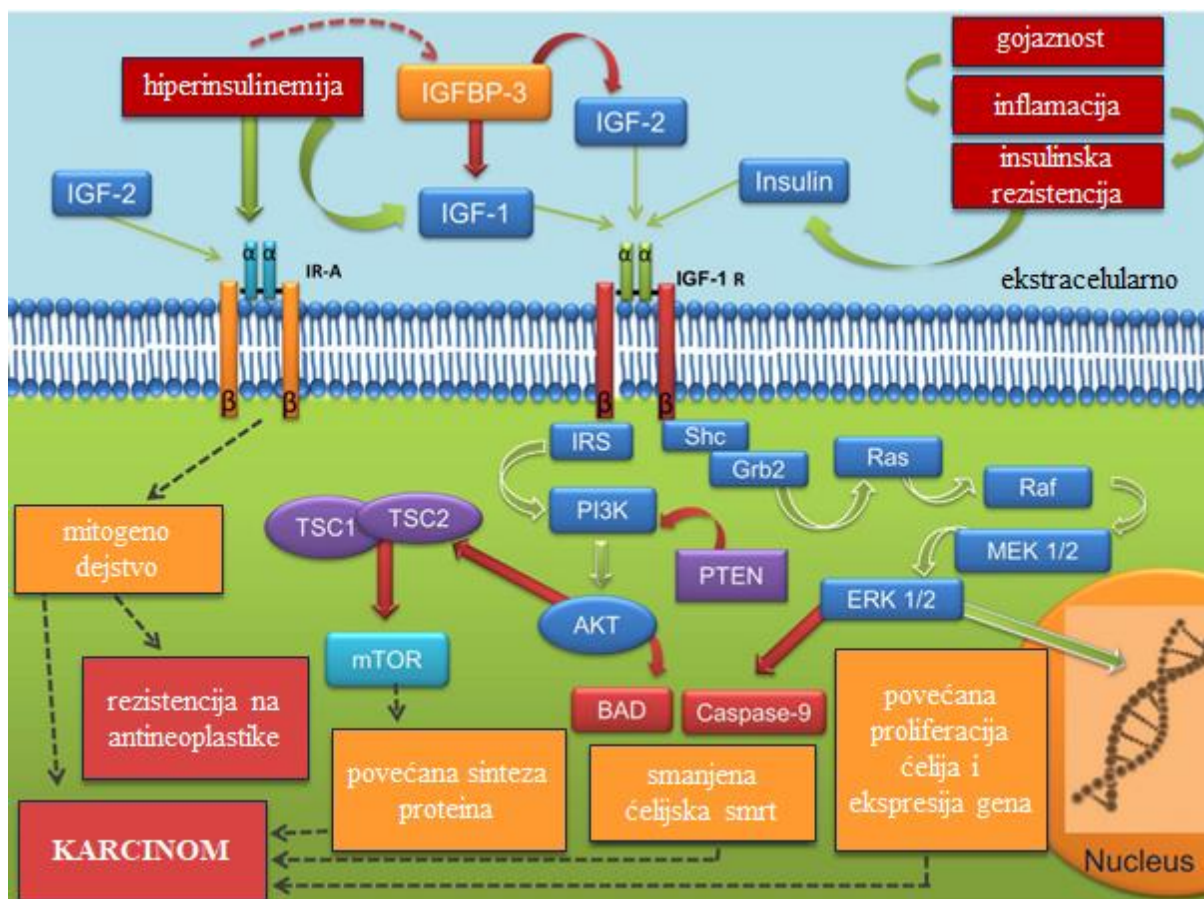
IR i stvaranje heterodimera (IGF-1/IR-A), koji regulišu proliferaciju i preživljavanje ćelija (147).

IGF-1 se oslobađa u jetri i reguliše hormon rasta, koji promoviše proliferaciju i diferencijaciju ćelija i stvaranje proteina. Pokazano je da hiperinsulinemija dovodi do povećanog stvaranja IGF-1 (148). IGF-2 delovanjem na IR-A, IGF1R i hibridne receptore, dovodi do prenosa mitogenih signala i deobe ćelija (149). IGF-1 i IGF-2 su u cirkulaciji vezani za IGF vezujuće proteine (147,149).

Predominantni tip vezujućeg proteina za IGF u serumu je IGFBP3 (engl. IGF binding protein 3), kojeg stimuliše hormon rasta, a inhibiše insulin, tako da je kod hiperinsulinemije smanjen nivo IGFBP, a povećan nivo slobodnog IGF, čime je omogućena prekomerna stimulacija njegovih receptora (150,151). Osim toga, IGFBP-3 inhibiše rast, a promoviše apoptozu ćelija (147).

Vezivanje IGF-1, IGF-2 i insulina za IR-A, IGF1R ili IR/IGF1R hibridni receptor dovodi do autofosforilacije domena beta tirozin kinaze i zatim do interakcije sa IRS (148). Ova interakcija aktivira PI3K, što dalje vodi ka aktivaciji AKT, inhibiciji BAD (engl. Bcl-2 associated death promoter) i do smanjene apoptoze. AKT inhibiše kompleks tuberozne skleroze 1/2 (engl. tuberous sclerosis complex - TSC) i stimuliše sintezu proteina unutar ćelije preko mTOR (149). Homolog fosfataze i tenzina (engl. phosphatase and tensin homolog - PTEN) antagonizuje PI3K, a mutacija ovog tumor supresorskog gena uzrokuje rast ćelija i smanjenu apoptozu ćelija, što se viđa kod nekoliko maligniteta (147,149). Preterana stimulacija PI3K/AKT puta ili smanjena aktivnost PTEN može dovesti do nastanka karcinoma (149). Takođe, aktivacija receptora može dovesti do stimulacije MAPK puta, što dovodi do ekspresije gena i proliferacije ćelija, kao i do aktivacije kaspaze 9, što smanjuje smrt ćelija (152).

Na Slici 8 su prikazani potencijalni putevi kojima MetS povećava rizik od nastanka maligniteta. Uproščeno, hiperinsulinemija i povećan nivo slobodnog IGF-1 i IGF-2 dovode do prekomerne stimulacije IGF-1R i hibridnog receptora IGFR-1/IR-A što dalje smanjuje programiranu ćelijsku smrt, podstiče proliferaciju ćelija i povećava sintezu proteina (115).



Slika 8. Shematski prikaz puteva preko kojih MetS promoviše karcinogenezu (115). *ERK*, kinaza regulisana ekstracelularnim signalom (engl. extracellular signal-related kinase).

Drugi hormoni i proinflamatorni citokini

Različiti hormoni i faktori koji su povišeni u MetS mogu uticati na razvoj maligniteta (115). Neki od njih prikazani su na Slici 9.

Leptin

Leptin stvaraju predominantno beli adipociti, odgovoran je za osećaj sitosti i njegov nivo je povišen kod gojaznosti. Osim toga, leptin se dovodi u vezu i sa zapaljenskim odgovorom, insulinskom signalizacijom i sa nastankom maligniteta (153–155). Zbog leptinske rezistencije prisutne u stanju prekomerne uhranjenosti kompromitovani su važni događaji pokrenuti od strane leptina, kao što su povećan odgovor jetre na insulin i odbrana od lipotoksičnosti. Leptin aktivira HIF-1 α (engl. hypoxia inducible factor 1-alpha) i NF- κ B, čime promoviše sekreciju VEGF, što vodi do povećane angiogeneze, koja je bitna za progresiju maligniteta (131,149). Leptin utiče i na AKT i mTOR puteve, čime stimuliše proliferaciju ćelija (156).

Adiponektin

Adiponektin je najobilniji protein koji stvaraju adipociti. Suprotstavlja se rezistenciji na insulin i time ostvaruje svoje antiinflamatorno i antiproliferativno dejstvo (157–160). Adiponektin štiti od nastanka maligniteta time što sprečava hroničnu hiperinsulinemiju i povišen IGF-1, čime sprečava inhibiciju programirane ćelijske smrti, proliferaciju ćelija i povećano oslobađanje VEGF. Osim toga, adiponektin aktivira kaspaze, čime dovodi do programirane smrti endotelnih ćelija (149,153). Adiponektin svoja dejstva ostvaruje preko NF- κ B, MAPK i PPAR- α (115).

Interleukin-6

IL-6 učestvuje u imunološkim procesima i zapaljenskom odgovoru, a njegov nivo raste u insulinskoj rezistenciji i kod prekomerne telesne mase. IL-6 stimuliše angiogenezu i rast ćelija, a inhibiše programiranu smrt ćelija, zbog čega je važan za nastanak maligne bolesti (131,149,153). CRP i IL-6 povezuju MetS sa nastankom maligniteta (115).

Faktor nekroze tumora alfa

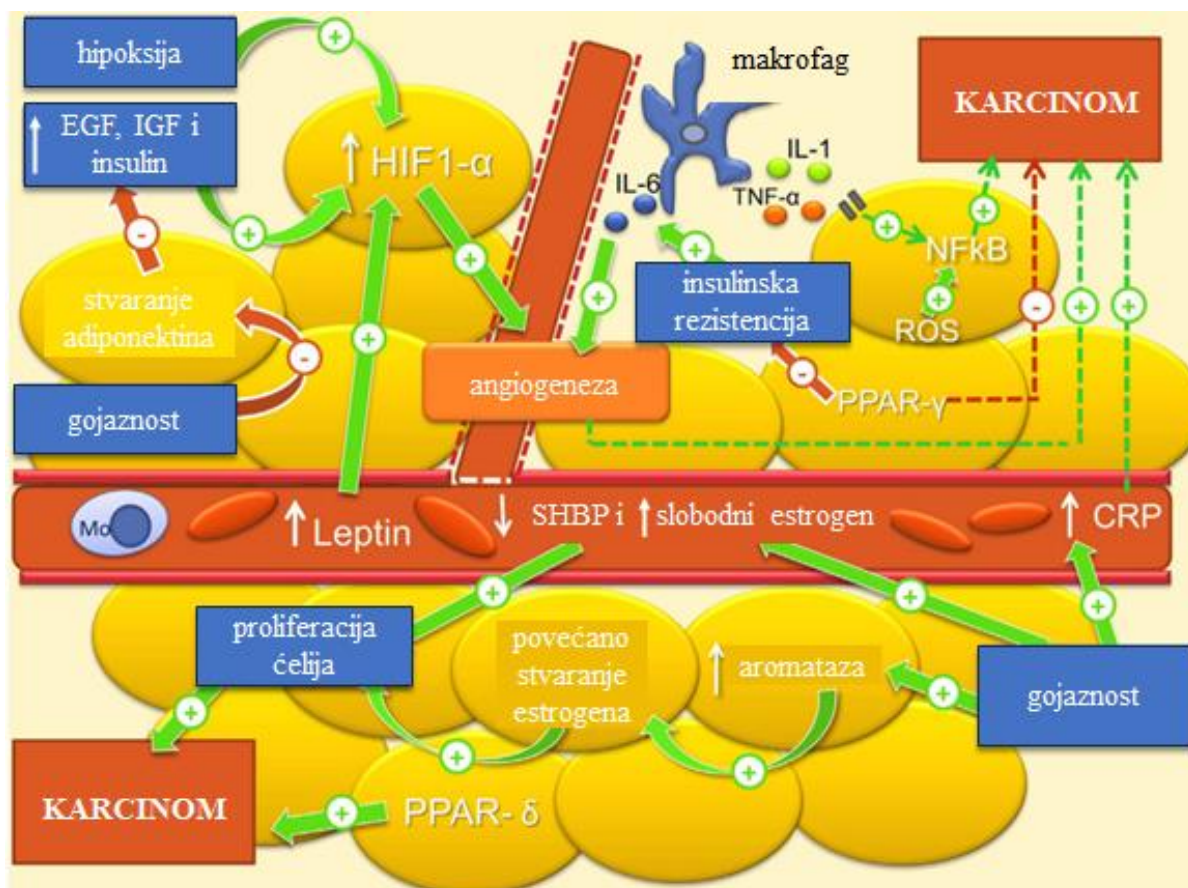
TNF- α je snažan proinflamatorni citokin i nivo mu raste kod prekomerne uhranjenosti (131,149). TNF- α svoje kancerogeno dejstvo ostvaruje preko NF- κ B, koji je važan za preživljavanje ćelija (153). NF- κ B aktiviraju proinflamatorni citokini, reaktivne kiseonične vrste (engl. reactive oxygen species - ROS), virusi, bakterije i jonizujuće zračenje (131,149). Prekomerna ispoljenost NF- κ B aktivira proliferaciju ćelija, inhibiše programiranu smrt ćelija, dovodi do invazije tkiva, angiogeneze i metastaza (149,161). NF- κ B indukuje oslobađanje azot oksida što uzrokuje oštećenje DNK (153). Put NF- κ B se ukršta sa HIF-1 α , koji je važan faktor za preživljavanje ćelija, za stvaranje energije i za angiogenezu, a aktiviraju ga epidermalni faktor rasta (engl. epidermal growth factor - EGF), IGF i insulin (115).

PPAR

PPAR je grupa hormonskih nuklearnih receptora. PPAR- α učestvuje u oksidaciji slobodnih masnih kiselina. PPAR- β/δ deluje slično kao PPAR- α plus indukuje diferencijaciju keratinocita i ima prokancerogenu ulogu. PPAR- γ utiče povoljno na insulinsku rezistenciju, promoviše diferencijaciju masnog tkiva i ima antineoplastično dejstvo (149,162).

Estrogen

Pojačano stvaranje estrogena u gojaznosti nastaje zbog prekomerne ekspresije aromataza, a nivo slobodnog estrogena raste i zbog hiperinsulinemije i povećanog IGF-1, što smanjuje nivo proteina koji vezuju polne hormone (engl. sex hormone binding protein - SHBP). Estrogen je dobro poznat promotor karcinoma, deluje preko IGF1R i estrogenog receptora i dovodi do aktiviranja MAPK puta (115,149).



Slika 9. Hormoni i proinflamatorni citokini koji povezuju MetS sa nastankom karcinoma (115).

1.11. Merenje količine visceralne masti

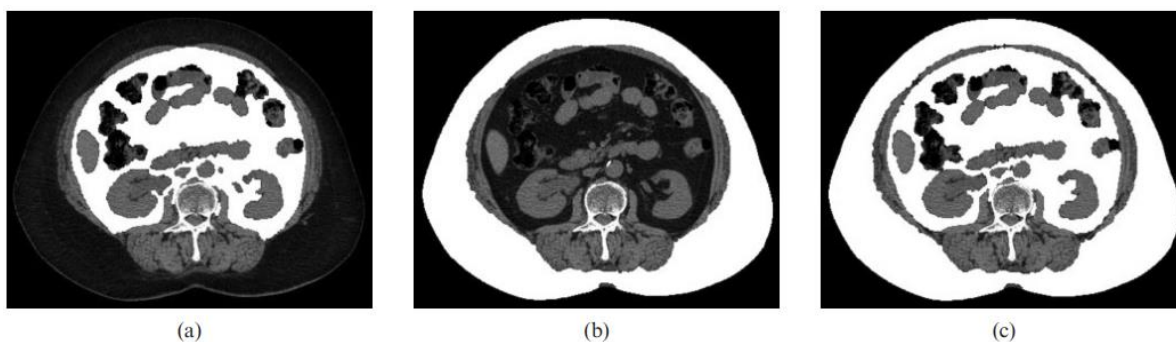
S obzirom na značaj visceralne gojaznosti, jasno je da postoji potreba za preciznim i klinički praktičnim merama za merenje visceralnog masnog tkiva, kao i za razvoj numeričkih kriterijuma koji bi definisali visceralnu gojaznost u odnosu na metaboličke i druge poremećaje. Međutim, ovi kriterijumi još uvek nisu jasno definisani ni u jednom dijagnostičkom modalitetu.

Najpraktičnije tehnike za procenu visceralnog masnog tkiva su one koje se mogu brzo uraditi, koje odmah pružaju rezultate i koje se mogu vršiti bez prethodne komplikovane obuke (121).

Kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonancija (MR)

CT i MR predstavljaju zlatni standard u kvantitativnoj proceni visceralnog masnog tkiva, međutim obe metode su skupe, mogu kod određenih osoba biti kontraindikovane, a uz to CT pregled nosi rizik od zračenja, a MR aparat nije široko dostupan (163).

CT je direktna metoda prikaza visceralne masti (Slika 10) u visokoj rezoluciji. Masno tkivo se odlikuje određenim spektrom Hounsfield jedinica: od -250 do -30 (164). Zapremina masnog tkiva se može izraziti u kubnim centimetrima. Regije od interesa se mogu meriti u jednom ili više preseka na prethodno definisanim obeležjima (165,166). Kobayashi i saradnici su pokazali da prikaz visceralne masti u jednom preseku veoma dobro korelira sa volumetrijskom rekonstrukcijom na umbilikalnom nivou kod osoba oba pola (166). Prednost slikanja u jednom preseku u poređenju sa volumetrijskim je niža cena i manje zračenje, a mana je potencijalna manja preciznost. Zbog stalnog pomeranja mekih tkiva, mogući problem tokom analize u jednom preseku jeste pouzdanost u merenju visceralnog masnog tkiva (121).



Slika 10. Aksijalni CT snimci abdomena na nivou trećeg lumbalnog pršljenja. a) visceralno masno tkivo; b) potkožno masno tkivo; c) ukupno masno tkivo (121).

MR je korisna metoda za procenu visceralne masti i preferira se snimanje u više preseka radi merenja zapremine (163). Ograničenja kod snimanja u jednom preseku su ista kao kod CT snimanja (167).

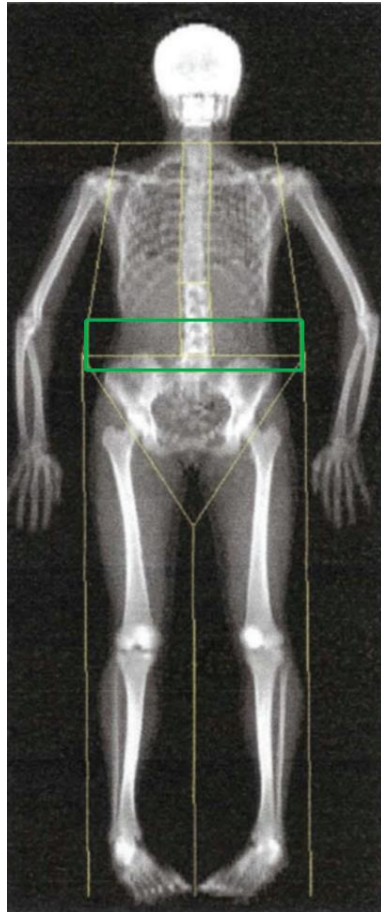
Još jedno ograničenje i za CT i za MR pregled jeste nemogućnost snimanja ekstremno gojaznih osoba zbog ograničenja aparata (121).

Dvostruko-energetska apsorpciometrija X zraka i pletizmografija istiskivanjem vazduha

DXA (engl. dual energy X-ray absorptiometry) snimanje i pletizmografija istiskivanjem vazduha su precizne metode, brzo se izvode i sve se više koriste, iako nisu široko dostupne. Pletizmografijom istiskivanjem vazduha se procenjuje zapremina i gustina. DXA razlikuje masno, mršavo i koštano tkivo. Ovim metodama se može precizno izmeriti količina masnog tkiva, ali samo indirektno mere visceralnu gojaznost i njihova upotreba u kvantifikovanju visceralnog masnog tkiva je ograničena (121).

DXA precizno meri ukupno masno tkivo u telu i ima mogućnost analize različitih regija, ali još uvek nema mogućnost za precizno razlikovanje visceralne masti (121,168,169). U određenim studijama je viđena značajna korelacija između količine visceralnog masnog tkiva i procenta trunkalne masti merene DXA metodom (170,171). Delovi tela od interesa tokom DXA analize nalaze se unutar prozora koji se prostire 5 ili 10 cm iznad ilijačnog grebena i bočno do ivica mekih tkiva abdomena, što odgovara prostoru od trećeg do petog lumbalnog pršljena (Slika 11), a što se koristi i tokom CT procene visceralnog masnog tkiva (121).

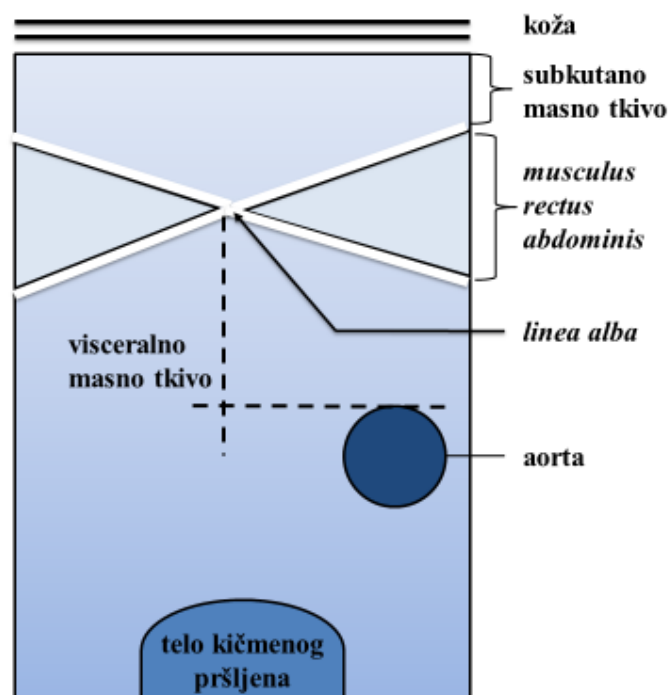
Pomoću DXA programa se analizira sastav svakog pojedinačnog piksela. Najmanju gustinu ima masno tkivo, a najveću kost, tako da se pikseli koji sadrže i masno i koštano tkivo mogu pogrešno označiti kao mršavo tkivo i time uticati na procenu trunkalne masti kod gojaznih, što dovodi u pitanje preciznost DXA metode u kvantifikovanju masnog tkiva u abdomenu gojaznih osoba (172). U poređenju sa CT i MR pregledom, DXA je jeftinija, malo zrači, ali je manje precizna u proceni visceralne masti, mada je svakako preciznija od antropometrijskih merenja i bioelektrične impedancije (engl. bioelectrical impedance analysis - BIA) (121).



Slika 11. DXA celog tela. Zeleno polje predstavlja regiju od interesa za kvantifikovanje visceralne masti i odgovara nivou od L3-L5 kičmenog pršljena (121).

Ultrasonografija

Ultrasonografija (USG) je dobra metoda za merenje potkožnog i visceralnog masnog tkiva i veoma brzo izvodljiva. U nekoliko studija je zapažena dobra korelacija između količine visceralne masti merene ultrazvučno i merene CT-om (173–175). Ultrazvukom se može proceniti odnos debljine preperitonealne masti (koja se nalazi između prednje strane jetre i srednje linije trbuha) i potkožne masti trbuha. Ovaj odnos korelira sa odnosom visceralna mast/subkutana mast merenim CT-om (174,176). Ultrazvučno merenje visceralne debljine od zadnje ivice trbušnih mišića do aorte (Slika 12), lumbalne kičme ili mišića psoasa dobro korelira sa CT izmerenom visceralnom masti (175,177). USG je bezbedna, dostupna i korisna metoda u proceni debljine masnog tkiva u trbuhu, ali je subjektivna, zbog čega je pouzdanost ograničena, ali ako se poštuju protokoli, USG može pružiti korisnu procenu visceralnog masnog tkiva (121).



Slika 12. Ultrasonografsko merenje debljine visceralnog masnog tkiva (engl. visceral fat thickness - VFT). Granice su unutrašnja fascija mišića *rectus abdominis* i prednji zid aorte (178).

Bioelektrična impedancija

BIA je dostupna i bezbedna metoda za merenje telesnog sastava kojom se izbegava zračenje, ali još uvek nedovoljno precizna u proceni visceralnog masnog tkiva (121,168,179). Metoda se zasniva na razlici u otporu prilikom provođenja struje kroz masne i mršave delove tela (121). Na merenje količine mršavog tkiva utiče stanje hidriranosti osobe, što je čest problem u kliničkoj praksi, a ukoliko je ovo merenje pogrešno, uticaće i na merenje masnog tkiva (168,179,180). Upravo ova ograničenja su verovatno objašnjenje za nesklad u merenju između BIA i DXA (168).

Antropometrijska merenja

Antropometrijska merenja (obim struka, WHR, BMI) su lako izvodljiva i dostupna, ali su neprecizna u proceni visceralnog masnog tkiva (121).

BMI je najčešće korišćeno sredstvo u proceni gojaznosti (181). Prema SZO, prekomerna telesna masa se definiše kao $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, a gojaznost kao $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$

(182). Vrednosti VFA (engl. visceral fat area) merene CT pregledom dobro koreliraju sa normalnim BMI (18,5-24,9 kg/m²) (181). Merenjem BMI se ne može razlikovati mršava konstitucija od gojazne, a što je još važnije - ne može se razlikovati potkožno od visceralnog masnog tkiva (121).

Obim struka i WHR su dodatne mere koje se koriste za procenu raspodele masnog tkiva u kliničkoj praksi jer se smatra da obim struka predstavlja oba odeljka masnog tkiva, a obim kuka samo potkožno masno tkivo (121). Ashwell i saradnici su otkrili da WHR korelira sa odnosom VFA/površina potkožnog masnog tkiva merenim CT pregledom, ali odnos ovih površina ne korelira sa stepenom opšte gojaznosti (183). U populaciji sa visokom incidencijom MetS, obim struka se pokazao kao najpouzdaniji pokazatelj visceralne gojaznosti (184).

Odeljak koji predstavlja visceralno masno tkivo se kod odraslih osoba povećava starenjem, dok odeljak potkožnog masnog tkiva raste povećanjem stepena gojaznosti, ali ne i starenjem (185). Muškarci imaju značajno veći procenat visceralnog masnog tkiva nego žene (184). BMI i obim struka slično koreliraju sa ukupnim, visceralnim i potkožnim masnim tkivom u svim uzrastima (185).

Kvist i saradnici su pronašli da je BMI najbolji prediktor ukupne količine masnog tkiva (181). Kullberg i saradnici su pronašli vezu između obima struka i količine visceralnog masnog tkiva merene MR pregledom, ali je izazov jer se obim struka meri u stajanju ispitanika, a MR pregled u supinaciji (186). Iako su antropometrijska merenja jednostavne i brze metode, nisu precizne u predikciji količine visceralnog masnog tkiva (181,183,185).

Antropometrijska merenja i BIA su korisne u inicijalnoj dijagnostici visceralne gojaznosti u epidemiološkim studijama, ali imaju ograničen potencijal u preciznoj proceni visceralnog masnog tkiva u kliničkim uslovima (121).

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi istraživanja

1. Utvrditi razliku između količine visceralnog masnog tkiva kod pacijenata sa i bez CRA.
2. Utvrditi koja metoda za procenu količine visceralnog masnog tkiva (antropometrijska merenja, BIA ili USG) bolje korelira sa postojanjem CRA.
3. Utvrditi razliku između nivoa serumskog adiponektina i prisustva MetS kod pacijenata sa i bez CRA.
4. Utvrditi da li postoji povezanost između veličine, broja, lokalizacije i patohistoloških karakteristika CRA i MetS i količine visceralnog masnog tkiva.

2.2. Hipoteze istraživanja

Na osnovu dostupne literature iz oblasti istraživanja, postavljene su sledeće hipoteze:

1. Pacijenti sa CRA imaju veću količinu visceralnog masnog tkiva u odnosu na kontrolnu grupu.
2. Ultrazvučna procena visceralnog masnog tkiva bolje korelira sa postojanjem CRA u odnosu na antropometrijska merenja i BIA.
3. Pacijenti sa CRA imaju niži nivo adiponektina u serumu i veću učestalost MetS u odnosu na ispitanike kontrolne grupe.
4. Postojanje MetS i povećana količina visceralnog masnog tkiva pozitivno koreliraju sa dimenzijama, brojem, raspodelom u više segmenata debelog creva i nepovoljnijim patohistološkim karakteristikama CRA.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Mesto i vreme istraživanja

Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka. Na informativni razgovor su pozvane osobe kojima je u periodu od januara 2022. godine do januara 2023. godine u Endoskopskom kabinetu Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Vojvodine urađena totalna kolonoskopija.

3.2. Ispitivana i kontrolna grupa

Ispitivanu grupu činilo je 60 pacijenata, starosti od 40 do 75 godina, sa urađenom totalnom kolonoskopijom, kod kojih su endoskopski i histološki utvrđeni CRA. Kontrolnu grupu činilo je 60 pacijenata, starosti od 40 do 75 godina sa urednim nalazom totalne kolonoskopije.

U istraživanje su uključene samo osobe koje su nakon informativnog razgovora svojevolejno potpisale Informisani pristanak za učestvovanje u istraživanju. U istraživanje nisu bili uključeni:

- pacijenti sa slabo pročišćenim debelim crevom,
- pacijenti kojima je postavljena dijagnoza CRC,
- pacijenti sa zapaljenskim bolestima creva,
- pacijenti sa resekcijom debelog creva,
- pacijenti koji su na terapiji insulinom,
- pacijenti sa hiperplastičnim polipima,
- pacijenti koji nisu potpisali Informisani pristanak,
- trudnice.

3.3. Kolonoskopija i patohistološki nalaz

Kolonoskopije su izvodili gastroenterohepatolozi i medicinske sestre/tehničari sa bogatim iskustvom u endoskopiji. Pregledi su rađeni kolonoskopom Olympus CF-HQ1100DL povezanim sa sistemom Olympus EVIS X1 CV-1500. Iz medicinske dokumentacije su

prikupljeni podaci koji se rutinski dokumentuju tokom kolonoskopije i podaci iz patohistološkog nalaza:

- veličina polipa: na osnovu promera otvorenih biopsijskih forcepsa od 5 ili 7 milimetara, definisana je veličina polipa: ≤ 5 mm, 6-9 mm, ≥ 10 mm;
- morfologija polipa: sesilni, pedunkularni, u ravni;
- broj polipa: 1, 2, ≥ 3 ;
- raspored polipa: cekum, ascendens i transverzum su označeni kao proksimalni kolon, a lijenalna fleksura, descendens, sigma i rektum kao distalni kolon.

Adenomi su označeni kao uznapredovali ako su veličine ≥ 10 mm i/ili sa visokostepenom displazijom i/ili ako sadrže viloznu komponentu (187).

3.4. Upitnik

Svakom ispitaniku ispitivane i kontrolne gripe uzeti su anamnestički podaci u formi unapred kreiranog Upitnika. Ispitanici su intervjuisani i postavljena su im pitanja o:

- starosti i polu;
- pušenju cigareta: ispitanici su na osnovu pitanja o konzumaciji 100 cigareta tokom života i aktuelnom statusu pušenja razvrstani u sledeće grupe: nepušači, bivši pušači, pušači (188,189);
- konzumaciji alkoholnih pića: više od dva standardna alkoholna pića dnevno okarakterisano je kao značajno, a jedno standardno alkoholno piće definisano je kao jedna čaša od 330 ml piva jačine 5% ili 40 ml alkoholnog pića jačine 40% ili 140 ml vina jačine 12% (188,190,191);
- porodičnoj anamnezi: prisustvo CRC u prvoj srodničkoj liniji;
- korišćenju ASA i NSAIL: svakodnevno korišćenje leka u proteklih godinu dana okarakterisano je kao značajno (32);
- fizičkoj aktivnosti: u grupu fizički aktivnih pripali su ispitanici koji se duže od 150 minuta nedeljno bave fizičkom aktivnošću umerenog intenziteta ili se duže od 75 minuta nedeljno bave intenzivnom fizičkom aktivnošću (192);
- povišenom krvnom pritisku, šećernoj bolesti, sniženom HDL holesterolu, povišenim trigliceridima;
- lekovima koje koriste.

3.5. Laboratorijska ispitivanja

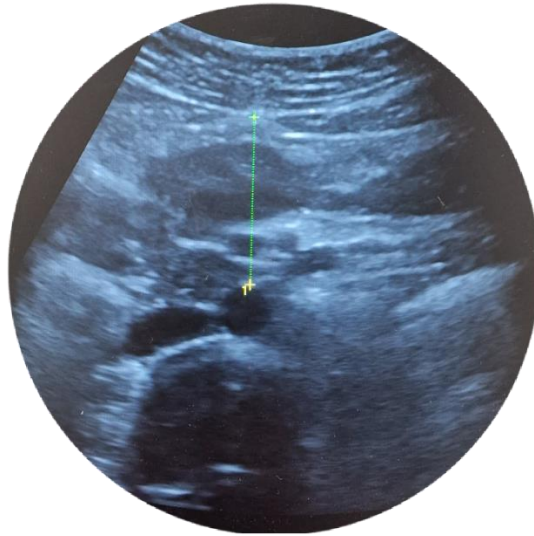
Svim ispitanicima je u jutarnjim časovima (8-9 časova) uzorkovana venska krv nakon dvanaestočasovnog gladovanja. Ispitani su sledeći parametri: koncentracija glukoze, triglicerida, HDL-holesterola i adiponektina. Uzorci za određivanje adiponektina su čuvani na temperaturi od -80°C. Glukoza u serumu je određivana standardnom enzim-specifičnom GOD-PAP metodom na automatizovanom biohemijskom analizatoru Abbott Alinity c. Trigliceridi su određivani u serumu standardnim enzimskim postupkom uz enzim lipazu. Određivanje holesterola u HDL frakciji vršeno je u serumu direktnom enzimskom metodom za kvantitativno određivanje HDL holesterola. Pomenuti parametri lipidskog statusa su određivani na automatizovanom biohemijskom analizatoru Abbott Alinity c uz korišćenje reagenasa firme Abbott. Adiponektin u serumu (koji je čuvan na temperaturi od -80°C tokom dva meseca) je određivan ELISA (engl. enzyme-linked immunosorbent assay) metodom na analizatoru EUROIMMUN Analyzer I-2P uz korišćenje reagenasa firme EUROIMMUN.

3.6. Antropometrijsko merenje i merenje krvnog pritiska

Ispitanicima (lako odevenim i bez obuće) je izmerena telesna visina u centimetrima (cm) i telesna masa u kilogramima (kg), nakon čega je pomoću formule telesna masa (kg)/telesna visina (m)² dobijena vrednost BMI. Krvni pritisak je meren nakon desetominutnog mirovanja pomoću sfigomanometra i stetoskopa i vrednost je izražena u milimetrima živinog stuba (mmHg). Obim struka i obim kuka mereni su prema preporukama SZO (193) i vrednosti su izražene u cm, a potom je izračunat WHR.

3.7. Ultrasonografija

VFT je merena ultrazvučnim aparatom GE Versana Active i multifrekventnom konveksnom sondom (3,0-5,0 MHz) i iskazana u milimetrima (mm). Merenje je vršeno u dorzalnom dekubitalnom položaju ispitanika nakon dvanaestočasovnog gladovanja. Sonda je postavljena transverzalno na 1 cm od umbilikusa na ksifo-pubičnoj liniji, bez pritiska na trbuh, kako se ne bi umanjila VFT. Za granice visceralne masti određena je *linea alba* i prednji zid aorte pri izdahu ispitanika (Slika 13) (178,194). Ultrazvučne preglede vršio je specijalista interne medicine posebno obučen za merenje VFT.



Slika 13. Ultrazvučni prikaz merenja debljine visceralnog masnog tkiva.

3.8. Bioelektrična impedancija

BIA je rađena na aparatu InBody 770 (Slika 14), a VFA je iskazana u cm^2 .



Slika 14. BIA aparat Inbody 770.

3.9. Dijagnoza metaboličkog sindroma

Dijagnoza MetS postavljena je na osnovu poslednjih kriterijuma sa skupa vodećih asocijacija - ukoliko su ispitanici ispunili najmanje tri kriterijuma od pet navedenih:

- 1) povećan obim struka: muškarci ≥ 94 cm, žene ≥ 80 cm;
- 2) hipertrigliceridemija (ili uzimanje lekova koji smanjuju vrednost triglicerida): $\geq 1,7$ mmol/l;
- 3) hipo HDL holesterolemija (ili uzimanje lekova koji podižu vrednost HDL holesterola): muškarci $< 1,0$ mmol/l, žene $< 1,3$ mmol/l;
- 4) povišen krvni pritisak (ili uzimanje antihipertenziva): sistolni ≥ 130 mmHg i/ili dijastolni ≥ 85 mmHg;
- 5) hiperglikemija našte (ili uzimanje antihiperglikemika): $\geq 5,6$ mmol/l (66).

4. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Unos i analiza prikupljenih podataka u našem istraživanju sprovedeni su u statističkom paketu IBM SPSS 22.0. U cilju opisa uzorka, odnosno zastupljenosti relevantnih pojava ili kategorija, korišćeni su tabelarni i grafički prikazi frekvencija ili procenata. Takođe, opis uzorka obuhvatao je i primenu deskriptivne i komparativne statistike za analizu numeričkih obeležja. Metode deskriptivne statistike korišćene su kako bi se analizirale mere centralne tendencije (aritmetičke sredine), mere varijabiliteta (standardne devijacije) i ekstremne vrednosti (minimum i maksimum). Metode komparativne statistike korišćene su kako bi se analizirale razlike u određenim pojavama ili svojstvima između dve grupe. T test za nezavisne uzorke korišćen je za analizu razlika u numeričkoj varijabli između dva nivoa kategorijalne varijable, dok je Mann-Whitney U test korišćen za ispitivanje razlika među nezavisnim uzorcima u slučajevima kada numerička varijabla nema normalnu raspodelu. Jednosmerna analiza varijanse korišćena je kao parametrijska analiza putem koje su ispitivane razlike u numeričkim varijablama na tri ili više nivoa kategorijalne nezavisne varijable. Hi kvadrat test korišćen je za ispitivanje razlika između distribucija frekvencija dve ili više grupa. U cilju utvrđivanja povezanosti između različitih varijabli od interesa korišćen je Pirsonov koeficijent linearne korelacije (kao parametrijska metoda) i Spirmanov koeficijent rang korelacije (kao neparametrijska metoda). Primenom binarne logističke regresije ispitivana je prediktivna moć različitih varijabli na ispoljavanje kolorektalnih polipa. Kao granične vrednosti za nivo statističke značajnosti u primenjenim testovima uzete su 95% ($p < 0,05$) i 99% ($p < 0,01$).

5. REZULTATI

5.1. Opis uzorka

Ukupan uzorak činilo je 120 ispitanika, od toga 60 ispitanika kod kojih su endoskopski i histološki verifikovani CRA i 60 ispitanika sa urednim kolonoskopskim nalazom, koji su činili kontrolnu grupu. Oba poduzorka su bila relativno ujednačena prema polu ispitanika. U grupi ispitanika sa CRA bilo je 46,7% pacijenata muškog pola, dok je u kontrolnoj grupi bilo 40% pacijenata muškog pola. Nisu dobijene statistički značajne razlike između muškaraca i žena u prisustvu CRA ($\chi^2=0,543$, $df(1)$, $p>0,05$). Starost ispitanika u ukupnom uzorku ($n=120$) se kretala od 41 do 75 godina, dok je prosečna starost iznosila 58,42 godine ($SD=8,78$). Prosečna starost u grupi pacijenata sa CRA iznosila je 60,1 godinu ($SD=7,99$), dok je u kontrolnoj grupi ispitanika sa urednim kolonoskopskim nalazom iznosila 56,75 godina ($SD=9,26$). Dobijena razlika u prosečnoj starosti ispitanika u dve grupe je bila statistički značajna ($t=2,119$, $df(118)$, $p<0,05$). Polna i starosna distribucija uzorka prikazana je u Tabeli 6.

Tabela 6. Polna i starosna distribucija uzorka.

	Pacijenti sa CRA	Pacijenti sa urednim nalazom
Pol [n (%)]		
muški	28 (46,7)	24 (40,0)
ženski	32 (53,3)	36 (60,0)
Starost		
Raspon godina	41-75	41-73
M (SD)	60,10 (7,99)	56,75 (9,26)

U Tabeli 7 dat je prikaz karakteristika polipa u grupi pacijenata sa registrovanim CRA. Kada je u pitanju veličina, kod više od polovine pacijenata (65%) polipi su bili ≥ 10 mm, dok su kod trećine pacijenata (30%) bili veličine od 6 do 9 mm i kod najmanjeg broja pacijenata (5%) bili su ≤ 5 mm. U nešto više od pola slučajeva (55%) polipi su u morfološkom smislu bili pedunkularni, dok su u 45% slučajeva bili sesilni. Broj polipa je kod najvećeg broja pacijenata (73,3%) iznosio jedan, dok je kod četvrtine pacijenata identifikovano dva polipa i kod jednog pacijenta tri ili više. U 76,7% slučajeva polipi su bili lokalizovani u distalnom kolonu, dok su

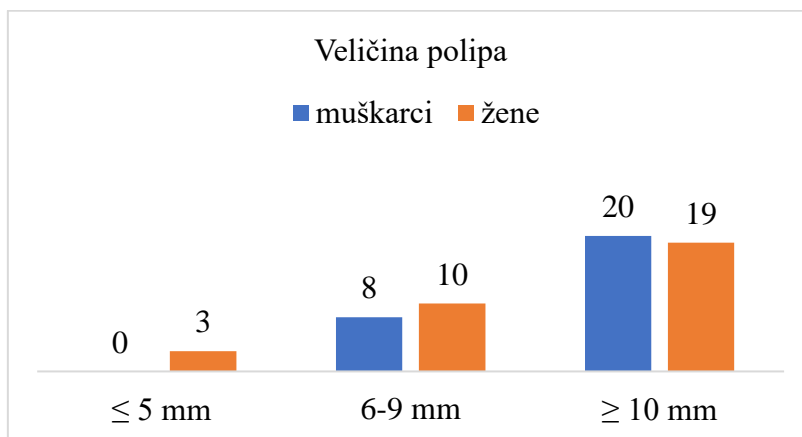
u 15% slučajeva bili lokalizovani u proksimalnom i u pet slučajeva u oba kolona. Uznappedovali polip registrovan je kod 70% pacijenata.

Tabela 7. Karakteristike polipa.

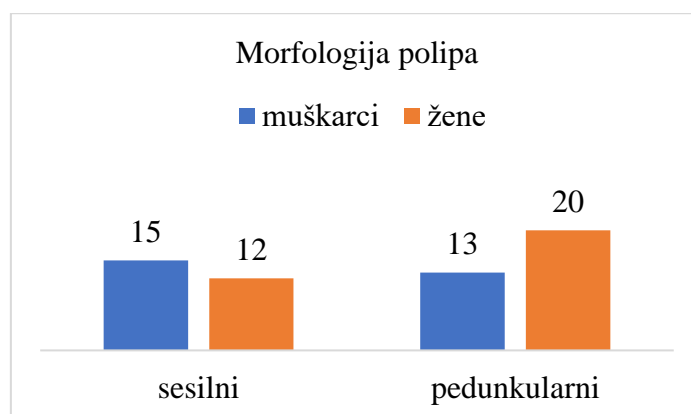
	N (%)
Veličina	
≤ 5 mm	3 (5,0)
6-9 mm	18 (30,0)
≥ 10 mm	39 (65,0)
Morfologija	
Sesilni	27 (45,0)
Pedunkularni	33 (55,0)
Broj	
Jedan	44 (73,3)
Dva	15 (25,0)
Tri i više	1 (1,7)
Lokalizacija	
Proksimalni kolon	9 (15,0)
Distalni kolon	46 (76,7)
Oba	5 (8,3)
Uznappedovali polip	
Da	42 (70,0)
Ne	18 (30,0)

Veličina polipa bila je statistički značajno povezana sa brojem polipa ($r=0,271$, $p<0,05$) u tom smislu da je kod pacijenata sa većim polipima bio registrovan i veći broj polipa. Takođe, kao što je i očekivano, veličina polipa statistički značajno je korelirala i sa stepenom uznappedovalosti polipa ($r=0,893$, $p<0,01$). Na Grafikonima 1-5 dat je prikaz zastupljenosti različitih karakteristika polipa (veličine, morfologije, lokalizacije, broja polipa) u odnosu na pol pacijenata. Veličina polipa se nije statistički značajno razlikovala kod muškaraca i žena ($\chi^2=2,995$, $df=2$, $p>0,05$), kao ni morfologija ($\chi^2=1,558$, $df=1$, $p>0,05$) i stepen uznappedovalosti ($\chi^2=1,837$, $df=1$, $p>0,05$). Registrovani broj polipa je bio statistički značajno

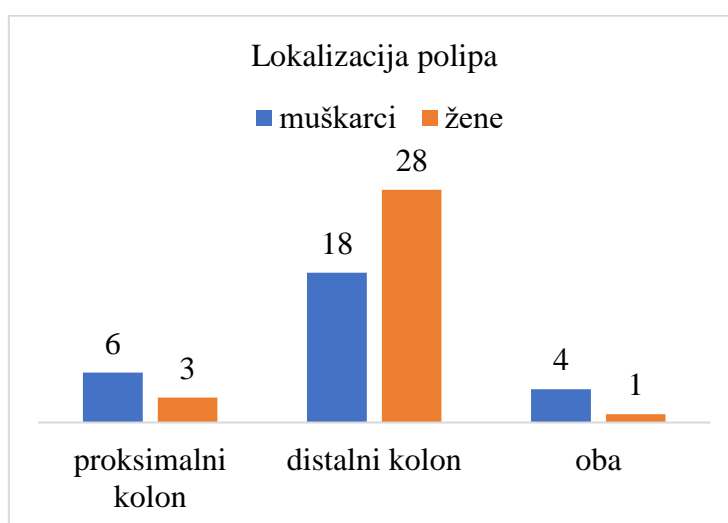
veći u proseku kod pacijenata muškog pola u odnosu na pacijente ženskog pola ($t=2,216$, $df(58)$, $p<0,05$).



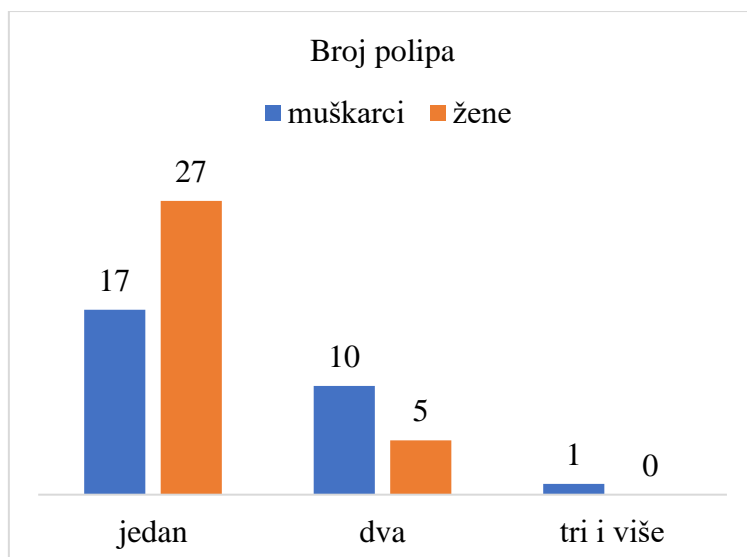
Grafikon 1. Veličina polipa kod muškaraca i žena.



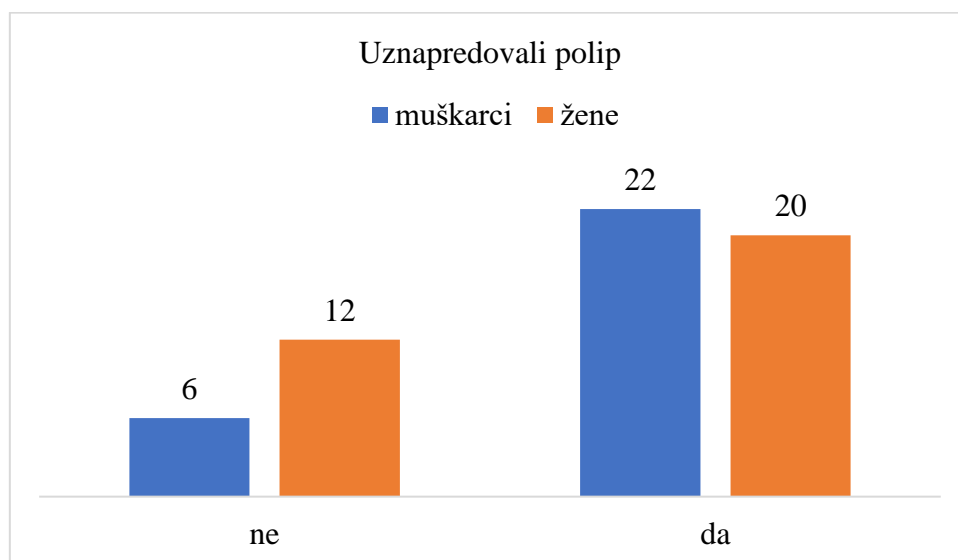
Grafikon 2. Morfologija polipa kod muškaraca i žena.



Grafikon 3. Lokalizacija polipa kod muškaraca i žena.

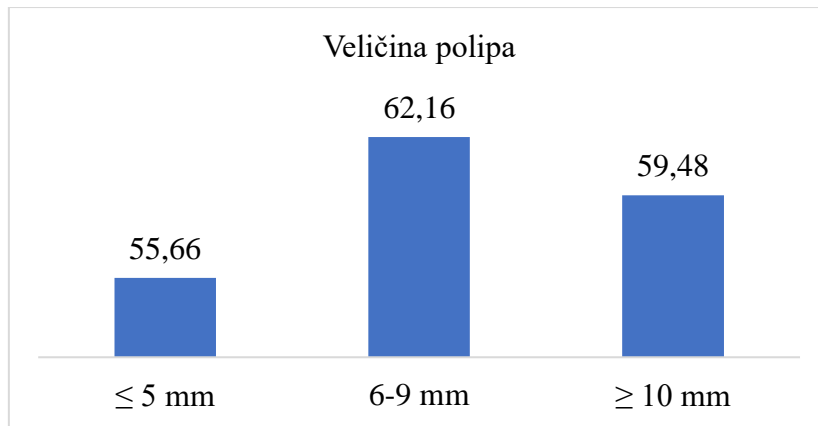


Grafikon 4. Broj polipa kod muškaraca i žena.

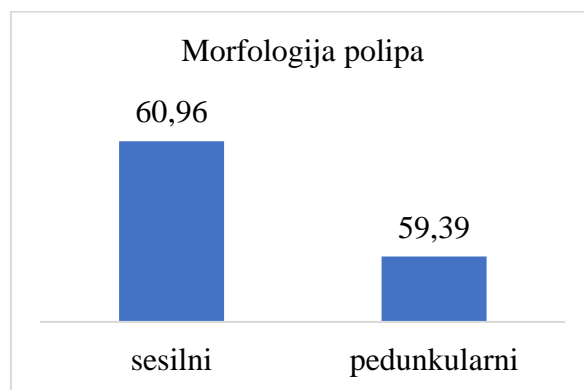


Grafikon 5. Uznapredovalost polipa kod muškaraca i žena.

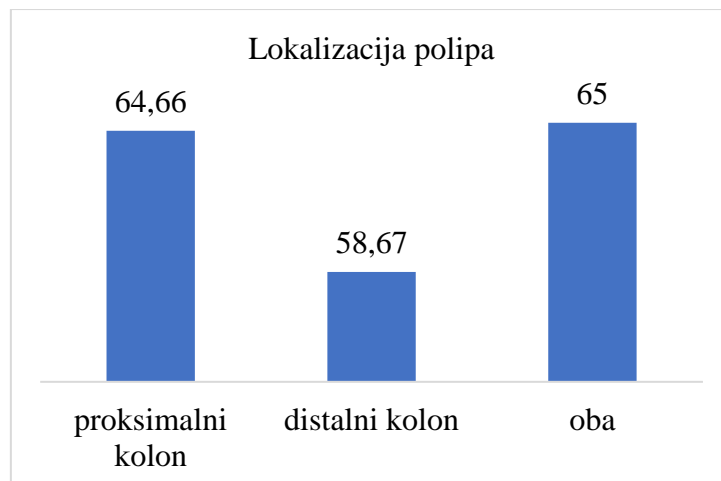
Starost pacijenata nije statistički značajno korelirala ni sa jednom od ispitivanih karakteristika polipa. Na Grafikonima 6-10 prikazana je prosečna starost ispitanika u odnosu na različite karakteristike polipa.



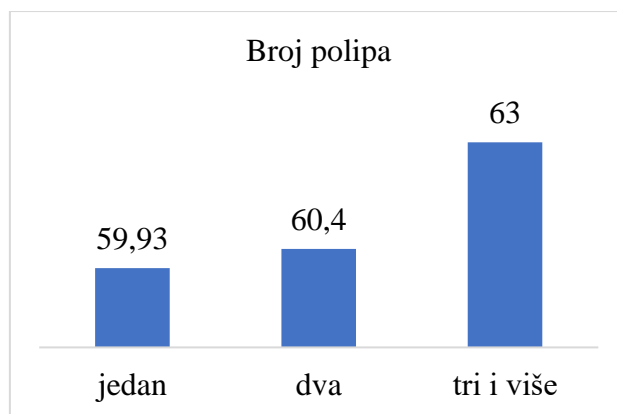
Grafikon 6. Veličina polipa i starost pacijenata.



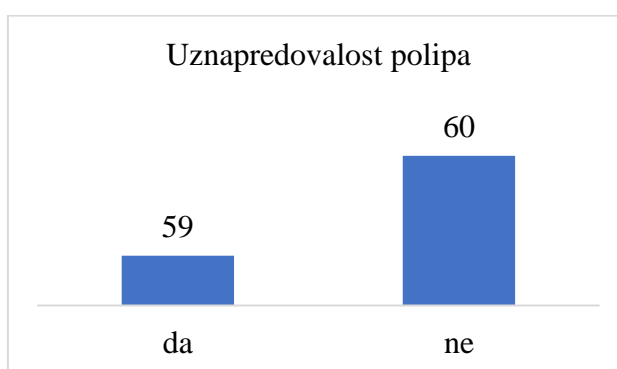
Grafikon 7. Morfologija polipa i starost pacijenata.



Grafikon 8. Lokalizacija polipa i starost pacijenata.



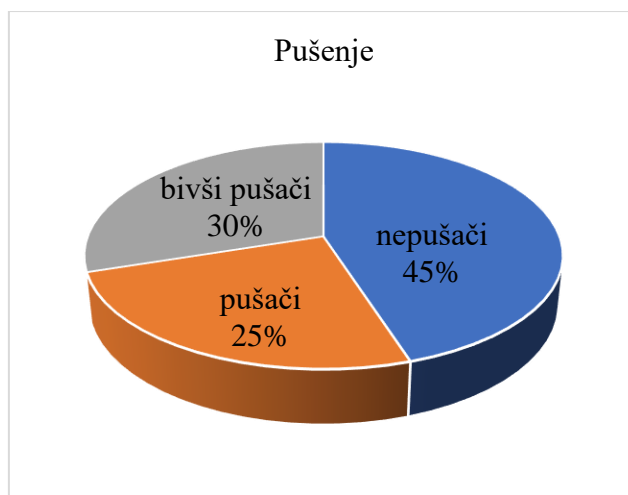
Grafikon 9. Broj polipa i starost pacijenata.



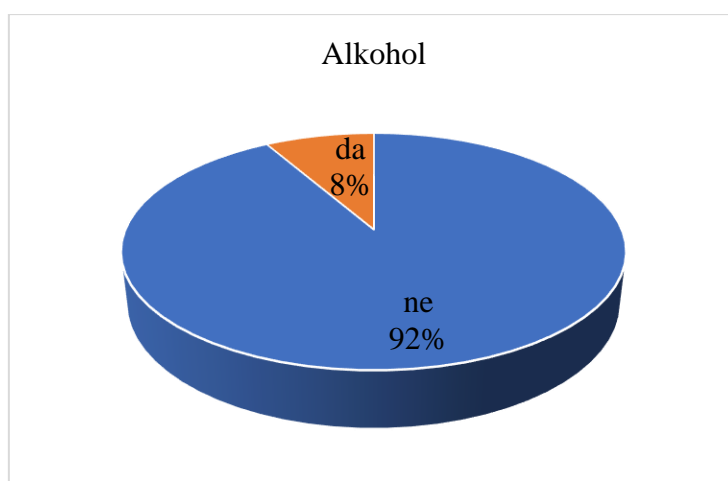
Grafikon 10. Uznapredovalost polipa i starost pacijenata.

5.2. Protektivni faktori i faktori rizika za nastanak kolorektalnih adenoma

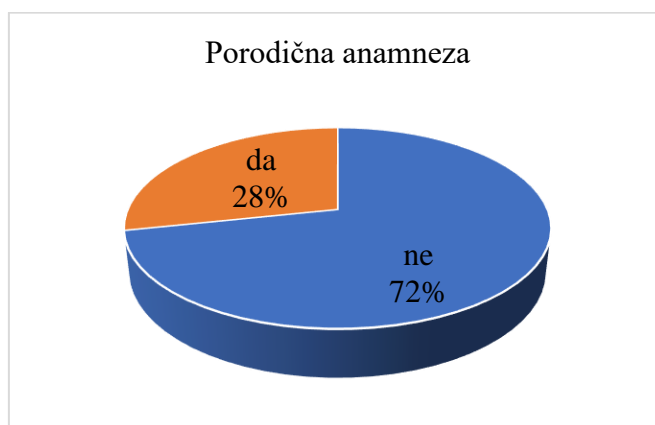
Više od polovine ispitanika u uzorku su pušači ili bivši pušači (55%), dok alkohol konzumira svega 8,3% pacijenata. Pozitivna porodična anamneza prisutna je kod 28,3% pacijenata. Kada je u pitanju korišćenje ASA i drugih NSAIL, registrovano je u 19% slučajeva u ukupnom uzorku. Fizičkom aktivnošću bavi se velika većina pacijenata u uzorku - 83,3% pacijenata. Na Grafikonima 11-15 dat je procentualni prikaz zastupljenosti protektivnih faktora i faktora rizika u ukupnom uzorku.



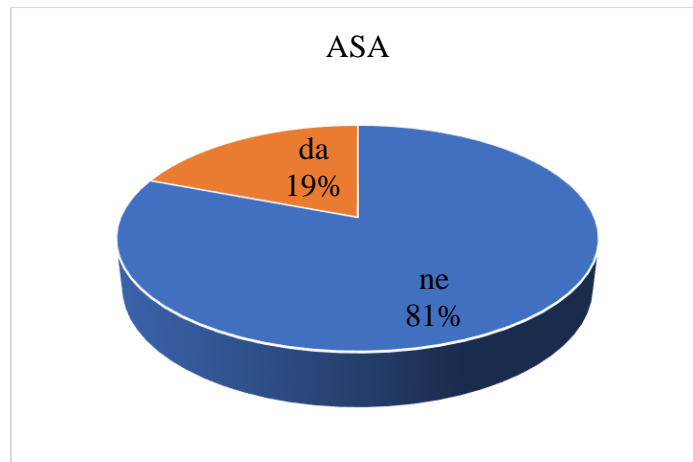
Grafikon 11. Zastupljenost pušenja.



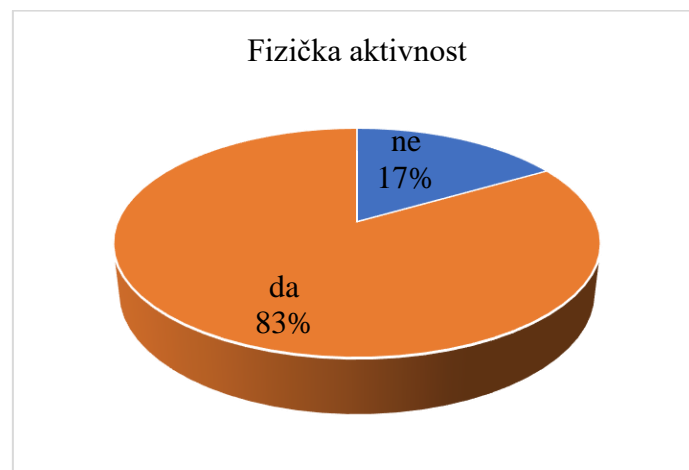
Grafikon 12. Zastupljenost konzumacije alkohola.



Grafikon 13. Zastupljenost pozitivne porodične anamneze na karcinom debelog creva.



Grafikon 14. Zastupljenost ASA i drugih NSAIL.



Grafikon 15. Učestalost praktikovanja fizičke aktivnosti.

Kada je u pitanju odnos prisustva protektivnih faktora i faktora rizika i pola pacijenata, rezultati Hi kvadrat testa pokazuju statistički značajnu povezanost konzumacije alkohola i pola, u smeru češćeg prisustva ovog faktora rizika kod muškaraca ($\chi^2=14,266$, $df=1$, $p<0,01$). U slučaju drugih faktora rizika, nije dobijena statistički značajna povezanost sa polom (pušenje: $\chi^2=4,894$, $df=2$, $p>0,05$; porodična anamneza: $\chi^2=0,090$, $df=1$, $p>0,05$), niti je dobijena statistički značajna povezanost protektivnih faktora sa polom (ASA: $\chi^2=2,015$, $df=1$, $p>0,05$; fizička aktivnost: $\chi^2=0,027$, $df=1$, $p>0,05$). Starost nije bila statistički značajno povezana ni sa jednim faktorom rizika ili protektivnim faktorom (pušenje: $r=0,062$, $p>0,05$; alkohol: $r=-0,003$, $p>0,05$; porodična anamneza: $r=-0,138$, $p>0,05$; fizička aktivnost: $r=0,033$; $p>0,05$), osim sa korišćenjem ASA i drugih NSAIL, u smeru njihovog češćeg korišćenja kod starijih pacijenata ($r=0,288$, $p<0,01$).

U Tabeli 8 dat je brojčani i procentualni prikaz zastupljenosti različitih protektivnih i faktora rizika u odnosu na pripadnost grupi - u grupi pacijenata sa CRA i grupi pacijenata sa urednim kolonoskopskim nalazom. U grupi pacijenata sa CRA bilo je 38 (63,3%) ispitanika koji su aktuelni ili bivši pušači, dok je u grupi pacijenata sa urednim nalazom bilo njih 28 (46,7%). Konzumaciju alkohola navodi 6 ispitanika sa CRA i 4 ispitanika iz kontrolne grupe. U ispitivanom uzorku, četvrtina pacijenata sa CRA (15, 25%) i otprilike trećina pacijenata sa urednim nalazom (19, 31,7%) potvrđuje pozitivnu porodičnu anamnezu na CRC. Kada su u pitanju protektivni faktori, fizičkom aktivnošću se bavi 80% ili više pacijenata u oba poduzorka. ASA i druge NSAIL koristi manje od jedne petine pacijenata u oba poduzorka. Ne postoji statistički značajna povezanost između učestalosti prisustva protektivnih faktora i faktora rizika i pripadnosti grupi pacijenata sa CRA i pacijenata sa urednim nalazom (pušenje: $\chi^2=5,185$, $df=2$, $p>0,05$; alkohol: $\chi^2=0,436$, $df=1$, $p>0,05$; porodična anamneza na CRC: $\chi^2=0,657$, $df=1$, $p>0,05$; ASA: $\chi^2=0,054$, $df=1$, $p>0,05$; fizička aktivnost: $\chi^2=0,960$, $df=1$, $p>0,05$).

Tabela 8. Zastupljenost faktora rizika i protektivnih faktora u uzorku

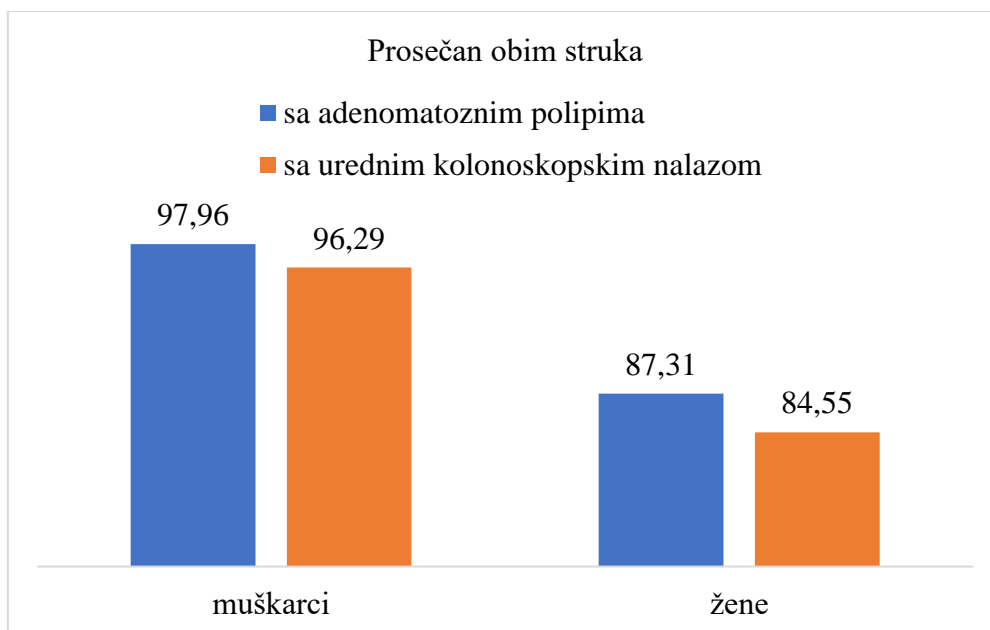
	Pacijenti sa CRA	Pacijenti sa urednim nalazom
Pušenje [n (%)]		
Pušači	20 (33,3)	10 (16,7)
Bivši pušači	18 (30,0)	18 (30,0)
Nepušači	22 (36,7)	32 (53,3)
Alkohol [n (%)]		
Da	6 (10,0)	4 (6,7)
Ne	54 (90,0)	56 (93,3)
Porodična anamneza [n (%)]		
Da	15 (25,0)	19 (31,7)
Ne	45 (75,0)	41 (68,3)
ASA i/ili NSAIL [n (%)]		
Da	12 (20,0)	11 (18,3)
Ne	48 (80,0)	49 (81,7)
Fizička aktivnost [n (%)]		
Da	52 (86,7)	48 (80,0)
Ne	8 (13,3)	12 (20,0)

U Tabeli 9 su prikazane prosečne vrednosti BMI, obima struka i WHR u grupi pacijenata sa CRA i kontrolnoj grupi, kao i rezultati t testa za nezavisne uzorke sprovedenog sa ciljem ispitivanja statističke značajnosti razlika u dobijenim prosečnim vrednostima između dve grupe pacijenata. Ni u jednom slučaju, razlike među grupama pacijenata nisu bile statistički značajne.

Tabela 9. Razlike u BMI, obim struka i WHR između dve grupe pacijenata.

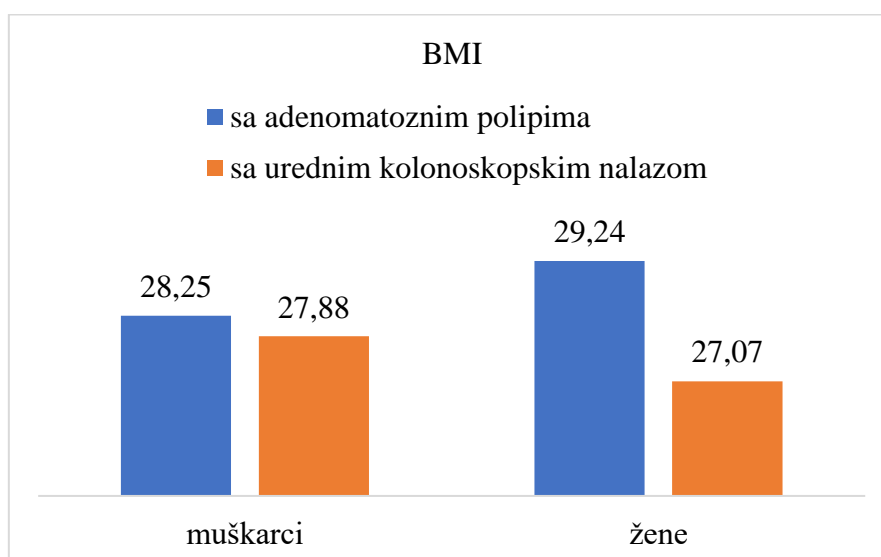
	Grupa	M	SD	t	df	p
BMI	CRA	28,78	4,82	1,585	118	>0,05
	Uredan nalaz	27,39	4,75			
Obim struka	CRA	92,28	13,13	1,264	118	>0,05
	Uredan nalaz	89,25	13,16			
WHR	CRA	0,88	0,09	0,933	118	>0,05
	Uredan nalaz	0,86	0,08			

Kada je u pitanju obim struka i BMI, sprovedene su dodatne analize kako bi se ispitalo da li postoji statistički značajna razlika između muških pacijenata u poduzorku sa CRA i poduzorku sa urednim nalazom kao i između ženskih pacijenata u ova dva poduzorka. U tom cilju sprovedena su dva t testa za nezavisne uzorke. Prosečan obim struka u poduzorku pacijenata muškog pola sa CRA se nije statistički značajno razlikovao od prosečnog obima struka kod pacijenata muškog pola u kontrolnoj grupi ($t=0,478$, $df(50)$, $p>0,05$). Nisu dobijene statistički značajne razlike između ove dve grupe pacijenata ni u slučaju ženskog pola ($t=0,981$, $df(66)$, $p>0,05$). Ne treba zanemariti nalaz da je u obe grupe kod oba pola prosečan obim struka bio viši od definisane granice (Grafikon 16).



Grafikon 16. Prosečan obim struka kod muškaraca i žena u dve grupe ispitanika.

Prosečan BMI muškaraca i žena u oba poduzorka bio je ispod 30. Ni kod muškaraca ni kod žena nije bilo statistički značajnih razlika u prosečnom BMI između pacijenata sa CRA i pacijenata sa urednim kolonoskopskim nalazom (muškarci: $t=0,309$, $df(50)$, $p>0,05$; žene: $t=1,742$, $df(66)$, $p>0,05$). Prosečan BMI kod muškaraca i žena u oba grupe prikazan je na Grafikonu 17.



Grafikon 17. Prosečan BMI kod muškaraca i žena u dve grupe ispitanika.

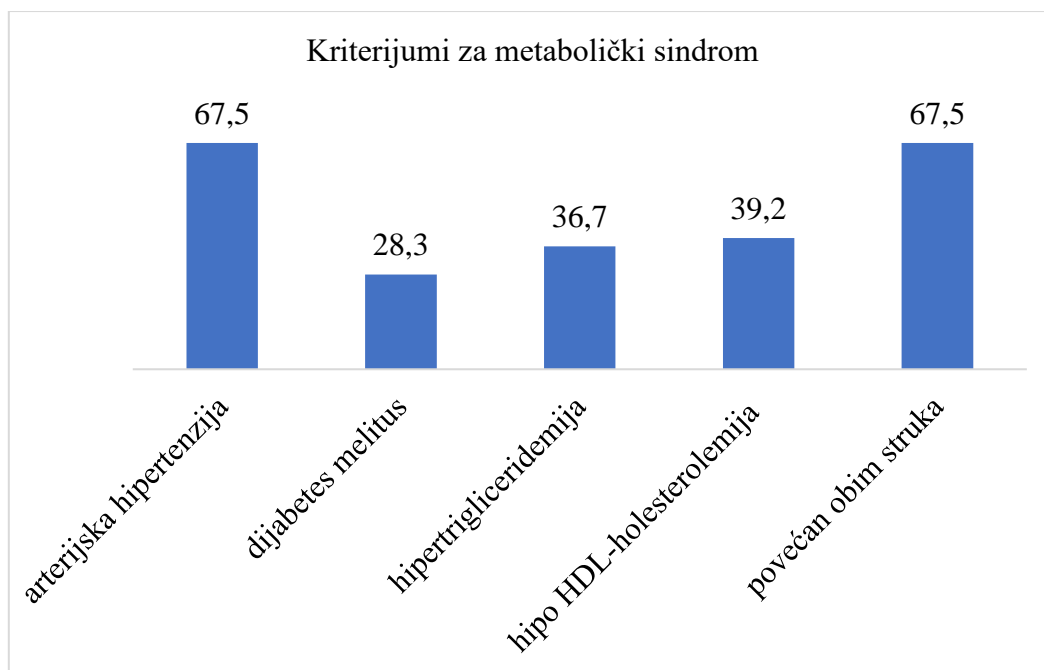
U cilju ispitivanja postojanja razlike u zastupljenosti kategorija BMI kod pacijenata sa adenomatoznim polipima i pacijenata sa urednim kolonoskopskim nalazom, varijabla BMI je iz kontinuirane rekodirana u kategorijalnu. Kategorije BMI su definisane u sledećim opsezima: 18,5-24,9 kg/m²; 25-29,9 kg/m²; 30 i više kg/m². U Tabeli 10 dat je prikaz zastupljenosti pacijenata u svakoj od definisanih kategorija BMI u odnosu na prisustvo adenomatoznih polipa. Kao što se može videti iz tabele, najveći broj pacijenata iz obe grupe ima BMI od 25 do 29,9 kg/m². Kada je u pitanju kategorija BMI sa vrednošću iznad 30 kg/m², u grupi sa adenomatoznim polipima bilo je 36,6% pacijenata, dok je u grupi sa urednim nalazom bilo 21,6% pacijenata. Uprkos tendenciji da pacijenti sa adenomatoznim polipima češće pripadaju grupi sa višim BMI, razlike nisu statistički značajne ($\chi^2=3,302$, $df(2)$, $p>0,05$).

Tabela 10. Zastupljenost kategorija BMI u odnosu na prisustvo polipa.

BMI	BMI 18,5-24,9 kg/m ²	BMI 25-29,9 kg/m ²	BMI ≥ 30 kg/m ²
Pacijenti sa CRA	13	25	22
Pacijenti bez CRA	17	30	13

5.3. Kriterijumi za prisustvo metaboličkog sindroma

U ukupnom uzorku najčešće zastupljen kriterijum za MetS bila je arterijska hipertenzija, koja je bila zabeležena kod 81 (67,5%) pacijenta i povećan obim struka, koji je bio prisutan u istom procentu. Hipo HDL-holesterolemija bila je prisutna kod 47 pacijenata (39,2%), hipertrigliceridemija kod 44 pacijenta, odnosno 36,7%. Hiperglikemija je registrovana kod nešto manjeg broja pacijenata u ukupnom uzorku - 34 pacijenta (28,3%). Zastupljenost pojedinačnih kriterijuma u ukupnom uzorku (n=120) grafički je prikazana na Grafikonu 18.



Grafikon 18. Zastupljenost pojedinačnih kriterijuma za metabolički sindrom u ukupnom uzorku.

Kako bi se ispitala povezanost učestalosti pojedinačnih kriterijuma MetS i pola pacijenata, sproveden je hi kvadrat test. Dobijeni rezultati ukazuju da ne postoji statistički značajna povezanost učestalosti ovih kriterijuma sa polom pacijenata (arterijska hipertenzija: $\chi^2=1,301$, $df=1$, $p>0,05$; hiperglikemija: $\chi^2=0,859$, $df=1$, $p>0,05$; hipertrigliceridemija: $\chi^2=0,166$, $df=1$, $p>0,05$; hipo HDL-holesterolemija: $\chi^2=0,266$, $df=1$, $p>0,05$; povećan obim struka: $\chi^2=0,682$, $df=1$, $p>0,05$).

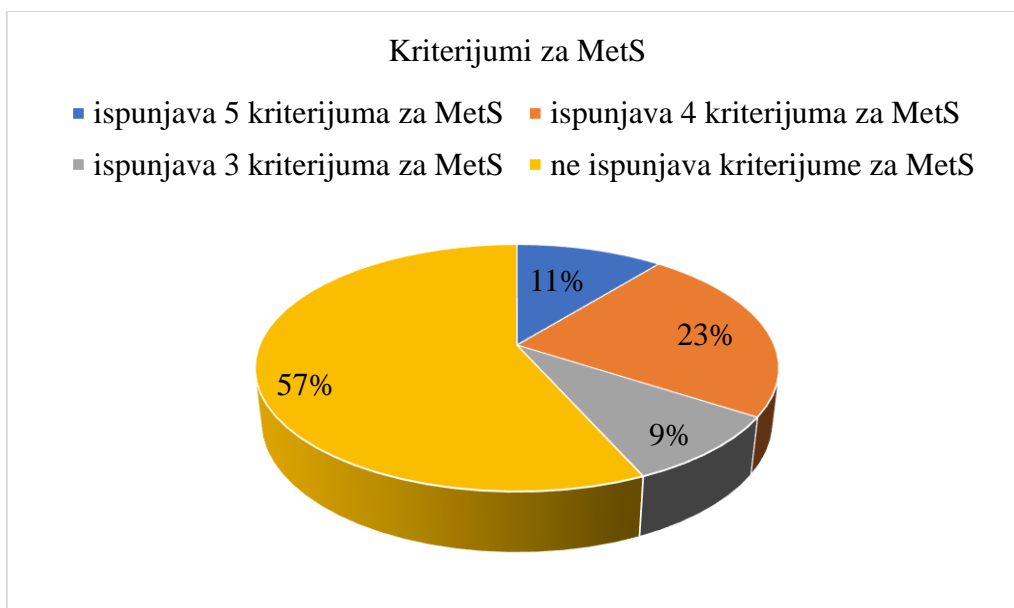
Kada je pitanju poređenje u odnosu na pripadnost grupi pacijenata, učestalost prisustva kriterijuma za MetS u grupi pacijenata sa CRA i grupi pacijenata sa urednim kolonoskopskim nalazom prikazana je u Tabeli 11. U grupi pacijenata sa CRA, arterijska hipertenzija je zabeležena u 76,6% slučajeva, dok je kod pacijenata iz kontrolne grupe ona registrovana u statistički značajno manjem procentu ($\chi^2=4,596$, $df=1$, $r^{\phi}=-0,196$, $p<0,05$). U slučaju hiperglikemije, postoji statistički značajno veća zastupljenost u grupi pacijenata sa CRA nego u grupi pacijenata sa urednim kolonoskopskim nalazom ($\chi^2=5,910$, $df=1$, $r^{\phi}=-0,222$, $p<0,05$). Iz Tabele 11, uočava se da nešto manje od polovine pacijenata sa CRA ima hipertrigliceridemiju i hipo HDL-holesterolemiju u odnosu na pacijente iz kontrolne grupe, kod kojih je taj procenat nešto niži, iako te razlike nisu statistički značajne ni u slučaju hipertrigliceridemije ($\chi^2=2,297$, $df=1$, $r^{\phi}=-0,138$, $p>0,05$) niti u slučaju hipo HDL-holesterolemije ($\chi^2=2,833$, $df=1$, $r^{\phi}=-0,154$, $p>0,05$). Povećan obim struka zabeležen je kod 71,6% pacijenata sa CRA i kod 63,3%

pacijenata iz kontrolne grupe. Nisu dobijene statistički značajne razlike između dve grupe pacijenata u učestalosti povećanog obima struka ($\chi^2=0,950$, $df=1$, $r^{\phi}=-0,089$, $p>0,05$).

Tabela 11. Zastupljenost pojedinačnih kriterijuma za metabolički sindrom.

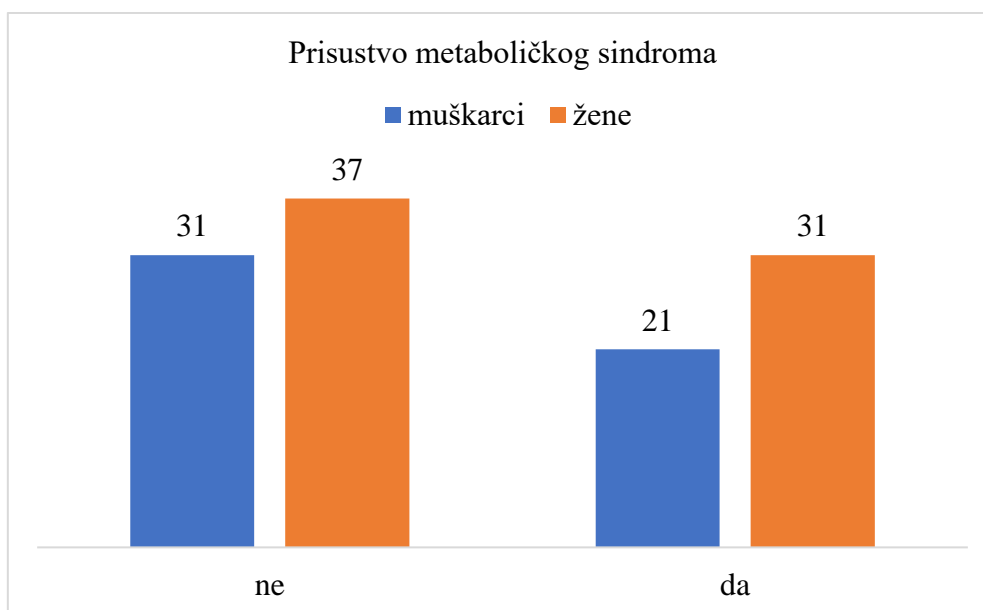
	Pacijenti sa CRA	Pacijenti sa urednim nalazom
Arterijska hipertenzija [n (%)]		
Da	46 (76,6)	35 (58,3)
Ne	14 (23,3)	25 (41,7)
Hiperglikemija [n (%)]		
Da	23 (38,3)	11 (18,3)
Ne	37 (61,7)	49 (81,7)
Hipertrigliceridemija [n (%)]		
Da	26 (43,3)	18 (30,0)
Ne	34 (56,7)	42 (70,0)
Hipo HDL-holesterolemija [n (%)]		
Da	28 (46,7)	19 (31,7)
Ne	32 (53,3)	41 (68,3)
Povećan obim struka [n (%)]		
Da	43 (71,6)	38 (63,3)
Ne	17 (28,4)	22 (36,7)

U ukupnom uzorku (n=120), skoro polovina ispitanika - 43% (52 pacijenta) ispunjavala je kriterijume za prisustvo MetS. Nešto manje od jedne četvrtine pacijenata u ukupnom uzorku ispunjava 4 kriterijuma za MetS, 11% ispunjava 5 kriterijuma, dok 9% pacijenata ispunjava 3 kriterijuma (Grafikon 19).



Grafikon 19. Zastupljenost kriterijuma za metabolički sindrom u ukupnom uzorku.

Kako bi se ispitalo da li postoje statistički značajne razlike između muškaraca i žena u prisustvu MetS u ukupnom uzorku (n=120), sproveden je hi kvadrat test. Od ukupnog broja pacijenata muškog pola u uzorku, kod 40,4% slučajeva je prisutan MetS, dok je u slučaju žena taj procenat bio 45,6%. Dobijeni rezultati nisu ukazali na statistički značajnu razliku u učestalosti MetS u odnosu na pol ($\chi^2=0,325$, $df(1)$, $p>0,05$).



Grafikon 20. Prisustvo metaboličkog sindroma u odnosu na pol pacijenata, u ukupnom uzorku.

Razlike u učestalosti MetS u odnosu na pol nisu statistički značajne ni kada se analizira samo grupa pacijenata sa CRA ($\chi^2=0,097$, $df(1)$, $p>0,05$). U tom slučaju, od ukupnog broja pacijenata muškog pola, kod 57,1% slučajeva je zabeležen MetS, dok je u poduzorku žena taj procenat 53,1%.

U cilju ispitivanja povezanosti starosti pacijenata i prisustva MetS, sproveden je t test za nezavisne uzorke. Dobijeni rezultati prikazani su u Tabeli 12 i govore o statistički značajnoj razlici u prosečnoj starosti između grupe pacijenata sa i bez MetS. Tačnije, pacijenti koji imaju MetS su u proseku bili statistički značajno stariji nego pacijenti kod kojih nije zabeleženo prisustvo dovoljnog broja kriterijuma za MetS.

Tabela 12. Razlike u prosečnoj starosti između pacijenata sa i bez metaboličkog sindroma.

Grupa	M	SD	t	df	p
Starost Metabolički sindrom - da	62,92	6,13	5,469	118	<0,001
Metabolički sindrom - ne	54,98	8,98			

5.4. Prisustvo faktora rizika i metabolički sindrom

U Tabeli 13 dat je brojčani i procentualni prikaz zastupljenosti faktora rizika i protektivnih faktora u grupi pacijenata koji ispunjavaju kriterijume za prisustvo MetS i grupi pacijenata koji ne ispunjavaju te kriterijume. U poduzorku pacijenata sa MetS bilo je 57,7% pacijenata koji su aktivni ili bivši pušači, slično kao i u grupi pacijenata koji ne ispunjavaju kriterijume za prisustvo MetS, gde je bilo 53% pacijenata koji su aktivni ili bivši pušači. Konzumaciju alkohola u grupi pacijenata sa MetS navodi 5,8% pacijenata. Pozitivna porodična anamneza na CRC registrovana je kod 21,2% pacijenata sa MetS, nasuprot 33,8% pacijenata koji ne ispunjavaju kriterijume za MetS. Oko trećina pacijenata sa MetS (30,8%) koristi ASA i druge NSAIL. Dobijena je statistički značajna povezanost između prisustva MetS i korišćenja ASA i drugih NSAIL ($\chi^2=7,973$, $df=1$, $p<0,01$). U slučaju drugih faktora rizika i protektivnih faktora, nije dobijena statistički značajna povezanost sa MetS (pušenje: $\chi^2=0,935$, $df=2$, $p>0,05$; alkohol: $\chi^2=0,790$, $df=1$, $p>0,05$; porodična anamneza: $\chi^2=2,329$, $df=1$, $p>0,05$; fizička aktivnost: $\chi^2=1,330$, $df=1$, $p>0,05$).

Tabela 13. Prisustvo faktora rizika i protektivnih faktora u odnosu na metabolički sindrom.

	Pacijenti sa MetS	Pacijenti bez MetS
Pušenje [n (%)]		
Pušači	12 (23,1)	18 (26,5)
Bivši pušači	18 (34,6)	18 (26,5)
Nepušači	22 (42,3)	32 (47,0)
Alkohol [n (%)]		
Da	3 (5,8)	7 (10,3)
Ne	49 (94,2)	61 (89,7)
Porodična anamneza [n (%)]		
Da	11 (21,2)	23 (33,8)
Ne	41 (78,8)	45 (66,2)
ASA [n (%)]		
Da	16 (30,8)	7 (10,3)
Ne	36 (69,2)	61 (89,7)
Fizička aktivnost [n (%)]		
Da	41 (78,8)	59 (86,8)
Ne	11 (21,2)	9 (13,2)

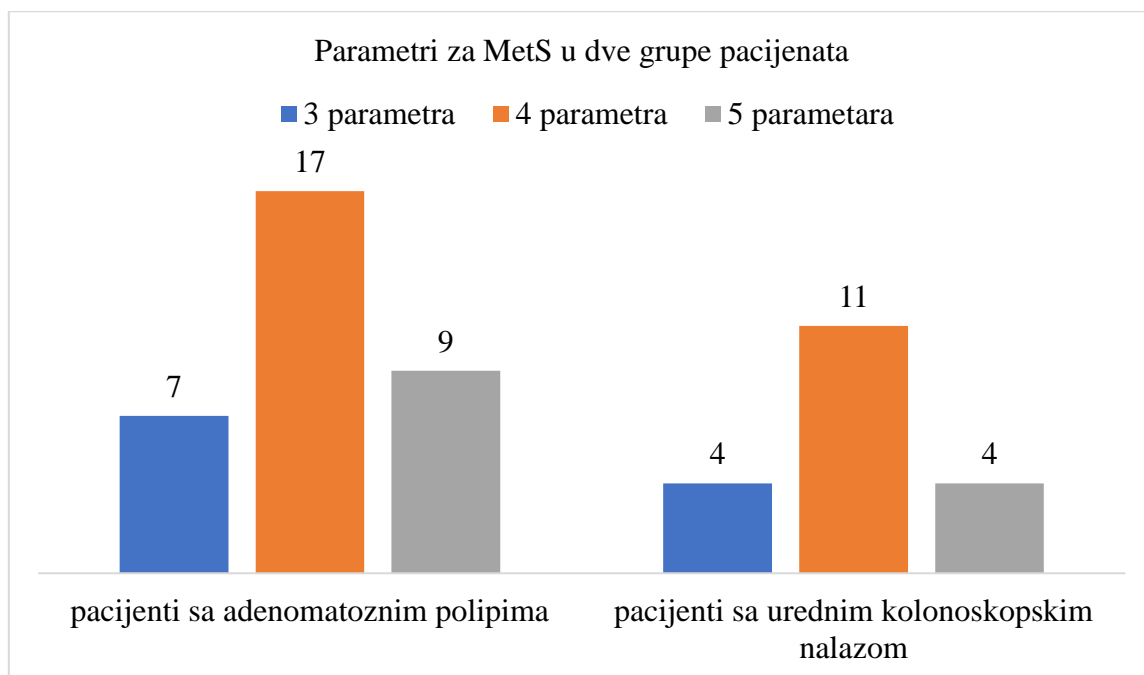
5.5. Metabolički sindrom i prisustvo adenomatoznih polipa

Kada je u pitanju grupa pacijenata sa CRA, MetS je zabeležen kod 55% pacijenata, dok je u kontrolnoj grupi MetS zabeležen kod 31,6% pacijenata. Kako bi se ispitalo da li postoji statistički značajna povezanost prisustva MetS i CRA kod pacijenata, sproveden je hi kvadrat test. Dobijeni rezultati (Tabela 14) ukazuju na statistički značajnu povezanost između ove dve kategorijalne varijable, odnosno govore o tome da je kod pacijenata sa CRA u statistički značajno većoj meri zastupljen MetS ($\chi^2=6,652$, $df=1$, $r^{\phi}=-0,235$, $p<0,05$).

Tabela 14. Zastupljenost metaboličkog sindroma u odnosu na prisustvo adenomatoznih polipa.

	Pacijenti sa CRA	Pacijenti sa urednim nalazom
MetS [n (%)]		
Da	33 (55,0)	19 (31,6)
Ne	27 (45,0)	41 (68,4)

Na Grafikonu 21 dat je frekvencijski prikaz zastupljenosti broja parametara (3, 4 ili 5) za MetS u grupi pacijenata sa CRA i pacijenata sa urednim kolonoskopskim nalazom. Kako bi se ispitalo da li se grupe razlikuju prema broju parametara, primenjen je hi kvadrat test. Dobijeni rezultati su pokazali da ne postoji statistički značajna razlika između grupa u pogledu broja parametara za MetS ($\chi^2=0,278$, $df(2)$, $p>0,05$).



Grafikon 21. Zastupljenost broja parametara za metabolički sindrom u dve grupe pacijenata.

U cilju ispitivanja pretpostavke da prisustvo MetS predviđa prisustvo CRA kod pacijenata, sprovedena je binarna logistička regresija. Kao prediktor uneta je varijabla MetS (prisustvo/odsustvo), a kao kriterijumska varijabla pripadnost grupi (prisustvo CRA/kontrolna grupa). Korišćen je metod prisilnog unosa. Dobijeni rezultati pokazali su da je konačni model bio statistički značajan ($\chi^2=6,719$, $df(1)$, $p<0,05$, Nagelkerke $R^2=0,073$), što znači da MetS

statistički značajno predviđa pojavu CRA kod pacijenata. Međutim, treba imati na umu da je ovim modelom objašnjeno 7,3% varijanse.

Iz Tabele 15 može se zaključiti da osobe koje imaju MetS imaju 2,6 puta veću šansu da imaju i CRA.

Tabela 15. Rezultati binarne logističke regresije pri predviđanju pripadnosti prisustva kolorektalnih adenoma.

Prediktor	B	SE	Wald	df	p	Exp(B)	95% CI
MetS	0,970	0,380	6,515	1	0,011	2,637	1,252-5,554

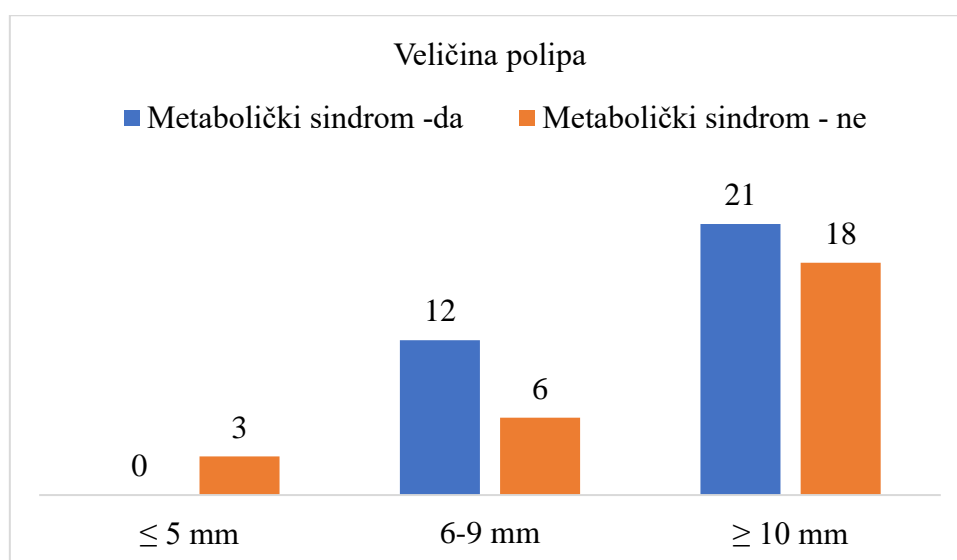
Kako bi se ispitaio uticaj potencijalnih faktora rizika i protektivnih faktora, sprovedena je još jedna binarna logistička regresija (Tabela 16) u koju su pored MetS uvršteni i pol, starost, status pušenja, konzumacija alkohola, porodična anamneza na prisustvo CRC, korišćenje ASA i drugih NSAIL, fizička aktivnost. Model logističke regresije u celini je bio statistički značajan ($\chi^2=17,750$, $df(9)$, $p<0,05$), objašnjava 18,3% varijanse prisustva CRA (Nagelkerke $R^2=0,183$) i tačno klasifikuje 62,5% pacijenata. Model je saglasan sa podacima ($\chi^2=7,272$, $df(8)$, $p>0,05$). Na osnovu Waldovog pokazatelja, može se zaključiti da je MetS jedini statistički značajan prediktor za prisustvo CRA. Senzitivnost modela, odnosno sposobnost modela da pacijente koji imaju CRA klasifikuje u tu grupu je 63,3%, dok je specifičnost modela 61,7%.

Tabela 16. Rezultati binarne logističke regresije pri predviđanju prisustva kolorektalnih adenoma.

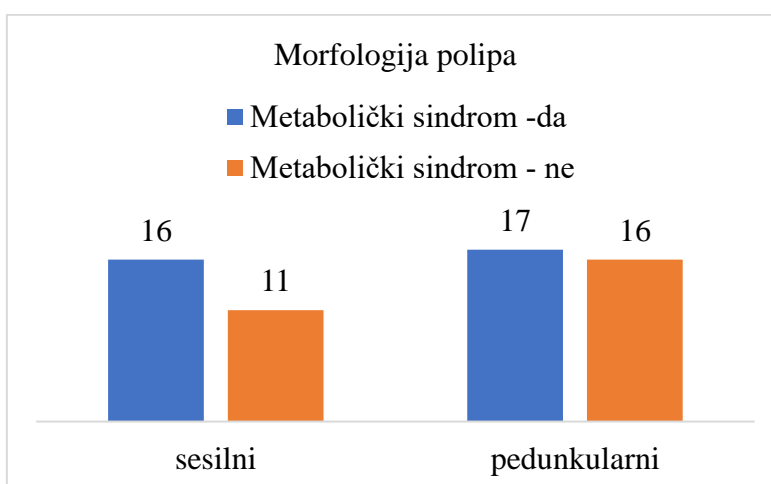
Prediktor	B	SE	Wald	df	p	Exp(B)	95% CI
MetS	0,943	0,456	4,272	1	0,039	2,568	1,050-6,280
Pol (1)	-0,404	0,445	0,823	1	0,364	0,668	0,279-1,597
Starost	-0,034	0,027	1,555	1	0,212	0,967	0,917-1,019
Pušenje			6,051	2	0,051		
Pušenje (1)	0,257	0,473	0,295	1	0,587	1,293	0,511-3,269
Pušenje (2)	-1,015	0,568	3,196	1	0,074	0,362	0,119-1,103
Alkohol (1)	-0,009	0,791	0,000	1	0,991	0,991	0,211-4,667
Porodična anamneza (1)	-0,280	0,455	0,379	1	0,538	0,756	0,310-1,844
ASA (1)	-0,441	0,549	0,643	1	0,423	0,644	0,219-1,889
Fizička aktivnost (1)	0,718	0,580	1,532	1	0,216	2,051	0,658-6,394

5.6. Povezanost metaboličkog sindroma i karakteristika kolorektalnih adenoma

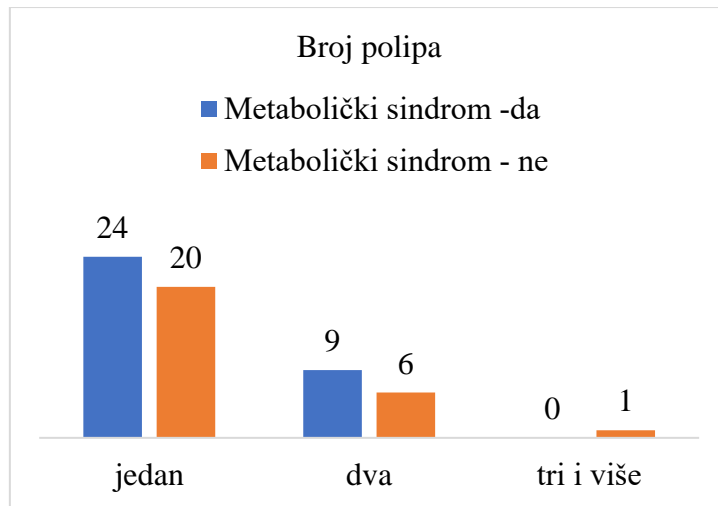
Kako bi se ispitala povezanost prisustva MetS i karakteristika CRA, sprovedena je serija hi kvadrat testova. Dobijeni rezultati su pokazali da ne postoji statistički značajna povezanost MetS ni sa jednom od ispitivanih karakteristika CRA (veličina: $\chi^2=4,678$, $df(2)$, $p>0,05$; morfologija: $\chi^2=0,360$, $df(1)$, $p>0,05$; broj: $\chi^2=1,377$, $df(2)$, $p>0,05$; lokalizacija: $\chi^2=5,183$, $df(2)$, $p>0,05$; uznapredovalost: $\chi^2=0,388$, $df(1)$, $p>0,05$). Na Grafikonima 22-26 dat je frekvencijski prikaz zastupljenosti karakteristika polipa u odnosu na grupu pacijenata sa MetS i pacijenata koji ne ispunjavaju kriterijume za MetS.



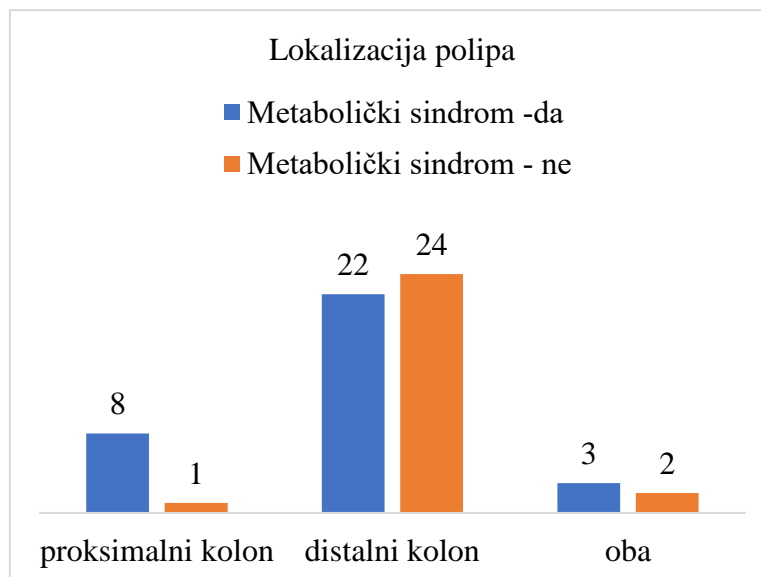
Grafikon 22. Veličina polipa kod pacijenata sa i bez metaboličkog sindroma.



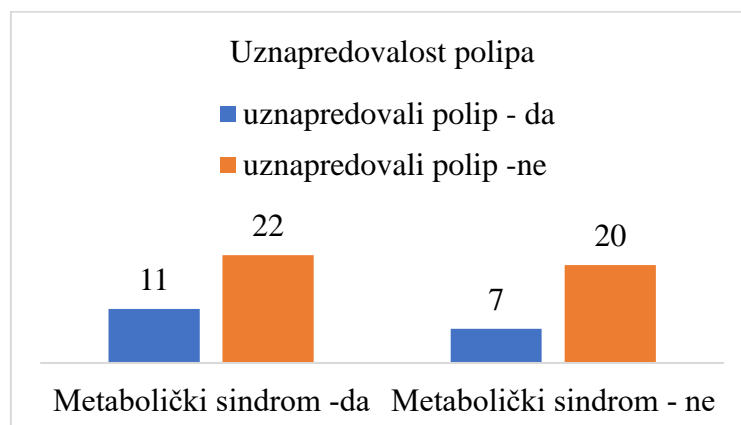
Grafikon 23. Morfologija polipa kod pacijenata sa i bez metaboličkog sindroma.



Grafikon 24. Broj polipa kod pacijenata sa i bez metaboličkog sindroma.



Grafikon 25. Lokalizacija polipa kod pacijenata sa i bez metaboličkog sindroma.



Grafikon 26. Uznappedovalost polipa kod pacijenata sa i bez metaboličkog sindroma.

5.7. Viscelarna mast

U Tabeli 17 dat je prikaz minimalnih, maksimalnih i prosečnih vrednosti obima struka u cm, VFA merene BIA metodom u cm², VFT merene USG u mm, u ukupnom uzorku. Kao što se vidi iz Tabele 17, sprovedena analiza ukazuje da se ispitivane numeričke varijable normalno distribuiraju (dobijene vrednosti ne prevazilaze graničnu vrednost od $\pm 1,5$).

Tabela 17. Prosečne, minimalne i maksimalne vrednosti obima struka, VFA i VFT u ukupnom uzorku.

	N	Min	Max	M	SD	Skewness	Kurtosis
Obim struka	120	65,00	130,00	90,76	13,18	0,269	-0,168
VFA	120	23,60	276,90	132,11	53,31	0,405	-0,392
VFT	120	11,54	117,93	51,32	24,96	0,558	-0,249

U Tabeli 18 dat je prikaz analize korelacije koja je sprovedena sa ciljem ispitivanja povezanosti između različitih tehnika merenja visceralne gojaznosti. Dobijeni rezultati pokazuju da sve tri korišćene tehnike pozitivno koreliraju i da su dobijene korelacije visoke. Ovaj podatak nam govori da kod osoba sa povećanim obimom struka postoji tendencija da postoji i povećana VFA merena BIA metodom i povećana VFT merena ultrazvučno.

Tabela 18. Povezanost između različitih tehnika merenja visceralne gojaznosti.

	Obim struka	BIA	USG
Obim struka			
BIA	0,613**		
USG	0,868**	0,586**	

** p<0,01

T testom za nezavisne uzorke, na nivou ukupnog uzorka (n=120) ustanovljeno je da muškarci imaju statistički značajno veću VFT merenu ultrazvučno u odnosu na žene, a žene imaju veću VFA merenu BIA metodom. Prosečne vrednosti VFA i VFT, kao i rezultati sprovedenog t testa za nezavisne uzorke prikazani su u Tabeli 19. Kada je u pitanju obim struka, razlike u odnosu na pol su ispitivane hi kvadrat testom, koristeći obim struka kao kategorijalnu varijablu (iznad granične vrednosti/ispod granične vrednosti), budući da su definisane granične

vrednosti različite za muškarce i žene. Dobijeni nalazi ne potvrđuju postojanje statistički značajnih razlika u odnosu na pol ($\chi^2=0,682$, $df(1)$, $p>0,05$).

Tabela 19. Razlike u VFA i VFT kod muškaraca i žena.

	Grupa	M	SD	t	df	p
VFA	Muškarci	115,88	43,014	-3,011	118	<0,001
	Žene	144,50	57,274			
VFT	Muškarci	60,46	25,011	3,694	118	<0,001
	Žene	44,31	22,720			

Povezanost količine viscelarnog masnog tkiva sa starošću pacijenata ispitivana je Spirmanovom rang korelacijom. Dobijeni nalazi prikazani su u Tabeli 20 i ukazuju na statistički značajnu, pozitivnu korelaciju, umerenog intenziteta koja se može interpretirati na način da sa starošću raste vrednost obima struka, VFA merene BIA metodom i VFT merene ultrazvučno.

Tabela 20. Povezanost obima struka, VFA i VFT i starosti pacijenata.

	Starost	Obim struka	VFA	VFT
Starost				
Obim struka	0,242**			
VFA	0,293**	0,625**		
VFT	0,275**	0,880**	0,627**	

** $p<0,01$

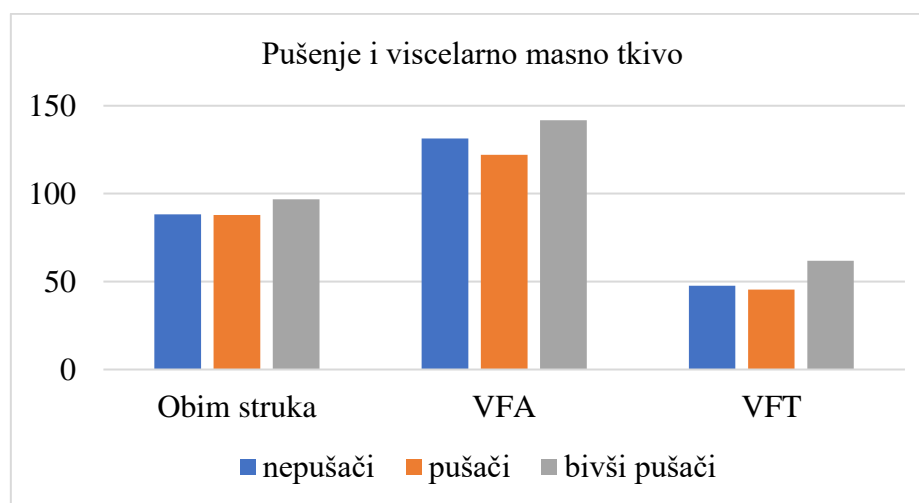
USG je jedina tehnika u slučaju koje se pokazala statistički značajna razlika u količini viscelarne masti kod pacijenata sa CRA i pacijenata iz kontrolne grupe, u smeru veće VFT kod pacijenata sa CRA. Kada je u pitanju obim struka i VFA merena BIA metodom dobijeni rezultati t testa za nezavisne uzorke nisu pokazali statistički značajne razlike između dve grupe pacijenata (Tabela 21).

Tabela 21. Razlike u prosečnim vrednostima obima struka, VFA i VFT između dve grupe pacijenata.

	Grupa	M	SD	t	df	p
Obim struka	CRA	92,28	13,13	1,264	118	>0,05
	Uredan nalaz	89,25	13,16			
VFA	CRA	140,88	55,58	1,821	118	>0,05
	Uredan nalaz	123,32	49,87			
VFT	CRA	56,03	26,22	2,097	118	<0,05
	Uredan nalaz	46,60	22,89			

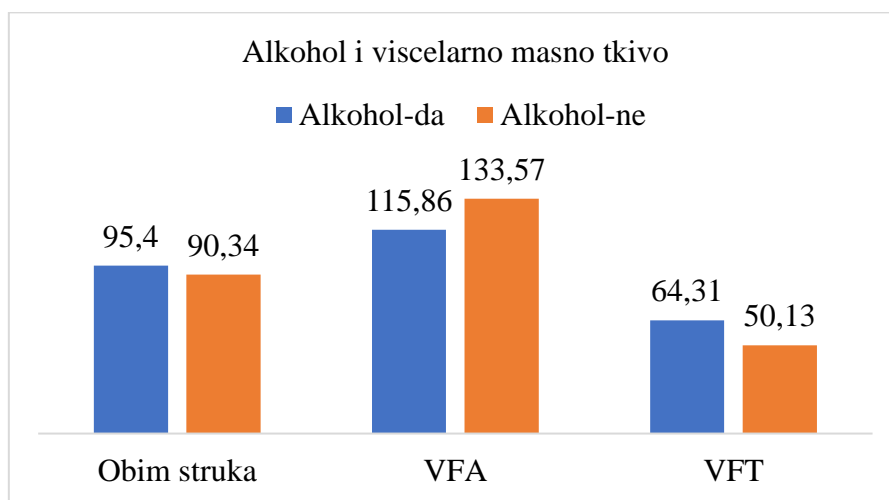
5.8. Viscelarno masno tkivo i faktori rizika i protektivni faktori

Kako bi se ispitala povezanost pušenja (definisana kao kategorijalna varijabla sa 3 nivoa: pušači, nepušači i bivši pušači) i viscelarnog masnog tkiva sprovedena je jednosmerna analiza varijanse. Dobijeni rezultati svedoče o statistički značajnim razlikama u viscelarnom masnom tkivu između tri kategorije pacijenata vezane za status pušenja. Tačnije, pokazano je da bivši pušači imaju statistički značajno veći obim struka ($F(2,117)=5,785, p<0,01$) i VFT merenu ultrazvučno ($F(2,117)=4,900, p<0,01$) od pušača i nepušača, dok u slučaju VFA merene BIA metodom nema razlika ($F(2,117)=1,131, p>0,05$). Prosečne vrednosti viscelarnog masnog tkiva merene putem tri metode u odnosu na status pušenja prikazane su na Grafikonu 27.



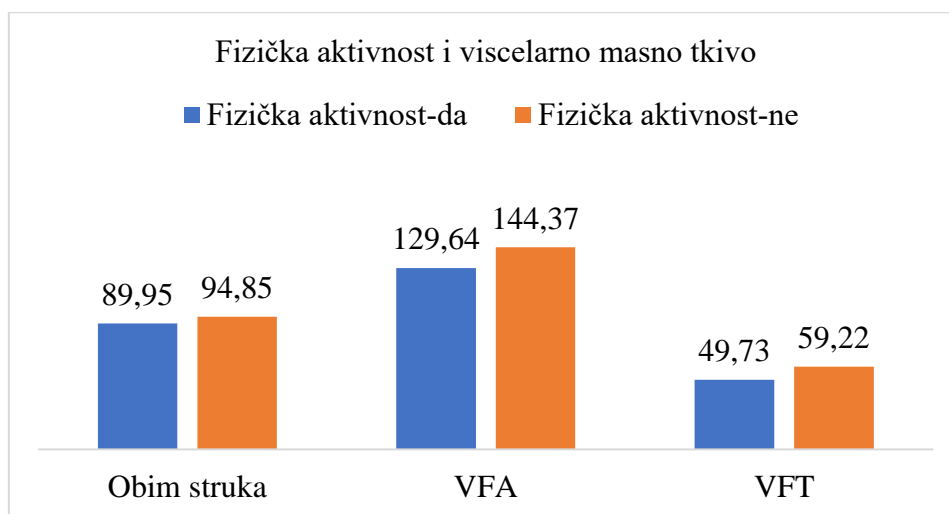
Grafikon 27. Prosečne vrednosti viscelarnog masnog tkiva u odnosu na status pušenja.

Nema značajnih razlika kada je u pitanju alkohol (obim struka: $t=1,163$, $df(118)$, $p>0,05$; VFA: $t=-1,006$, $df(118)$, $p>0,05$; VFT: $t=1,734$, $df(118)$, $p>0,05$), ali treba imati na umu da je uzorak pacijenata koji su naveli da konzumiraju alkohol značajno manji ($n=10$) od onih koji ne konzumiraju ($n=110$). Prosečne vrednosti viscelarnog masnog tkiva u odnosu na konzumaciju alkohola prikazane su na Grafikonu 28.



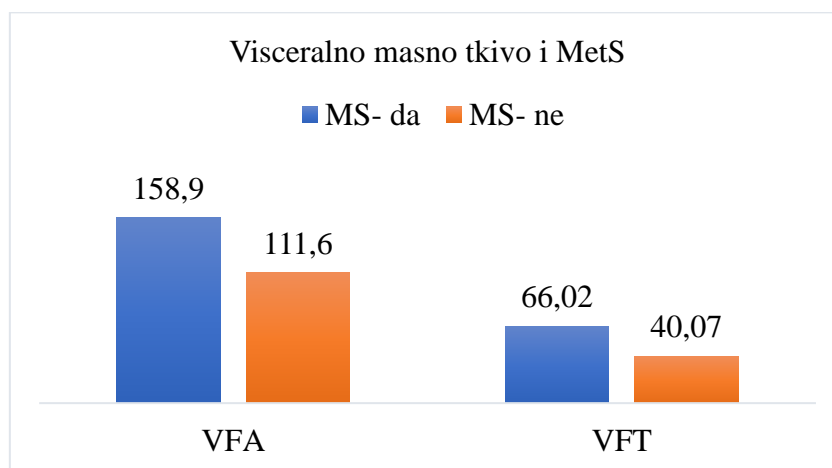
Grafikon 28. Prosečne vrednosti viscelarnog masnog tkiva u odnosu na konzumaciju alkohola.

Nisu dobijene statistički značajne razlike u količini viscelarnog masnog tkiva ni u pogledu fizičke aktivnosti (obim struka: $t=-1,526$, $df(118)$, $p>0,05$; VFA: $t=-1,128$, $df(118)$, $p>0,05$; VFT: $t=-1,561$, $df(118)$, $p>0,05$). Na Grafikonu 29 dat je prikaz prosečnih vrednosti viscelarnog masnog tkiva u odnosu na fizičku aktivnost.



Grafikon 29. Prosečne vrednosti viscelarnog masnog tkiva u odnosu na fizičku aktivnost.

Na nivou ukupnog uzorka, sproveden je t test za nezavisne uzorke kako bi se ispitala razlike u viscelarnom masnom tkivu kod osoba koje imaju MetS i onih koje nemaju. Dobljene prosečne vrednosti su prikazane na Grafikonu 30, a rezultati t testa svedoče o tome da je u slučaju obe tehnike merenja (BIA i USG) kod osoba koje imaju MetS izmerena veća količina viscelarnog masnog tkiva (VFA: $t=5,345$, $df(118)$, $p<0,01$; VFT: $t=6,566$, $df(118)$, $p<0,01$).



Grafikon 30. Razlike u nivou viscelarnog masnog tkiva u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma.

5.9. Povezanost viscelarnog masnog tkiva i karakteristika kolorektalnih adenoma

Kako bi se ispitala povezanost obima struka, VFA merene BIA metodom i VFT merene ultrazvučno sa karakteristikama CRA, sprovedena je serija jednosmernih analiza varijanse. Dobljeni rezultati su prikazani u Tabeli 22. Jedina karakteristika koja je bila statistički značajno povezana sa količinom viscelarnog masnog tkiva bila je lokalizacija polipa. Pacijenti sa različitom lokalizacijom polipa razlikovali su se u obimu struka i VFT. Post hoc analize (LSD) pokazale su da su najmanje viscelarnog masnog tkiva imale osobe koje su imale polipe u distalnom kolonu.

Tabela 22. Povezanost viscelarnog masnog tkiva i karakteristika kolorektalnih adenoma.

Karakteristike polipa	Obim struka			VFA			VFT		
	M	SD	F	M	SD	F	M	SD	F
Veličina									
≤ 5 mm	82,66	9,29	0,910	182,46	56,95	0,885	34,24	8,03	1,122
6-9 mm	93,72	11,28		139,66	40,58		55,97	25,49	
≥ 10 mm	92,35	14,07		138,23	61,19		57,73	27,07	
Morfologija									
Sesilni	95,66	12,59	3,391	144,84	45,87	0,246	59,41	26,23	0,813
pedunkularni	89,51	13,09		137,63	62,94		53,26	26,29	
Broj									
Jedan	91,09	13,29	1,097	140,93	49,46	0,392	53,79	26,63	0,746
Dva	96,33	12,53		143,93	72,98		63,11	25,41	
Tri i više	84,00	.		92,60	.		48,24	.	
Lokalizacija									
Proksimalni kolon	102,22	16,02	7,070**	153,41	34,25	0,628	75,24	30,02	3,451*
Distalni kolon	89,08	11,04		136,47	57,06		51,63	24,77	
Oba	103,80	12,37		158,90	74,85		61,89	18,54	
Uznapredovao									
Da	92,00	12,13	0,012	149,99	43,21	0,688	53,72	25,42	0,196
Ne	92,40	13,67		136,97	60,16		57,01	26,80	

*p<0,05, **p<0,01

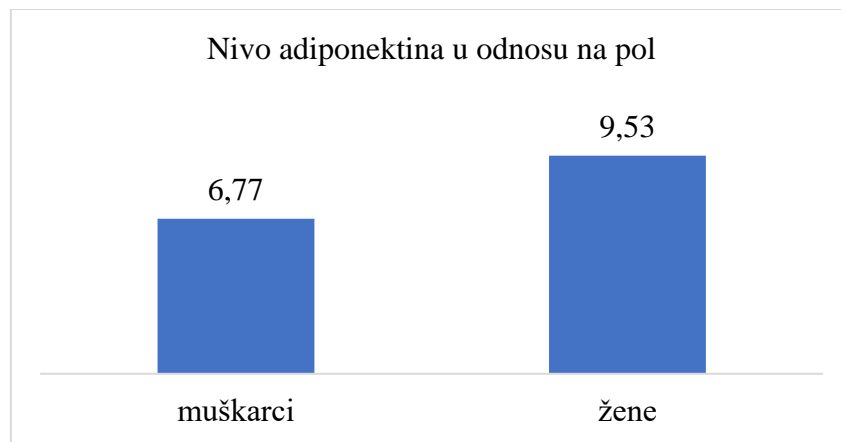
5.10. Povezanost adiponektina, metaboličkog sindroma i kolorektalnih adenoma

U Tabeli 23 dat je prikaz minimalne, maksimalne i prosečne vrednosti adiponektina u ukupnom uzorku (n=120). Na osnovu dobijenih podataka može se zaključiti da ova numerička varijabla nema normalnu distribuciju (vrednosti skjunisa i kurtosisa prelaze graničnu vrednost $\pm 1,5$), zbog čega će se u daljim analizama primenjivati neparametrijske metode.

Tabela 23. Deskriptivne vrednosti za nivo adiponektina.

	N	Min	Max	M	SD	Skewness	Kurtosis
Adiponektin	120	0,61	33,54	8,34	5,64	1,682	3,980

Korelacija nivoa adiponektina u ukupnom uzorku sa starošću nije dobijena ($r=-0,032$, $p>0,05$). Nivo adiponektina u serumu je bio statistički značajno viši kod žena nego kod muškaraca ($U=1166,5$, $z=-3,186$, $p<0,01$). Prosečne vrednosti nivoa adiponektina u serumu u odnosu na pol prikazane su na Grafikonu 31.



Grafikon 31. Prosečan nivo adiponektina u serumu kod muškaraca i žena.

Kako bi se ispitalo da li se nivo adiponektina razlikuje u odnosu na prisustvo CRA, sproveden je Mann-Whitney U test. Dobijeni nalazi prikazani su u Tabeli 24 i ukazuju da ne postoji statistički značajna razlika u nivou adiponektina u serumu između pacijenata koji imaju CRA i pacijente koji nemaju CRA.

Tabela 24. Razlike u nivou adiponektina u serumu između dve grupe pacijenata.

Grupa	Mean Rank	Sum of Ranks	U	Z	p
Adiponektin CRA	55,18	3310,50	-1,986	-1,677	>0,05
Uredan nalaz	65,83	3949,50			

S druge strane, dobijena je statistički značajna razlika u nivou adiponektina u serumu između pacijenata koji imaju MetS i onih koji nemaju (Tabela 25) u tom smeru da pacijenti koji imaju MetS imaju statistički značajno niži nivo adiponektina u serumu. Nije dobijena

statistički značajna povezanost između broja kriterijuma za MetS i nivoa adiponektina u serumu pacijenata ($r=-0,221$, $p>0,05$).

Tabela 25. Razlike u nivou adiponektina u odnosu na prisustvo MetS.

	Grupa	Mean Rank	Sum of Ranks	U	Z	p
Adiponektin	MetS - da	45,10	2345,00	967,00	-4,242	<0,01
	MetS - ne	72,28	4915,00			

5.11. Povezanost nivoa adiponektina sa visceralnim masnim tkivom

Spirmanovim rang koeficijentom korelacije pokazano je da postoji statistički značajna negativna povezanost, umerenog do visokog intenziteta, između nivoa adiponektina i nivoa viscelarnog masnog tkiva, u slučaju sve tri tehnike merenja (Tabela 26). To znači da osobe koje imaju nizak nivo adiponektina imaju veći obim struka, veću VFA merenu BIA metodom i veću VFT merenu ultrazvučno.

Tabela 26. Povezanost nivoa adiponektina i viscelarnog masnog tkiva.

	Adiponektin	Obim struka	VFA	VFT
Adiponektin				
Obim struka	-0,588**			
VFA	-0,289**	0,625**		
VFT	-0,589**	0,880**	0,627**	

** $p<0,01$

6. DISKUSIJA

Globalno, CRC je treća najčešća maligna bolest prema incidenciji, a prema mortalitetu povezanim sa malignitetom nalazi se na drugom mestu (1,195). U Republici Srbiji, i prema incidenciji i prema mortalitetu od malignih bolesti, CRC je na drugom mestu kod muškaraca, a na trećem kod žena. Slična situacija je i u Vojvodini, što ukazuje na značaj ove bolesti u našoj populaciji (2).

Većina slučajeva CRC nastaje od polipa, a najčešći put prelaska polipa u karcinom je adenom-karcinom sekvenca (7). Sporo napredovanje polipa u karcinom kod osoba umerenog rizika omogućava otkrivanje i uklanjanje polipa na vreme (6). Faktori rizika za nastanak kolorektalnih neoplazmi su pozitivna porodična anamneza na prisustvo karcinoma i polipa debelog creva, zapaljenske bolesti creva (ulcerozni kolitis, Kronova bolest), pušenje cigareta, sedentarni način život i gojaznost (8). Smatra se da se čak dve trećine do tri četvrtine slučajeva CRC može sprečiti (196–198).

Globalnu epidemiju gojaznosti u korak prati i MetS (66). S obzirom da je u Srbiji čak 20% stanovnika gojazno (69), a prema proceni IDF - 25% svetske populacije ima MetS (67), možemo da zaključimo da se ova dva stanja javljaju kod velikog broja ljudi i da se često prepliću. Pacijenti sa MetS češće oboljevaju od nealkoholne masne bolesti jetre, tipa 2 šećerne bolesti, kardiovaskularnih bolesti, tromboembolijskih događaja, hipogonadizma, različitih maligniteta, među kojima je i CRC (67,104).

Razumevanje patofizioloških mehanizama koji povezuju visceralnu gojaznost i druge komponente MetS sa nastankom polipa debelog creva je od velikog značaja jer kontrolisanje elemenata MetS može sprečiti nastanak polipa debelog creva, odnosno progresiju polipa u CRC. Osobe sa MetS i gojazni svakako imaju niži nivo adiponektina u serumu, što se može dovesti u vezu sa inflamacijom i proliferacijom ćelija i samim tim učestvovati u kancerogenezi (120). Izmene životnih i navika u ishrani, u cilju prevencije insulinske rezistencije, mogu imati važnu ulogu u borbi protiv malignih bolesti, koje su među glavnim uzročnicima morbiditeta i mortaliteta u našoj sredini.

Dosadašnja ispitivanja su potvrdila povezanost MetS sa CRC u populacijama koje se razlikuju od naše i u našoj sredini nema adekvatnih literaturnih podataka o povezanosti MetS i visceralne gojaznosti sa CRA.

Posmatrajući našu populaciju obolelih od CRA, istraživanje je imalo za cilj da ispita postojanje centralne gojaznosti i drugih parametara MetS i nivo serumskog adiponektina kod pacijenata koji imaju CRA i koji imaju uredan endoskopski nalaz. Iz dobijenih rezultata

istraživanja, ukoliko bi se definisali i prepoznali faktori rizika za CRA, određena populacija bi se mogla ranije uključiti u program skrining kolonoskopije, čime bi se uticalo na morbiditet i mortalitet povezan sa CRC.

Pitanja koja su bila fokus našeg istraživanja bila su: Da li pacijenti sa CRA imaju veću količinu visceralne masti, češće prisustvo MetS i niži nivo adiponektina u serumu u odnosu na kontrolnu grupu? Koja metoda procene visceralne masti bolje korelira sa postojanjem CRA? Da li MetS i centralna gojaznost utiču na dimenzije, broj, lokalizaciju i histološke karakteristike CRA?

Istovremenim merenjem markera centralne gojaznosti i drugih elemenata MetS i koncentracije adiponektina, ispitivana je njihova povezanost sa postojanjem CRA u našoj populaciji. Takođe, upotrebom i poređenjem rezultata različitih dostupnih metoda za procenu količine visceralnog masnog tkiva (obim struka, WHR, VFA merena BIA metodom, VFT merena ultrazvučno) procenjivano je koja metoda može pružiti najbolje informacije o korelaciji ovog faktora sa postojanjem CRA.

Istraživanje je obuhvatilo 60 pacijenata, starosti 40-75 godina, kod kojih su totalnom kolonoskopijom i histološki utvrđeni CRA, koji su činili ispitivanu grupu, kao i 60 pacijenata, starosti 40-75 godina, sa urednim nalazom totalne kolonoskopije. Izbor pacijenata za uključenje u istraživanje vršen je u odnosu na prisustvo i dostupnost kompletne medicinske dokumentacije (nalaz kolonoskopije i patohistološki nalaz).

Prema raspoloživim literaturnim podacima, ovo istraživanje koje je sprovedeno na Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine je prvo koje je obuhvatilo proučavanje visceralne gojaznosti, MetS i adiponektina kod pacijenata sa CRA u odnosu na pacijente sa urednim nalazom kolonoskopije u našoj zemlji. Uopšteno, malo je raspoloživih literaturnih podataka o povezanosti različitih markera visceralne gojaznosti i CRA.

6.1. Demografski podaci o ispitanicima

6.1.1. Starost

Poznato je da je starost predominantan nepromenljivi faktor rizika za nastanak CRA, da se starenjem povećava učestalost, broj i veličina adenoma, kao i stepen displazije (199–203). Učestalost polipa debelog creva u obdukcionim nalazima je 50% u uzrastu od 70 godina,

a oko 25% u dvadesetim i tridesetim godinama (204,205). Prema aktuelnim preporukama, skrining na CRC treba raditi svim osobama sa umerenim rizikom starosti od 45-75 godina, a kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom na CRC u prvoj liniji srodstva od 40. godine (56,57).

Biološka dešavanja koja regulišu starenje mogu biti važna za nastanak malignih bolesti. Na starenje utiču genetski predodređeni faktori, ali i faktori spoljašnje sredine. Starenjem dolazi do akumulacije epigenetskih i genetskih mutacija tokom vremena, ali i do povećanja osetljivosti starijih ljudi na mutacije onkogene. Kancerogeneza predstavlja vrlo složen proces, koji se odvija tokom više godina, a obuhvata nakupljanje oštećenja u DNK i mutacija, kao i poremećaj u sistemu koji popravlja DNK i koji reguliše rast ćelija (206).

U našem ispitivanju, starost ispitanika u ukupnom uzorku se kretala od 41 do 75 godina, dok je prosečna starost iznosila 58,42 godine. Prosečna starost u grupi pacijenata sa CRA iznosila je 60,1 godinu, dok je u kontrolnoj grupi ispitanika sa urednim kolonoskopskim nalazom iznosila 56,75 godina. Dobijena razlika u prosečnoj starosti ispitanika u dve grupe je bila statistički značajna ($p < 0,05$), što ne iznenađuje s obzirom na češću pojavu adenoma kod starijih osoba i potvrđuje činjenicu da je starije životno doba jedan od najvažnijih faktora rizika za pojavu CRA. Pacijenti sa CRA bili su stariji od kontrolne grupe ($p < 0,001$) i u studiji preseka Nagata i saradnika koja je obuhvatila 471 pacijenta sa adenomima i 857 osoba bez adenoma (207).

Starost pacijenata nije statistički značajno korelirala ni sa jednom od ispitivanih karakteristika polipa, što je u suprotnosti sa literaturnim podacima. U budućim studijama na našoj populaciji trebalo bi uključiti više ispitanika i druge potencijalne faktore rizika koji utiču na broj, veličinu, morfologiju i uznapredovalost polipa.

U pogledu faktora rizika i protektivnih faktora, stariji pacijenti češće koriste ASA i druge NSAIL, što je očekivano s obzirom na češću pojavu komorbiditeta kod starijih.

6.1.2. Pol

Kod muškaraca se adenomi javljaju 1,5 puta češće nego kod žena istog uzrasta, ali je sveukupna incidencija CRA jednaka među polovima jer žene prosečno žive duže (199,208,209). Rizik od polipa veličine ≥ 10 mm i/ili sa uznapredovalom histologijom je 1,5 puta povišen kod muškaraca u poređenju sa ženama (95% CI 1,42-1,64) (210,211). Zanimljivo je da je stopa detekcije adenoma kod muškaraca za 5% veća nego kod žena (212). Smatra se

da su za smanjen rizik od adenoma kod žena odgovorni geni za estrogenske receptore, snižen nivo IGF i/ili smanjeno stvaranje žučnih kiselina (210,213–215).

Oba poduzorka (ispitivana i kontrolna grupa) u našem istraživanju su bila relativno ujednačena prema polu. U grupi ispitanika sa CRA bilo je 46,7% muškaraca, dok je u kontrolnoj grupi bilo 40%. Za razliku od literaturnih podataka, u našem istraživanju nisu dobijene statistički značajne razlike između muškaraca i žena u učestalosti, veličini i morfologiji adenoma, kao ni u učestalosti uznapredovalih adenoma. U budućim studijama na našoj populaciji trebalo bi uključiti više ispitanika i druge potencijalne faktore rizika koji utiču na veličinu, morfologiju i uznapredovalost polipa. Registrovani broj polipa je bio statistički značajno veći u proseku kod pacijenata muškog pola u odnosu na pacijente ženskog pola ($p < 0,05$), što je i očekivano s obzirom na češću detekciju polipa kod muškaraca u odnosu na žene.

Kada je u pitanju odnos prisustva protektivnih faktora i faktora rizika i pola pacijenata, rezultati pokazuju statistički značajnu povezanost konzumacije alkohola i pola, u smeru češćeg prisustva ovog faktora rizika kod muškaraca ($p < 0,01$), što ne iznenađuje s obzirom da u našoj sredini muškarci značajno više konzumiraju alkohol od žena (69). U slučaju drugih faktora rizika, nije dobijena statistički značajna povezanost sa polom, niti je dobijena statistički značajna povezanost protektivnih faktora sa polom.

6.1.3. Pozitivna porodična anamneza na karcinom debelog creva

Rizik od pojave karcinoma debelog creva raste značajno kod osobe sa srodnikom prve linije koji je oboleo od CRC i to 1,76 puta (216). Kod tih osoba raste i rizik od CRA (OR 1,82, 95% CI 1,66-2,00) i uznapredovalih adenoma (OR 2,43, 95% CI 1,66-2,00) (216). Ove osobe spadaju u visokorizičnu populaciju za pojavu CRC zbog čega treba ranije da se podvrgnu skrining kolonoskopiji - u svojoj 40. godini života ili 10 godina ranije u odnosu na najmlađi uzrast srodnika kada je nađena bolest (šta pre nastupi) (56,58).

U našem istraživanju, 25% pacijenata sa CRA i 31,7% pacijenata sa urednim nalazom potvrdila je pozitivnu porodičnu anamnezu na CRC u prvoj liniji srodstva, što se nije pokazalo kao statistička značajna razlika među grupama. U korejskoj retrospektivnoj studiji u kojoj je ispitivano 200 pacijenata sa CRA i 200 osoba bez CRA nije dobijena statistički značajna razlika između grupa u odnosu na pojavu CRC kod srodnika prve linije srodstva ($p = 0,406$) (217). U još jednoj korejskoj retrospektivnoj studiji, ali sa značajno većim brojem ispitanika ($n = 15,102$),

starosti 50-75 godina, nije dobijena statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo CRC kod srodnika prve linije srodstva između pacijenata sa CRA i kontrolne grupe ($p=0,938$) (218). Kao moguće objašnjenje ovakvih rezultata, autori te studije vide u istraživanju koje je pokazalo da rizik od metahronog tumora debelog creva postoji kod osoba mlađih od 50 godina, sa pozitivnom porodičnom anamnezom na CRC u prvoj liniji srodstva, ali ne i kod starijih od 50 godina (219). Ovakvo objašnjenje može biti odgovarajuće i za naše ispitivanje, s obzirom da je prosečna starost ispitanika u obe grupe bila preko 50 godina.

6.1.4. Pušenje

Globalno, došlo je do smanjenja učestalosti pušenja zahvaljujući merama kontrole duvana, ali i dalje svaka peta odrasla osoba puši (220). U Srbiji, procenat aktivnih pušača starijih od 15 godina iznosi 27,1% (69), što je u skladu sa našim istraživanjem, ali ne treba smetnuti sa uma i podatak i da je u našem istraživanju čak 30% bivših pušača, kod kojih se uticaj navike pušenja ne može jasno statistički analizirati.

Rizik za nastanak polipa debelog creva je oko dva puta veći kod pušača i bivših pušača (17). Duvanski dim sadrži veliki broj kancerogenih materija poput aromatičnih, nitro- i heterocikličnih amina i policikličnih aromatičnih ugljovodonika, koji mogu dovesti do oštećenja DNK i mutacija u genima kao što su KRAS i BRAF (221,222).

Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali statistički značajnu razliku u statusu pušenja između ispitivane grupe i kontrolne grupe, što je u suprotnosti sa meta-analizom koja je obuhvatila 42 opservacione studije i koja je ukazala da je rizik za nastanak CRA kod aktivnih pušača povećan 2,14 puta (95% CI, 1,86-2,46), a kod bivših pušača 1,47 puta (95% CI, 1,29-1,67) (17). Razlike u pušačkom statusu između pacijenata sa CRA i kontrolne grupe nije viđena ni u studiji Yamaji i saradnika na većem broju ispitanika ($n=907$). U našoj zemlji, mera zabrane pušenja u zatvorenim prostorima se vrlo retko poštuje te je veliki deo populacije izložen pasivnom pušenju, za koje je na velikom broju ispitanika ($n=33,052$) pokazano da je nezavisni faktor rizika za nastanak kolorektalnih neoplazmi i kod osoba koje nikada nisu pušile i kod bivših pušača (223). Ovi podaci u velikoj meri mogu objasniti nepostojanje statistički značajne razlike u odnosu na učestalost CRA između pušača, bivših pušača i nepušača kod naših ispitanika.

6.1.5. Alkohol

Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma je uvrstila CRC u listu maligniteta koje mogu biti prouzrokovane alkoholom, što je potvrđeno i od strane drugih međunarodnih organizacija, koje su uvrstile alkohol u faktore rizika za CRC (224,225). Rizik za pojavu CRC kod osoba koje konzumiraju alkohol je 1,13 puta povišen (95% CI 1,09-1,17) (226). Nekoliko je mehanizama kojim alkohol može doprineti nastanku CRC: etanol i acetaldehid su genotoksični za ćelije intestinalne sluznice; etanol uzrokuje prekid u DNK lancima u sluznici creva; acetaldehid dovodi do degradacije folata i posledičnog oštećenja hromozoma; nesrazmera uracila (225,227–229). Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije, alkohol svakodnevno konzumira 3,9% osoba (69). U ukupnom uzorku u našem istraživanju taj procenat je značajno viši (8,3%), a ova razlika se može objasniti time što je u našem istraživanju granica za značajno konzumiranje alkoholnih pića bila niža (do 26 grama etanola na dan) u odnosu na pomenuta epidemiološka istraživanja u Srbiji.

Rezultati meta-analize koja je obuhvatila 23 studije ukazali su da je rizik za CRA povišen 1,17 puta kod osoba koje konzumiraju alkohol (95% CI 1,11-1,22) (230). U našem istraživanju nije pokazana statistički značajna razlika u odnosu na konzumiranje alkohola između pacijenata sa CRA i kontrolne grupe, a ona nije postojala ($p=0,396$) ni u studiji u kojoj je ispitivana povezanost visceralne gojaznosti i CRA (10). Treba napomenuti da je broj ispitanika koji konzumiraju alkohol u ukupnom uzorku u našem istraživanju mali ($n=10$).

6.1.6. Fizička aktivnost

Fizička aktivnost ima brojne povoljne efekte na zdravlje ljudi među kojima je i smanjenje rizika i za CRC i za CRA. Meta-analizom je uočen smanjen rizik od adenoma za 16% kod aktivnih osoba u poređenju sa onima koji vode sedentarni način života. Potencijalni mehanizmi kojim fizička aktivnost predstavlja protektivni faktor za nastanak karcinoma su: povoljan imunomodulatorni učinak, antiinflamatorno dejstvo, porast vitamina D, smanjenje nivoa IGF i insulina i povoljan uticaj na insulinsku rezistenciju (30). U našoj zemlji, skoro dve trećine odraslog stanovništva ispunjava nedeljni nivo aktivnosti preporučen od strane SZO, a u našem istraživanju velika većina u uzorku - 83,3% pacijenata (69).

U našem istraživanju, fizičkom aktivnošću se bavi veliki broj ispitanika u oba poduzorka (80%). Nije dobijena statistički značajna povezanost između praktikovanja fizičke

aktivnosti i pripadnosti grupi pacijenata sa CRA i pacijenata sa urednim nalazom ni u našem istraživanju ni u istraživanju Kang i saradnika ($p=0,167$) (10).

6.1.7. Acetilsalicilina kiselina i drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi

U poslednjih nekoliko decenija ispitano je mnogo preparata koji bi mogli imati hemoprotivna svojstva u odnosu na CRC i za nekoliko je otkriveno da utiču na rizik od CRC: ASA, NSAIL i hormonska supstituciona terapija (199,231). Ispitivanjem preko 94,000 osoba koji su svakodnevno koristili ASA otkriven je manji rizik od CRC u poređenju sa kontrolnom grupom (HR 0,80; 95% CI, 0,72-0,90), ali je važno napomenuti da se ovo odnosi samo na pacijente starije od 70 godina koji su prvobitno započeli ASA pre 70. godine života (232). Američka gastroenterološka asocijacija preporučuje prevenciju CRC primenom ASA kod odabranih pacijenata u zavisnosti od životne dobi i kardiovaskularnih rizika (233).

Postoji nekoliko mehanizama kojim ASA, NSAIL i selektivni inhibitori ciklooksigenaze 2 (koksibi) smanjuju rizik od nastanka CRC, a najverovatniji mehanizam je posredovan preko ciklooksigenaze-2 (COX-2). Ovaj enzim je glavni u stvaranju proinflamatornih prostaglandina, a promoviše zapaljenje, proliferaciju ćelija i rezistenciju ćelija na apoptozu, kao i angiogenezu. Za razliku od COX-1, COX-2 je prekomerno ispoljen kod CRC i CRA. ASA i NSAIL imaju i druga antiinflamatorna i antineoplastična dejstva, koja su posredovana preko: inhibicije NF- κ B, reparacije DNK, metabolizma poliamina, Wnt (kombinacija reči Wingless i Int-1) signalnog puta, aktivacije p38 kinaze i programirane smrti ćelija (231).

U našem istraživanju, 19% pacijenata u ukupnom uzorku, a manje od jedne petine pacijenata u oba poduzorka, svakodnevno koristi ASA i/ili drugi NSAIL. Nije dobijena statistički značajna povezanost između učestalosti primene ASA i drugih NSAIL i pripadnosti grupi pacijenata sa CRA i pacijenata sa urednim nalazom ni u našem istraživanju, kao ni u studiji Milano i saradnika (234).

6.2. Diskusija po hipotezama

6.2.1. Hipoteza 1: Pacijenti sa kolorektalnim adenomima imaju veću količinu visceralnog masnog tkiva u odnosu na kontrolnu grupu

Preko dve petine odraslih osoba u svetu ima prekomernu telesnu masu. U Evropi je u poslednje dve decenije zabeležen trostruki porast prevalencije gojaznosti. U Srbiji je svaki peti (20,8%) stanovnik stariji od 15 godina gojazan, a trećina (36,3%) starijih od 15 godina ima BMI 25-30 kg/m². U Vojvodini je situacija još nepovoljnija - svaki četvrti stanovnik stariji od 15 godina ima BMI > 30 kg/m² (69).

Važan faktor MetS odgovoran za nastanak CRA jeste visceralna gojaznost, s obzirom da je visceralno masno tkivo hormonski aktivno (111,115).

Indeks telesne mase

Meta-analizom je pokazano da porast BMI za pet kg/m² dovodi do porasta rizika od adenoma svih partija kolona (osim rektuma) za 19% (23). Multivarijantna meta-analiza ukazala je na značajno veći rizik za postojanje CRA kod predgojaznih osoba, a rizik je još izraženiji kod gojaznih (235).

Nekoliko je mehanizama koji povezuju povećan BMI i CRA. Insulinska rezistencija i hiperinsulinemija, koje prate povećan BMI, preko osovine insulina i IGF mogu imati mitogeni efekat i delovati inhibitorno na apoptozu ćelija. Stanje prekomerne telesne mase jeste stanje hroničnog niskostepenog zapaljenja, što se ogleda u povišenim nivoima klasičnih proinflamatornih citokina - TNF- α i IL-6, koji se stvaraju i oslobađaju u masnom tkivu, a ovi citokini imaju direktne proneoplastične efekte u digestivnom traktu. Kod gojaznih osoba se menja i koncentracija leptina i adiponektina, što takođe može uticati na nastanak CRC (23).

U našem istraživanju nije dobijena statistički značajna razlika u vrednosti BMI u grupi pacijenata sa CRA i kontrolnoj grupi. Prosečan BMI muškaraca i žena u oba poduzorka bio je ispod 30. Ni kod muškaraca ni kod žena nije bilo statistički značajnih razlika u prosečnom BMI između pacijenata sa CRA i pacijenata sa urednim kolonoskopskim nalazom. Iako je meta-analizom pokazana povezanost BMI sa pojavom CRA, ovaj indeks ne razlikuje potkožno od visceralnog masnog tkiva, koje je metabolički aktivno. Rezultati meta-analize Keum i saradnika koja je ispitivala povezanost visceralne gojaznosti sa CRA pokazali su da BMI nije nezavisni faktor rizika za adenome (111).

U cilju ispitivanja postojanja razlike u stepenu uhranjenosti između pacijenata sa CRA i pacijenata sa urednim nalazom kolonoskopije, definisane su tri kategorije BMI: normalna uhranjenost (18,5-24,9 kg/m²); prekomerna uhranjenost (25-29,9 kg/m²); gojaznost (\geq 30 kg/m²). Uprkos tendenciji da pacijenti sa CRA u našoj studiji imaju veći BMI od kontrolne grupe, razlike nisu statistički značajne. Može se pretpostaviti da bi rezultati našeg ispitivanja bili drugačiji da su prosečne vrednosti BMI pacijenata bile veće od 30 kg/m², s obzirom na

češću pojavu adenoma kod gojaznih osoba u odnosu na prekomerno i normalno uhranjene. Multivarijantna analiza načinjena u italijanskoj studiji pokazala je da gojaznost i predgojaznost nisu udruženi sa češćom pojavom CRA (234).

Obim struka

Meta-analizom je pokazano da povećan obim struka uvećava rizik od CRA za 43%, čime bi obim struka predstavljao najvažniji pojedinačni faktor MetS za nastanak adenoma (236). U kineskoj studiji koja je ispitivala povezanost raspodele masnog tkiva i MetS sa pojavom CRA, multivarijantnom logističkom analizom je pokazano da povećan WHR nosi rizik za pojavu adenoma (OR 1,84, $p=0,02$) (237).

U našem ispitivanju, u ukupnom uzorku prosečan obim struka bio je viši od definisane granice. Nije dobijena statistički značajna razlika u odnosu na pol. Prosečan obim struka u poduzorku pacijenata muškog pola sa CRA se nije statistički značajno razlikovao od prosečnog obima struka kod muškaraca kontrolne grupe. Nisu dobijene statistički značajne razlike između ove dve grupe pacijenata ni u slučaju ženskog pola. Takođe, WHR se nije statistički značajno razlikovao između pacijenata sa CRA i kontrolne grupe. Rezultati meta-analize koja je ispitivala povezanost visceralne gojaznosti sa CRA ukazali su da obim struka nije nezavisni faktor rizika za adenome nego verovatno dobija svoj značaj kod postojanja veće količine visceralne masti merene CT pregledom (111).

Rezultati naše studije su pokazali da postoji statistička značajna, pozitivna korelacija umerenog intenziteta između starosne dobi i obima struka ($p<0,01$), što potvrđuje činjenicu da starenjem raste obim struka (238).

Bioelektrična impedancija

Metode izbora za kvantifikaciju intraabdominalnog masnog tkiva su CT i MR, ali je njihova primena u svakodnevnoj praksi ograničena zbog više faktora, te su ispitane dostupnije, jeftinije i bezbednije metode kao što su USG, DXA i BIA. Meta-analizom ovih alternativnih tehnika merenja, pronađeno je da USG i DXA minimalno odstupaju od referentnih metoda, dok BIA ima tendenciju da potcenjuje stvarnu količinu intraabdominalnog masnog tkiva (239).

Vrednosti VFA merene BIA metodom u našem ispitivanju nisu se statistički značajno razlikovale kod pacijenata sa CRA i pacijenata kontrolne grupe. Pregledom dostupne literature, može se zaključiti da nema adekvatnih ili bar aktuelnih podataka o odnosu između VFA merene BIA metodom i prisustva CRA, što samo ukazuje na značaj naših rezultata i potrebu za daljim i opsežnijim istraživanjima.

U našem ispitivanju, VFA merena BIA metodom veća je kod pacijenata sa MetS u odnosu na pacijente koji nemaju MetS ($p < 0,01$). Pozitivna korelacija visceralne masti sa MetS ($p < 0,001$) dobijena je i u studiji na značajno većem broju ispitanika ($n=23,202$) (240). Ovi rezultati su očekivani s obzirom da visceralna gojaznost ima nepovoljan uticaj na insulinsku rezistenciju, koja je najvažniji patofiziološki događaj u MetS (70).

Rezultati naše studije pokazuju da, na nivou ukupnog uzorka, žene imaju statistički značajno veću VFA merenu BIA metodom od muškaraca, što nije bilo očekivano s obzirom da muškarci prosečno imaju veću količinu visceralne masti od žena (184). VFA je bila veća kod žena i u studiji Park i saradnika koji su koristili BIA aparat InBody 720 (muškarci $77 \pm 34 \text{ cm}^2$, žene $93 \pm 31 \text{ cm}^2$, $p=0,008$). Iako je BIA uspešna u proceni telesnog sastava, diferenciranje visceralnog masnog tkiva potencijalno ima svoje nedostatke, što može objasniti ovakve podatke u našem istraživanju.

Takođe, pokazano je da starenjem raste VFA merena BIA metodom ($p < 0,01$), što je u skladu sa literaturnim podacima (241).

Ultrasonografija

Zapremina visceralnog masnog tkiva merena CT pregledom značajan je prediktor postojanja CRA i kod muškaraca i kod žena (242). USG je precizna, bezbedna, reproducibilna i brza metoda u proceni visceralne masti, gde dobro korelira sa CT pregledom (243). Ultrazvučni aparat je kompaktan, portabilan, relativno jeftin i omogućava snimanje različitih regija od interesa. Glavni nedostaci ove metode su što je ona subjektivna i zavisi od veštine lekara (244).

Na nivou ukupnog uzorka, u našem istraživanju statistički značajno veću VFT merenu ultrazvučno imaju stariji ispitanici u odnosu na mlađe ($p < 0,01$) i muškarci u odnosu na žene ($p < 0,001$), što se i moglo očekivati (245).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su vrednosti VFT merene ultrazvučno statistički značajno veće kod pacijenata sa CRA u odnosu na pacijente iz kontrolne grupe ($p < 0,05$). Na osnovu pregleda dostupne literature, može se konstatovati da je ovo istraživanje prvo koje je ispitivalo povezanost CRA sa VFT merenom ultrazvučno. USG je dostupna metoda, jednostavna sa izvođenje i dobro korelira u proceni visceralne gojaznosti sa CT pregledom, koji predstavlja zlatni standard u proceni količine visceralnog masnog tkiva (243,244). Analizom šest opservacionih studija u kojem je ispitivan odnos između VFA i prisustva CRA, pokazana je dozno zavisna korelacija - u poređenju sa VFA od 30 cm^2 , OR za 90 cm^2 je 1,48, a za 150 cm^2 OR raste na 1,98 (111).

Vrednosti VFT merene ultrazvučno statistički su značajno veće kod pacijenata sa MetS u poređenju sa pacijentima bez MetS ($p < 0,01$), što je očekivano. Interesantna studija objavljena 2020. godine ispitivala je korelaciju ultrazvučno i CT merenog visceralnog masnog tkiva sa MetS. Rezultati studije su pokazali da ultrazvučno merena količina visceralne masti visoko korelira sa rezultatima CT pregleda i da ima dobru senzitivnost i specifičnost u dijagnostici MetS ($p < 0,001$) (246).

6.2.2. Hipoteza 2: Ultrazvučna procena visceralnog masnog tkiva bolje korelira sa postojanjem kolorektalnih adenoma u odnosu na antropometrijska merenja i površinu visceralne masti merenu bioelektričnom impedancijom

Dosadašnjim ispitivanjima pokazano je da je visceralno masno tkivo osetljiviji marker za digestivna oboljenja nego obim struka i WHR (247), što nije ni neočekivano s obzirom da visceralnu gojaznost prati insulinska rezistencija i hiperinsulinemija, kao i porast proinflammatoryh adipokina, a ovi faktori mogu imati ulogu u nastanku CRA (248). Antropometrijska merenja su svakako nespecifična i ne razlikuju visceralno od subkutanog masnog tkiva (164), mada posredno mogu ukazati na telesnu kompoziciju. Ako analiziramo dostupne metode za procenu intraabdominalnog masnog tkiva, prema dosadašnjim istraživanjima može se zaključiti da je USG preciznija od BIA metode i antropometrijskih merenja (121).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da merenje obima struka, BIA i USG pozitivno koreliraju i da su dobijene korelacije visoke. Ovaj podatak nam govori da kod osoba sa povećanim obimom struka postoji tendencija da postoji i povećana VFA merena BIA metodom ($p < 0,01$) i povećana VFT merena ultrazvučno ($p < 0,01$).

VFT merena ultrazvučno je jedini marker visceralne gojaznosti koji se statistički značajno razlikovao kod pacijenata sa CRA i pacijenata iz kontrolne grupe i to u smeru većih vrednosti kod pacijenata sa CRA ($p < 0,05$). Kada je u pitanju obim struka, WHR i VFA merena BIA metodom, dobijeni rezultati nisu pokazali statistički značajne razlike između dve grupe pacijenata.

Ako posmatramo naše rezultate u svetlu činjenice da je USG preciznija metoda za procenu intraabdominalnog masnog tkiva, možemo reći da pacijenti sa CRA ipak imaju veću količinu visceralnog masnog tkiva od kontrolne grupe, a nepostojanje razlika u obimu struka, WHR i VFA merenoj BIA metodom između ove dve grupe pacijenata najverovatnije je

posledica manje preciznosti antropometrijskih merenja i BIA metode u diferenciranju visceralne gojaznosti.

6.2.3. Hipoteza 3: Pacijenti sa kolorektalnim adenomima imaju niži nivo adiponektina u serumu i veću učestalost MetS u odnosu na ispitanike kontrolne grupe

Adiponektin

Prvi izveštaj o adiponektinu objavljen je 1995. godine i od tada mu je posvećena velika pažnja zbog njegove uloge u posredovanju između masnog tkiva i drugih organa važnih za metabolizam. Neki od ciljnih organa i tkiva za adiponektin su jetra, srce, pankreas, bubrezi i mišićno tkivo, a pronađen je i u osteoblastima, limfocitima, nadbubrežnim žlezdama, placenti, testisima, jajnicima i hipofizi (249,250). Adiponektin je relativno obilno prisutan u ljudskom serumu i na različite tipove ćelija ostvaruje važna dejstva, kao što su antiinflamatorno i antiproliferativno, povećava insulinsku senzitivnost, ima povoljan uticaj na proces ateroskleroze i deluje antineoplastično. Nivo adiponektina je snižen u insulinskoj rezistenciji, tipu 2 šećerne bolesti, visceralnoj gojaznosti, MetS i kardiovaskularnim oboljenjima (249).

U našem istraživanju, u ukupnom uzorku, nije dobijena korelacija nivoa adiponektina sa starošću. Ovi rezultati su neočekivani, s obzirom da starenjem dolazi do redistribucije masti na račun visceralnog odeljka, kao i da komorbiditeti (koji su češći kod starijih) dovode do zapaljenskog stanja sa porastom TNF- α , koji ima sposobnost obaranja nivoa adiponektina (251).

Nivo adiponektina u serumu je bio statistički značajno viši kod žena nego kod muškaraca u našem istraživanju ($p < 0,01$), a isti rezultati su viđeni i u meta-analizi koja je ispitala povezanost cirkulišućeg nivoa adiponektina sa CRC i CRA (252).

U našem ispitivanju nije dobijena statistički značajna razlika u nivou adiponektina u serumu između pacijenata koji imaju CRA i pacijenata koji nemaju CRA. Ovo je u suprotnosti sa meta-analizom u kojoj je pokazano da je nizak nivo adiponektina udružen sa CRC i CRA, ali je sama analiza bila veoma heterogena. Zbog statistički značajne razlike u nivou adiponektina među polovima, autori te meta-analize su sprovedi subanalizu i otkrili da nivo adiponektina nije povezan sa adenomima kod žena (252). Mogući razlog ovakvih rezultata u našem ispitivanju je mali broj ispitanika, s obzirom da je postojala tendencija da nivo adiponektina u serumu bude niži kod pacijenata sa CRA. Adiponektin jeste predominantni adipokin, ali nije i jedini koji može da objasni vezu između visceralne gojaznosti i CRA.

Buduća istraživanja povezanosti visceralne gojaznosti i CRA u našoj sredini trebala bi uključiti veći broj ispitanika i druge adipokine.

Kao što se moglo očekivati, u rezultatima naše studije je dobijen statistički značajno niži nivo adiponektina u serumu pacijenata koji imaju MetS u odnosu na pacijente koji ne ispunjavaju dovoljno kriterijuma sa ovaj sindrom ($p < 0,01$). Meta-analiza koja je ispitivala mogućnost primene cirkulišućeg nivoa adiponektina kao biomarkera MetS pokazala je da hipoadiponektinemija predviđa porast incidencije MetS na linearan, dozno zavisani način (253).

Nije dobijena statistički značajna povezanost između broja kriterijuma za MetS i nivoa adiponektina u serumu pacijenata u našoj studiji. Ovo je u suprotnosti sa rezultatima studije preseka koja je ispitivala uticaj pojedinačnih kriterijuma MetS na nivo cirkulišućeg adiponektina i gde je zabeleženo da nivo adiponektina u serumu opada kako raste broj kriterijuma za MetS (251).

U našoj studiji dobijena je statistički značajna negativna povezanost, umerenog do visokog intenziteta, između nivoa adiponektina i nivoa viscelarnog masnog tkiva, u slučaju sve tri tehnike merenja. To znači da osobe koje imaju nizak nivo adiponektina, imaju veći obim struka ($p < 0,01$), veću VFA merenu BIA metodom ($p < 0,01$) i veću VFT merenu ultrazvučno ($p < 0,01$). Poznato je da nivo adiponektina opada u gojaznosti, a posebno kod abdominalnog tipa (254,255).

Metabolički sindrom

Termin „metabolički sindrom“ prvi put su upotreбили Haller i Henefeld 1975. godine. Poznat je i kao „sindrom insulinske rezistencije“ (73). Prisustvo ovog sindroma povećava mortalitet 1,6 puta (256). Iako su brojne svetske organizacije (SZO, IDF) prepoznale značaj MetS i iznele kriterijume za postavljanje dijagnoze, dosta se raspravljalo o uniformnoj definiciji i činiocima ovog sindroma, sve do 2009. godine. Kriterijumi za MetS koji su definisani te godine od strane eminentnih svetskih udruženja korišćeni su i u našem istraživanju, uz primenu graničnih vrednosti obima struka specifičnih za našu populaciju (≥ 94 cm za muškarce i ≥ 80 cm za žene) (66).

Prema proceni IDF, prevalencija šećerne bolesti u svetu 2015. godine bila je 8,8% i očekuje se da poraste na 10,4% do 2040. godine (257). Iako ne postoje podaci za prevalenciju MetS u svetu, poznato je da je MetS tri puta učestaliji od šećerne bolesti (258). U Srbiji od šećerne bolesti boluje 12,2% odraslih, što odgovara komparativnoj prevalenciji od 9,1% (69), što posredno ukazuje da svaki treći stanovnik ima MetS. U našoj zemlji, arterijsku hipertenziju ima preko 46% stanovnika starijih od 20 godina, a 65,4% stanovnika starijih od 45 godina.

Dislipidemija se javlja kod jedne četvrtine stanovnika Vojvodine (69). Povećan obim struka ima 62,5% stanovnika Srbije starijih od 20 godina (259).

U ukupnom uzorku u našoj studiji, 43% pacijenata ispunjavalo je kriterijume za prisustvo MetS. Najčešće zastupljeni kriterijumi za MetS bila je arterijska hipertenzija i povećan obim struka. Učestalije prisustvo MetS i njegovih pojedinačnih kriterijuma u našem istraživanju se može objasniti time što je u ukupnom uzorku prosečna starost bila 58,42 godine, a poznato je da učestalost ovih parametara raste starenjem (238,260–263).

Od ukupnog broja pacijenata muškog pola u našem istraživanju, kod 40,4% slučajeva je prisutan MetS, dok je u slučaju žena taj procenat 45,6%. Dobijeni rezultati nisu ukazali na statistički značajnu razliku u učestalosti MetS u odnosu na pol. Razlike u učestalosti MetS u odnosu na pol nisu statistički značajne ni kada se analizira samo grupa pacijenata sa CRA. U tom slučaju, od ukupnog broja pacijenata muškog pola, kod 57,1% slučajeva je zabeležen MetS, dok je u poduzorku žena taj procenat 53,1%. U DARIOS studiji, prevalencija MetS je bila nešto viša kod muškaraca (32%) nego kod žena (29%), s tim da je MetS bio češći kod muškaraca do 54. godine, potom je bio ujednačen među polovima od 55-64 godine starosti, a od 65. godine je bio češći kod žena (264).

U našem istraživanju, MetS je zabeležen kod 55% pacijenata sa CRA, dok je u kontrolnoj grupi MetS zabeležen kod 31,6% pacijenata. Dobijeni rezultati ukazuju da je kod pacijenata sa CRA u statistički značajno većoj meri zastupljen MetS ($p < 0,05$), što je viđeno i u portugalskoj studiji ($p = 0,004$) (265), kao i u meta-analizi koja je ispitivala povezanost MetS sa kolorektalnim neoplazmama (266).

Dobijeni rezultati u našoj studiji su pokazali da ne postoji statistički značajna razlika između grupa u pogledu broja parametara za MetS. Meta-analizom koja se bavila odnosom MetS i njegovih kriterijuma sa CRA pokazano je da svaki porast broja kriterijuma MetS dovodi do povećanja rizika od 8% za pojavu adenoma (236).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da ne postoji statistički značajna povezanost između učestalosti pojedinačnih kriterijuma MetS sa polom pacijenata, što ukazuje da polna struktura ispitivane grupe nije uticala na rezultate istraživanja. U indijskoj studiji koja se bavila razlikama u komponentama MetS među polovima, muškarci su češće imali niži HDL holesterol ($p < 0,0001$) i hiperglikemiju ($p < 0,002$), dok je povećan obim struka bio češći kod žena ($p < 0,01$). Nije bilo statistički značajne razlike u krvnom pritisku i trigliceridemiji među polovima (267).

U našem ispitivanju, pacijenti koji imaju MetS su u proseku bili statistički značajno stariji nego pacijenti kod kojih nije zabeleženo prisustvo dovoljnog broja kriterijuma za MetS ($p < 0,001$). Ovo je očekivano, s obzirom da učestalost MetS raste starenjem (268).

Ispitivanjem kriterijuma za MetS u grupi pacijenata sa CRA i grupi pacijenata sa urednim kolonoskopskim nalazom, u našem istraživanju dobijeni su sledeći rezultati: arterijska hipertenzija i hiperglikemija su zabeležene u značajno većem procentu kod pacijenata sa CRA u odnosu na pacijente iz kontrolne grupe ($p < 0,05$); nije bilo statistički značajne razlike u hipo HDL holesterolemiji, hipertrigliceridemiji i povećanom obimu struka. U studiji Kang i saradnika, pacijenti sa CRA imali su češće arterijsku hipertenziju ($p = 0,019$), povećan obim struka ($p < 0,0001$), hipo HDL holesterolemiju ($p = 0,002$) i hipertrigliceridemiju ($< 0,001$) u poređenju sa kontrolnom grupom bez CRA, dok značajne razlike u hiperglikemiji ($p = 0,283$) nije bilo (10).

Analiziranjem faktora rizika i protektivnih faktora u odnosu na MetS, u našoj studiji pacijenti sa MetS češće koriste ASA i druge NSAIL u poređenju sa pacijentima bez MetS ($p < 0,01$). Ovo je očekivano, s obzirom da pacijenti sa MetS češće imaju kardiovaskularna i cerebrovaskularna oboljenja zbog kojih im je indikovana primena antiagregacione terapije. U slučaju drugih faktora rizika i protektivnih faktora, nije dobijena statistički značajna povezanost sa MetS.

6.2.4. Hipoteza 4: Postojanje metaboličkog sindroma i povećana količina visceralnog masnog tkiva pozitivno koreliraju sa dimenzijama, brojem, raspodelom u više segmenata debelog creva i nepovoljnijim patohistološkim karakteristikama kolorektalnih adenoma

Rezultati našeg ispitivanja ne govore o češćem javljanju uznapredovalih adenoma, većih adenoma, više adenoma i adenoma u više segmenata debelog creva kod ispitanika sa MetS u poređenju sa kontrolnom grupom. Ovo je u suprotnosti sa rezultatima koji su pokazali da MetS značajno korelira sa pojavom adenoma na multiplim lokalizacijama (269), multiplih adenoma (270), većih (271) i uznapredovalih adenoma (8). U portugalskoj studiji, ispitanici sa MetS imali su češće multiple adenome, dok razlike u veličini, distribuciji i učestalosti uznapredovalosti adenoma u odnosu na ispitanike bez MetS nije bilo (265). U italijanskoj studiji, MetS je bio značajno udružen sa prisustvom polipoidnih i nepolipoidnih promena debelog creva, ali razlike u njihovoj veličini i broju nije bilo između ispitanika sa MetS i kontrolne grupe (234).

U našem istraživanju nije dobijena povezanost visceralne gojaznosti sa dimenzijama, brojem, distribucijom i uznapredovalošću CRA, a ova povezanost nije dobijena ni u studiji u kojoj je VFA merena CT pregledom (272). Nagata i saradnici kvantifikovali su visceralno masno tkivo CT pregledom i registrovana je veća učestalost uznapredovalih adenoma, multiplih adenoma i adenoma proksimalne lokalizacije kod ispitanika sa većom VFA (207).

S obzirom na nekoherentne podatke o povezanosti visceralne gojaznosti i MetS sa CRA, buduća ispitivanja bi trebala uključiti sve potencijalne faktore koji utiču na karakteristike i distribuciju CRA.

6.3. Predikcija kolorektalnih adenoma u prisustvu metaboličkog sindroma

U cilju ispitivanja pretpostavke da prisustvo MetS predviđa prisustvo CRA kod pacijenata, sprovedena je binarna logistička regresija. Kao prediktor uneta je varijabla MetS (prisustvo/odsustvo), a kao kriterijumska varijabla pripadnost grupi (prisustvo CRA/kontrolna grupa). Dobijeni rezultati pokazali su da kod osoba sa MetS sa većom verovatnoćom možemo očekivati postojanje CRA.

Kako bi se ispitaio uticaj potencijalnih dodatnih faktora, sprovedena je još jedna binarna logistička regresija u koju su pored MetS uvršteni i: pol, starost, pušenje, alkohol, porodična anamneza, ASA i drugi NSAIL i fizička aktivnost. Model logističke regresije u celini je bio statistički značajan, objašnjava 18,3% varijanse prisustva CRA i tačno klasifikuje 62,5% pacijenata. Rezultati su pokazali da je MetS jedini statistički značajan prediktor za prisustvo CRA među uvrštenim parametrima. Senzitivnost modela, odnosno sposobnost modela da pacijente koji imaju CRA klasifikuje u tu grupu je 63,3%, dok je specifičnost modela 61,7%.

Na osnovu rezultata u našem istraživanju, može se zaključiti da osobe sa MetS imaju 2,6 puta veće šanse da imaju i CRA ($p < 0,05$). Ovaj rizik je veći (OR 1,39) nego u meta-analizi objavljenoj 2021. godine, a nešto manji (OR 2,68) nego u japanskoj studiji (236). Treba napomenuti da su u studijama koje je obuhvatila ova meta-analiza (236) korišćeni različiti kriterijumi za MetS i da su ispitanici bili sa različitih prostora, pa i kontinenata, što je moglo da utiče na dobijene rezultate, ali je sveukupni rizik za CRA povišen za 39% kod pacijenata sa MetS u poređenju sa pacijentima bez ovog sindroma.

7. ZAKLJUČAK

Na osnovu postavljenih ciljeva istraživanja i hipoteza i dobijenih rezultata, može se zaključiti sledeće:

1) VFT merena ultrazvučno je statistički značajno veća kod pacijenata sa CRA u odnosu na pacijente kontrolne grupe, dok razlike u obimu struka, WHR i VFA merene BIA metodom između te dve grupe nisu značajne.

2) Nije dobijena statistički značajna razlika u nivou adiponektina u serumu između pacijenata koji imaju CRA i pacijenata kontrolne grupe.

3) MetS je u statistički značajno većoj meri zastupljen kod ispitanika sa CRA nego u kontrolnoj grupi. MetS je statistički značajan prediktor za prisustvo CRA. Osobe koje imaju MetS imaju 2,6 puta veću šansu da imaju i CRA.

4) Nije dobijena statistički značajna razlika u broju, karakteristikama i distribuciji polipa kod pacijenata sa MetS u poređenju sa pacijentima koji nemaju MetS, a razlika ne postoji ni kod pacijenata sa većim obimom struka, većom VFA merenom BIA metodom i većom VFT merenom ultrazvučno u poređenju sa kontrolnom grupom.

Rezultati ovog istraživanja su ukazali na značaj postojanja MetS i visceralne gojaznosti kod bolesnika sa CRA, ali su takođe ukazali i na potrebu da se istraživanja ovog tipa nastave na većem broju ispitanika, uz dodatne metode procene visceralne gojaznosti i uz određivanje nivoa i drugih adipokina, u cilju bolje kontrole rizika od CRC.

8. LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”. Maligni tumori u Republici Srbiji 2020 [Internet]. Beograd; 2022 [pristupljeno 23.8.2023]. Dostupno na: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/MaligniTumoriuRepubliciSrbiji2020.pdf>
3. Engin O, urednik. *Colon Polyps and Colorectal Cancer*. Cham: Springer International Publishing; 2021.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108.
5. Øines M, Helsingen LM, Bretthauer M, Emilsson L. Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(4):419–24.
6. Bretthauer M, Kalager M, Adami HO. Do’s and don’ts in evaluation of endoscopic screening for gastrointestinal cancers. *Endoscopy.* 2015;48(01):75–80.
7. Burnett-Hartman AN, Passarelli MN, Adams SV, Upton MP, Zhu LC, Potter JD, et al. Differences in Epidemiologic Risk Factors for Colorectal Adenomas and Serrated Polyps by Lesion Severity and Anatomical Site. *Am J Epidemiol.* 2013;177(7):625–37.
8. Kim BC, Shin A, Hong CW, Sohn DK, Han KS, Ryu KH, et al. Association of colorectal adenoma with components of metabolic syndrome. *Cancer Causes & Control.* 2012;23(5):727–35.
9. Grady WM, Markowitz SD. The Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer and Its Potential Application to Colorectal Cancer Screening. *Dig Dis Sci.* 2015;60(3):762–72.
10. Kang HW, Kim D, Kim HJ, Kim CH, Kim YS, Park MJ, et al. Visceral Obesity and Insulin Resistance as Risk Factors for Colorectal Adenoma: A Cross-Sectional, Case–Control Study. *American Journal of Gastroenterology.* 2010;105(1):178–87.
11. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic Alterations during Colorectal-Tumor Development. *New England Journal of Medicine.* 1988;319(9):525–32.
12. Chiu HM, Chen HH, urednici. *Colorectal Cancer Screening: Theory and Practical Application*. Singapore: Springer Singapore; 2021.

13. Chiu HM, Ching JYL, Wu KC, Rerknimitr R, Li J, Wu DC, et al. A Risk-Scoring System Combined With a Fecal Immunochemical Test Is Effective in Screening High-Risk Subjects for Early Colonoscopy to Detect Advanced Colorectal Neoplasms. *Gastroenterology*. 2016;150(3):617-625.
14. Waldmann E, Heinze G, Ferlitsch A, Gessl I, Sallinger D, Jeschek P, et al. Risk factors cannot explain the higher prevalence rates of precancerous colorectal lesions in men. *Br J Cancer*. 2016;115(11):1421–9.
15. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Incidence of Colorectal Adenomas: Birth Cohort Analysis among 4.3 Million Participants of Screening Colonoscopy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2014;23(9):1920–7.
16. Vatn MH, Stalsberg H. The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo: an autopsy study. *Cancer*. 1982;49(4):819–25.
17. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette Smoking and Adenomatous Polyps: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(2):388-395.
18. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2406–15.
19. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(7):725–31.
20. Anderson JC, Rangasamy P, Rustagi T, Myers M, Sanders M, Vaziri H, et al. Risk Factors for Sessile Serrated Adenomas. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(8):694–9.
21. Shin A, Hong CW, Sohn DK, Chang Kim B, Han KS, Chang HJ, et al. Associations of Cigarette Smoking and Alcohol Consumption With Advanced or Multiple Colorectal Adenoma Risks: A Colonoscopy-based Case-Control Study in Korea. *Am J Epidemiol*. 2011;174(5):552–62.
22. Shrubsole MJ, Wu H, Ness RM, Shyr Y, Smalley WE, Zheng W. Alcohol Drinking, Cigarette Smoking, and Risk of Colorectal Adenomatous and Hyperplastic Polyps. *Am J Epidemiol*. 2008;167(9):1050–8.
23. Ben Q, An W, Jiang Y, Zhan X, Du Y, Cai QC, et al. Body Mass Index Increases Risk for Colorectal Adenomas Based on Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012;142(4):762–72.

24. Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and Processed Meat and Colorectal Cancer Incidence: Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One*. 2011;6(6):e20456.
25. Aune D, Chan DSM, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, et al. Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes & Control*. 2013;24(4):611–27.
26. Aune D, Chan DSM, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2011;343:d6617.
27. Egeberg R, Olsen A, Loft S, Christensen J, Johnsen NF, Overvad K, et al. Intake of wholegrain products and risk of colorectal cancers in the Diet, Cancer and Health cohort study. *Br J Cancer*. 2010;103(5):730–4.
28. Weingarten MAM, Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;2010(9).
29. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, Malesci A, Danese S. Calcium supplementation for the prevention of colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol*. 2016;22(18):4594–603.
30. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA. Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2011;104(5):882–5.
31. Bailie L, Loughrey MB, Coleman HG. Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(1):92–104.
32. Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grainge MJ, et al. Aspirin for the Chemoprevention of Colorectal Adenomas: Meta-analysis of the Randomized Trials. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(4):256–66.
33. Vleugels JLA, Hazewinkel Y, Fockens P, Dekker E. Natural history of diminutive and small colorectal polyps: a systematic literature review. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(6):1169–1176.
34. Odom SR, Duffy SD, Barone JE, Ghevariya V, McClane SJ. The Rate of Adenocarcinoma in Endoscopically Removed Colorectal Polyps. *Am Surg*. 2005;71(12):1024–6.

35. Kamiński M, Hassan C, Bisschops R, Pohl J, Pellisé M, Dekker E, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2014;46(05):435–57.
36. Vleugels JL, Hazewinkel Y, Dekker E. Morphological classifications of gastrointestinal lesions. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2017;31(4):359-67.
37. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(09):829–54.
38. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49(03):270–97.
39. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(6):S3–43.
40. Soetikno R, Friedland S, Kaltenbach T, Chayama K, Tanaka S. Nonpolypoid (Flat and Depressed) Colorectal Neoplasms. *Gastroenterology*. 2006;130(2):566–76.
41. Rondagh EJA, Masclee AAM, van der Valk ME, Winkens B, de Bruïne AP, Kaltenbach T, et al. Nonpolypoid colorectal neoplasms: Gender differences in prevalence and malignant potential. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(1):80–8.
42. Tsuda S. Flat and depressed colorectal tumours in a southern Swedish population: a prospective chromoendoscopic and histopathological study. *Gut*. 2002;51(4):550–5.
43. Rembacken B, Fujii T, Cairns A, Dixon M, Yoshida S, Chalmers D, et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *The Lancet*. 2000;355(9211):1211–4.
44. Kudo S, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(4):S3–47.
45. Rockey DC. Occult Gastrointestinal Bleeding. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(1):38–46.
46. Chiang TH, Lee YC, Tu CH, Chiu HM, Wu MS. Performance of the immunochemical fecal occult blood test in predicting lesions in the lower gastrointestinal tract. *CMAJ*. 2011;183(13):1474–81.

47. Carroll MR, Seaman HE, Halloran SP. Tests and investigations for colorectal cancer screening. *Clin Biochem.* 2014;47(10–11):921–39.
48. Hassan C, Giorgi Rossi P, Camilloni L, Rex DK, Jimenez-Cendales B, Ferroni E, et al. Meta-analysis: adherence to colorectal cancer screening and the detection rate for advanced neoplasia, according to the type of screening test. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(10):929–40.
49. Zhu MM, Xu XT, Nie F, Tong JL, Xiao SD, Ran ZH. Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: A meta-analysis. *J Dig Dis.* 2010;11(3):148–60.
50. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut.* 2015;64(8):1327–37.
51. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1287–97.
52. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24(33):5313–27.
53. Lofton-Day C, Model F, DeVos T, Tetzner R, Distler J, Schuster M, et al. DNA Methylation Biomarkers for Blood-Based Colorectal Cancer Screening. *Clin Chem.* 2008;54(2):414–23.
54. Pickhardt PJ. Incidence of colonic perforation at CT colonography: review of existing data and implications for screening of asymptomatic adults. *Radiology.* 2006;239(2):313–6.
55. Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, van Ballegooijen M, Nio CY, et al. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):55–64.
56. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2020;31(10):1291–305.
57. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for Colorectal Cancer. *JAMA.* 2021;325(19):1965–77.

58. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *American Journal of Gastroenterology*. 2021;116(3):458–79.
59. Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(1):1–15.
60. Lieberman D. Debate: small (6-9 mm) and diminutive (1-5 mm) polyps noted on CTC: how should they be managed? *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2010;20(2):239–43.
61. Burgess NG, Metz AJ, Williams SJ, Singh R, Tam W, Hourigan LF, et al. Risk Factors for Intraprocedural and Clinically Significant Delayed Bleeding After Wide-field Endoscopic Mucosal Resection of Large Colonic Lesions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(4):651-61.
62. Rutter M, Nickerson C, Rees C, Patnick J, Blanks R. Risk factors for adverse events related to polypectomy in the English Bowel Cancer Screening Programme. *Endoscopy*. 2014;46(02):90–7.
63. Tholoor S, Tsagkournis O, Basford P, Bhandari P. Managing difficult polyps: techniques and pitfalls. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(2):114–21.
64. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2020. *Endoscopy*. 2020;52(08):687–700.
65. Uzunlulu M, Telci Caklili O, Oguz A. Association between Metabolic Syndrome and Cancer. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(3):173–9.
66. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
67. O’Neill S, O’Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity Reviews*. 2015;16(1):1–12.
68. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Mañas LR, et al. Metabolic syndrome across Europe: Different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(4):486–91.
69. Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”. Istraživanje zdravlja stanovništva Srbije 2019. godine [Internet]. Beograd; 2021 [pristupljeno 23.8.2023].

- Dostupno na:
<https://www.batut.org.rs/download/publikacije/ZdravljeStanovnistva2019.pdf>
70. Ahima RS, urednik. *Metabolic Syndrome: A Comprehensive Textbook*. Cham: Springer International Publishing; 2016.
 71. World Health Organisation (WHO). Prevalence of overweight among adults [Internet]. 2016 [pristupljeno 23.8.2023]. Dostupno na:
[https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-overweight-among-adults-bmi=-25-\(age-standardized-estimate\)-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-overweight-among-adults-bmi=-25-(age-standardized-estimate)-(-))
 72. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones*. 2018;17(3):299–313.
 73. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005;365(9468):1415–28.
 74. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant States. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(1):a009191.
 75. Ijuin T, Takenawa T. Regulation of Insulin Signaling by the Phosphatidylinositol 3,4,5-Triphosphate Phosphatase SKIP through the Scaffolding Function of Pak1. *Mol Cell Biol*. 2012;32(17):3570–84.
 76. Yu JSL, Cui W. Proliferation, survival and metabolism: the role of PI3K/AKT/mTOR signalling in pluripotency and cell fate determination. *Development*. 2016;143(17):3050–60.
 77. Draznin B. Mitogenic action of insulin: friend, foe or ‘frenemy’? *Diabetologia*. 2010;53(2):229–33.
 78. Schulman IH, Zhou MS. Vascular insulin resistance: A potential link between cardiovascular and metabolic diseases. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11(1):48–55.
 79. Zhou MS, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):12.
 80. Brown MS, Goldstein JL. Selective versus Total Insulin Resistance: A Pathogenic Paradox. *Cell Metab*. 2008;7(2):95–6.
 81. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(2):19–39.
 82. Shah A, Mehta N, Reilly MP. Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2008;32(6):638–44.
 83. Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocr Connect*. 2015;4(1):R1–15.

84. Naïmi M, Gautier N, Chaussade C, Valverde AM, Accili D, Van Obberghen E. Nuclear forkhead box O1 controls and integrates key signaling pathways in hepatocytes. *Endocrinology*. 2007;148(5):2424–34.
85. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of Plasma Triglycerides in Insulin Resistance and Diabetes. *Arch Med Res*. 2005;36(3):232–40.
86. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes*. 2017;66(4):815–22.
87. Consitt LA, Bell JA, Houmard JA. Intramuscular lipid metabolism, insulin action, and obesity. *IUBMB Life*. 2009;61(1):47–55.
88. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(11):2276–83.
89. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharm Des*. 2008;14(12):1225–30.
90. Castoldi A, Naffah de Souza C, Câmara NOS, Moraes-Vieira PM. The Macrophage Switch in Obesity Development. *Front Immunol*. 2015;6:637.
91. Usman S. Insulin Resistance Study in Diabetes Mellitus Type II and Its Correlation with Obesity. *American Journal of Life Sciences*. 2014;2(2):96.
92. Abu-Farha M, Behbehani K, Elkum N. Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:76.
93. Gnacińska M, Małgorzewicz S, Stojek M, Łysiak-Szydłowska W, Sworczak K. Role of adipokines in complications related to obesity: a review. *Adv Med Sci*. 2009;54(2):150–7.
94. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1784–92.
95. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med*. 2007;13(3):332–9.
96. Yoon MJ, Lee GY, Chung JJ, Ahn YH, Hong SH, Kim JB. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated

- protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes*. 2006;55(9):2562–70.
97. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003;26(8):2442–50.
 98. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res*. 2000;32(2):47–50.
 99. Valsamakis G, Chetty R, McTernan PG, Al-Daghri NM, Barnett AH, Kumar S. Fasting serum adiponectin concentration is reduced in Indo-Asian subjects and is related to HDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5(2):131–5.
 100. Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:103.
 101. Swarbrick MM, Havel PJ. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(2):87–102.
 102. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(1):29–33.
 103. Kim JY, Ahn SV, Yoon JH, Koh SB, Yoon J, Yoo BS, et al. Prospective Study of Serum Adiponectin and Incident Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1547–53.
 104. Saetang J, Sangkhathat S. Diets link metabolic syndrome and colorectal cancer development. *Oncol Rep*. 2017;37(3):1312–20.
 105. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjønneland A, et al. Body Size and Risk of Colon and Rectal Cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(13):920–31.
 106. Stürmer T, Buring JE, Lee IM, Gaziano JM, Glynn RJ. Metabolic Abnormalities and Risk for Colorectal Cancer in the Physicians' Health Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2006;15(12):2391–7.
 107. Pelucchi C, Negri E, Talamini R, Levi F, Giacosa A, Crispo A, et al. Metabolic syndrome is associated with colorectal cancer in men. *Eur J Cancer*. 2010;46(10):1866–72.
 108. Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, Rosamond WD, Folsom AR. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer*. 2006;107(1):28–36.
 109. Calle EE. Obesity and cancer. *BMJ*. 2007;335(7630):1107–8.

110. Yang MH, Rampal S, Sung J, Choi YH, Son HJ, Lee JH, et al. The Association of Serum Lipids With Colorectal Adenomas. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(5):833–41.
111. Keum N, Lee DH, Kim R, Greenwood DC, Giovannucci EL. Visceral adiposity and colorectal adenomas: dose-response meta-analysis of observational studies. *Annals of Oncology*. 2015;26(6):1101–9.
112. Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Interaction between Adiponectin and Leptin Influences the Risk of Colorectal Adenoma. *Cancer Res*. 2010;70(13):5430–7.
113. Silveira EA, Kliemann N, Noll M, Sarrafzadegan N, Oliveira C. Visceral obesity and incident cancer and cardiovascular disease: An integrative review of the epidemiological evidence. *Obesity Reviews*. 2021;22(1):e13088.
114. Aleksandrova K, Nimptsch K, Pischon T. Influence of Obesity and Related Metabolic Alterations on Colorectal Cancer Risk. *Curr Nutr Rep*. 2013;2(1):1–9.
115. Mendonça FM, de Sousa FR, Barbosa AL, Martins SC, Araújo RL, Soares R, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: Which link? *Metabolism*. 2015;64(2):182–9.
116. Giovannucci E. Insulin, Insulin-Like Growth Factors and Colon Cancer: A Review of the Evidence. *J Nutr*. 2001;131(11):3109S–20S.
117. Ibrahim YH, Yee D. Insulin-like growth factor-I and cancer risk. *Growth Hormone & IGF Research*. 2004;14(4):261–9.
118. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacol Rev*. 2004;56(4):549–80.
119. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*. 2004;92(3):347–55.
120. Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Hiramatsu T, Hatano K, Nagawa H. Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11(2):466–72.
121. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol*. 2012;85(1009):1–10.
122. Ritchie SA, Connell JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(4):319–26.
123. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments. *Circulation*. 2007;116(1):39–48.

124. Popovic DS, Vukovic B, Mitrovic M, Tomic-Naglic D, Stokic E. The predictive value of various visceral adiposity indicators in detecting the presence of impaired fasting glucose. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*. 2020;29(1):17–23.
125. Popovic DS, Mitrovic M, Tomic-Naglic D, Icin T, Bajkin I, Vukovic B, et al. The Wnt/B-catenin Signalling Pathway Inhibitor Sclerostin is a Biomarker for Early Atherosclerosis in Obesity. *Curr Neurovasc Res*. 2017;14(3):200–6.
126. Oh TH, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Choi KS, Chung JW, et al. Visceral obesity as a risk factor for colorectal neoplasm. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(3):411–7.
127. Schapira DV, Clark RA, Wolff PA, Jarrett AR, Kumar NB, Aziz NM. Visceral obesity and breast cancer risk. *Cancer*. 1994;74(2):632–9.
128. Von Hafe P, Pina F, Pérez A, Tavares M, Barros H. Visceral Fat Accumulation as a Risk Factor for Prostate Cancer. *Obes Res*. 2004;12(12):1930–5.
129. Tsujinaka S, Konishi F, Kawamura YJ, Saito M, Tajima N, Tanaka O, et al. Visceral obesity predicts surgical outcomes after laparoscopic colectomy for sigmoid colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(12):1757–67.
130. Pinthus JH, Kleinmann N, Tisdale B, Chatterjee S, Lu JP, Gillis A, et al. Lower Plasma Adiponectin Levels Are Associated with Larger Tumor Size and Metastasis in Clear-Cell Carcinoma of the Kidney. *Eur Urol*. 2008;54(4):866–74.
131. Aballay LR, Eynard AR, Díaz M del P, Navarro A, Muñoz SE. Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutr Rev*. 2013;71(3):168–79.
132. Pejin R, Stokic E, Tanackov I, Popovic D, Bjelica A, Jovanovic A. Chronic inflammation and lipid profile parameters in obese subjects with normal and disturbed glucose metabolism. *Srp Arh Celok Lek*. 2019;147(3–4):173–80.
133. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;314(1):1–16.
134. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:1–253.
135. Revelo XS, Luck H, Winer S, Winer DA. Morphological and Inflammatory Changes in Visceral Adipose Tissue During Obesity. *Endocr Pathol*. 2014;25(1):93–101.
136. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047–53.
137. Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiologica*. 2012;205(2):194–208.

138. Divoux A, Clément K. Architecture and the extracellular matrix: the still unappreciated components of the adipose tissue. *Obesity Reviews*. 2011;12(5):e494–503.
139. Khan T, Muise ES, Iyengar P, Wang ZV, Chandalia M, Abate N, et al. Metabolic Dysregulation and Adipose Tissue Fibrosis: Role of Collagen VI. *Mol Cell Biol*. 2009;29(6):1575–91.
140. Arner P. Human fat cell lipolysis: Biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(4):471–82.
141. Pasarica M, Gowronska-Kozak B, Burk D, Remedios I, Hymel D, Gimble J, et al. Adipose Tissue Collagen VI in Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):5155–62.
142. Mariman ECM, Wang P. Adipocyte extracellular matrix composition, dynamics and role in obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2010;67(8):1277–92.
143. Szendroedi J, Roden M. Ectopic lipids and organ function. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(1):50–6.
144. Sell H, Eckel J. Adipose tissue inflammation: novel insight into the role of macrophages and lymphocytes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(4):366–70.
145. Cao Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(9):2362–8.
146. Cao Y. Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(2):107–15.
147. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo MT, Ventura V, et al. Insulin Resistance and Cancer Risk: An Overview of the Pathogenetic Mechanisms. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:1–12.
148. Cohen DH, LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(5):F27–45.
149. Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The Link between the Metabolic Syndrome and Cancer. *Int J Biol Sci*. 2011;7(7):1003–15.
150. Kaklamani VG, Linos A, Kaklamani E, Markaki I, Koumantaki Y, Mantzoros CS. Dietary Fat and Carbohydrates Are Independently Associated With Circulating Insulin-Like Growth Factor 1 and Insulin-Like Growth Factor–Binding Protein 3 Concentrations in Healthy Adults. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(10):3291–8.
151. Kaklamani VG, Linos A, Kaklamani E, Markaki I, Mantzoros C. Age, sex, and smoking are predictors of circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):813–7.

152. Allan LA, Morrice N, Brady S, Magee G, Pathak S, Clarke PR. Inhibition of caspase-9 through phosphorylation at Thr 125 by ERK MAPK. *Nat Cell Biol.* 2003;5(7):647–54.
153. Pais R, Silaghi H, Silaghi AC, Rusu ML, Dumitrascu DL. Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2009;15(41):5141-8.
154. Lagiou P, Signorello LB, Trichopoulos D, Tzonou A, Trichopoulou A, Mantzoros CS. Leptin in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer.* 1998;76(1):25–8.
155. Mantzoros CS, Bolhke K, Moschos S, Cramer DW. Leptin in relation to carcinoma in situ of the breast: a study of pre-menopausal cases and controls. *Int J Cancer.* 1999;80(4):523–6.
156. Moon HS, Dalamaga M, Kim SY, Polyzos SA, Hamnvik OP, Magkos F, et al. Leptin's Role in Lipodystrophic and Nonlipodystrophic Insulin-Resistant and Diabetic Individuals. *Endocr Rev.* 2013;34(3):377–412.
157. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The Role of Adiponectin in Cancer: A Review of Current Evidence. *Endocr Rev.* 2012;33(4):547–94.
158. Spyridopoulos TN, Petridou ETh, Skalkidou A, Dessypris N, Chrousos GP, Mantzoros CS, et al. Low adiponectin levels are associated with renal cell carcinoma: A case-control study. *Int J Cancer.* 2007;120(7):1573–8.
159. Michalakis K, Williams CJ, Mitsiades N, Blakeman J, Balafouta-Tselenis S, Giannopoulos A, et al. Serum Adiponectin Concentrations and Tissue Expression of Adiponectin Receptors Are Reduced in Patients with Prostate Cancer: A Case Control Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2007;16(2):308–13.
160. Barb D, Pazaitou-Panayiotou K, Mantzoros CS. Adiponectin: a link between obesity and cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006;15(8):917–31.
161. Dolcet X, Llobet D, Pallares J, Matias-Guiu X. NF-κB in development and progression of human cancer. *Virchows Archiv.* 2005;446(5):475–82.
162. Sertznig P, Seifert M, Tilgen W, Reichrath J. Present concepts and future outlook: Function of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) for pathogenesis, progression, and therapy of cancer. *J Cell Physiol.* 2007;212(1):1–12.
163. Seidell J, Bakker C, van der Kooy K. Imaging techniques for measuring adipose-tissue distribution--a comparison between computed tomography and 1.5-T magnetic resonance. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(6):953–7.
164. van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17(4):187–96.

165. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Waliul Islam AH, Menju M, Yamasaki K, et al. Abdominal Fat: Standardized Technique for Measurement at CT. *Radiology*. 1999;211(1):283–6.
166. Kobayashi J, Tadokoro N, Watanabe M, Shinomiya M. A novel method of measuring intra-abdominal fat volume using helical computed tomography. *Int J Obes*. 2002;26(3):398–402.
167. Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, et al. Adipose Tissue Quantification by Imaging Methods: A Proposed Classification. *Obes Res*. 2003;11(1):5–16.
168. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2008;33(5):997–1006.
169. B. Heymsfield S, Wang Z, Baumgartner RN, Ross R. Human Body Composition: Advances in Models and Methods. *Annu Rev Nutr*. 1997;17(1):527–58.
170. Treuth M, Hunter G, Kekes-Szabo T. Estimating intraabdominal adipose tissue in women by dual-energy X-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(3):527–32.
171. Hill AM, LaForgia J, Coates AM, Buckley JD, Howe PR. Estimating Abdominal Adipose Tissue with DXA and Anthropometry. *Obesity*. 2007;15(2):504–504.
172. Bertin E, Marcus C, Ruiz JC, Eschard JP, Leutenegger M. Measurement of visceral adipose tissue by DXA combined with anthropometry in obese humans. *Int J Obes*. 2000;24(3):263–70.
173. Armellini F, Zamboni M, Robbi R, Todesco T, Rigo L, Bergamo-Andreis IA, et al. Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(4):209–14.
174. Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akiyama K, Nishide T, Matsushima Y, et al. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med*. 1993;95(3):309–14.
175. Stolk R, Wink O, Zelissen P, Meijer R, van Gils A, Grobbee D. Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue. *Int J Obes*. 2001;25(9):1346–51.
176. Ono T, Taniguchi N, Osawa M, Onoguchi A, Kaneko S, Nakazawa Y, et al. The usefulness of mesenterium thickness as an index of visceral fat accumulation. *Journal of Medical Ultrasonics*. 2003;30(3):153–61.

177. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bosello O, Bergamo-Andreis IA, et al. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. *Journal of Clinical Ultrasound*. 1990;18(7):563–7.
178. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Azjen S, Zanella MT, Ferreira SR. Methods of Estimation of Visceral Fat: Advantages of Ultrasonography. *Obes Res*. 2003;11(12):1488–94.
179. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clinical Nutrition*. 2004;23(6):1430–53.
180. Sarhill N, Walsh D, Nelson K, Homsí J, Komurcu S. Bioelectrical impedance, cancer nutritional assessment, and ascites. *Supportive Care in Cancer*. 2000;8(4):341–3.
181. Kvist H, Chowdhury B, Grangård U, Tylén U, Sjöström L. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr*. 1988;48(6):1351–61.
182. World Health Organisation (WHO). Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health [Internet]. 2004 [pristupljeno 23.8.2023]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9241592222>
183. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *BMJ*. 1985;290(6483):1692–4.
184. Onat A, Avcı GŞ, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes*. 2004;28(8):1018–25.
185. Seidell JC, Oosterlee A, Deurenberg P, Hautvast JG, Ruijs JH. Abdominal fat depots measured with computed tomography: effects of degree of obesity, sex, and age. *Eur J Clin Nutr*. 1988;42(9):805–15.
186. Kullberg J, von Below C, Lönn L, Lind L, Ahlström H, Johansson L. Practical approach for estimation of subcutaneous and visceral adipose tissue. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007;27(3):148–53.
187. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Screening and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012;143(3):844–57.

188. Hermann S, Rohrmann S, Linseisen J. Lifestyle factors, obesity and the risk of colorectal adenomas in EPIC-Heidelberg. *Cancer Causes & Control*. 2009;20(8):1397–408.
189. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current cigarette smoking among adults - United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(44):889–94.
190. Ben Q, Wang L, Liu J, Qian A, Wang Q, Yuan Y. Alcohol drinking and the risk of colorectal adenoma. *European Journal of Cancer Prevention*. 2015;24(4):286–95.
191. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Trichopoulos D, Rosner BA, et al. Folate, Methionine, and Alcohol Intake and Risk of Colorectal Adenoma. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(11):875–83.
192. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-Time Running Reduces All-Cause and Cardiovascular Mortality Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):472–81.
193. World Health Organisation (WHO). Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation [Internet]. 2008 [pristupljeno 23.8.2023]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491>
194. Mauad FM, Chagas-Neto FA, Benedeti ACGS, Nogueira-Barbosa MH, Muglia VF, Carneiro AAO, et al. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography. *Radiol Bras*. 2017;50(3):141–7.
195. Nikolic I, Pavin S, Kukic B, Bogdanovic B, Ilic M, Majdevac I, et al. Bevacizumab in neoadjuvant treatment of patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Arch Oncol*. 2010;18(3):75–8.
196. Binefa G. Colorectal cancer: From prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6786-808.
197. Hagggar F, Boushey R. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009;22(04):191–7.
198. Johnson IT, Lund EK. Review article: nutrition, obesity and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(2):161–81.
199. Sninsky JA, Shore BM, Lupu GV, Crockett SD. Risk Factors for Colorectal Polyps and Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(2):195–213.
200. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254-272.

201. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, de Boer J, Levin TR, et al. Variation of Adenoma Prevalence by Age, Sex, Race, and Colon Location in a Large Population: Implications for Screening and Quality Programs. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(2):172–80.
202. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgarn BR. Prevalence of Adenomas and Colorectal Cancer in Average Risk Individuals: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(12):1272–8.
203. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 1990;98(2):371–9.
204. Pendergrass CJ, Edelstein DL, Hyland LM, Phillips BT, Iacobuzio–Donahue C, Romans K, et al. Occurrence of Colorectal Adenomas in Younger Adults: An Epidemiologic Necropsy Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(9):1011–5.
205. Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool. *Gut*. 1982;23(10):835–42.
206. White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Henley SJ. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *Am J Prev Med*. 2014;46(3):S7-15.
207. Nagata N, Sakamoto K, Arai T, Niikura R, Shimbo T, Shinozaki M, et al. Visceral abdominal fat measured by computed tomography is associated with an increased risk of colorectal adenoma. *Int J Cancer*. 2014;135(10):2273–81.
208. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Results of Screening Colonoscopy among Persons 40 to 49 Years of Age. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(23):1781–5.
209. Villavicencio RT, Rex DK. Colonic adenomas: prevalence and incidence rates, growth rates, and miss rates at colonoscopy. *Semin Gastrointest Dis*. 2000;11(4):185–93.
210. McCashland TM, Brand R, Lyden E, de Garmo P, CORI Research Project. Gender differences in colorectal polyps and tumors. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):882–6.
211. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orłowska J, et al. Colonoscopy in Colorectal-Cancer Screening for Detection of Advanced Neoplasia. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(18):1863–72.

212. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty BM, et al. Quality Indicators for Colonoscopy. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(1):72–90.
213. Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet*. 1994;7(4):536–40.
214. Everson GT, McKinley C, Kern F. Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *Journal of Clinical Investigation*. 1991;87(1):237–46.
215. Campagnoli C, Biglia N, Altare F, Lanza MG, Lesca L, Cantamessa C, et al. Differential effects of oral conjugated estrogens and transdermal estradiol on insulin-like growth factor 1, growth hormone and sex hormone binding globulin serum levels. *Gynecological Endocrinology*. 1993;7(4):251–8.
216. Samadder NJ, Smith KR, Hanson H, Pimentel R, Wong J, Boucher K, et al. Increased Risk of Colorectal Cancer Among Family Members of All Ages, Regardless of Age of Index Case at Diagnosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(13):2305-11.
217. Jung IS, Shin CM, Park SJ, Park YS, Yoon H, Jo HJ, et al. Association of visceral adiposity and insulin resistance with colorectal adenoma and colorectal cancer. *Intest Res*. 2019;17(3):404–12.
218. Seo JY, Han YM, Chung SJ, Lim SH, Bae JH, Chung GE. Visceral Obesity Is a More Important Factor for Colorectal Adenomas than Skeletal Muscle or Body Fat. *Cancers (Basel)*. 2022;14(21):5256.
219. Kim NH, Jung YS, Park JH, Park DI, Sohn CI. Association between family history of colorectal cancer and the risk of metachronous colorectal neoplasia following polypectomy in patients aged < 50 years. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019;34(2):383-9.
220. Reitsma MB, Fullman N, Ng M, Salama JS, Abajobir A, Abate KH, et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2017;389(10082):1885–906.
221. Durko L, Malecka-Panas E. Lifestyle Modifications and Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2014;10(1):45–54.

222. Leufkens AM, Van Duijnhoven FJ, Siersema PD, Boshuizen HC, Vrieling A, Agudo A, et al. Cigarette Smoking and Colorectal Cancer Risk in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(2):137–44.
223. Jung YS, Kim NH, Yang HJ, Park SK, Park JH, Park DI, et al. The impact of passive smoking on the risk of colorectal neoplasia in never, former, and current smokers. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(5):1023–30.
224. Pelucchi C, Tramacere I, Boffetta P, Negri E, Vecchia C La. Alcohol Consumption and Cancer Risk. *Nutr Cancer*. 2011;63(7):983–90.
225. Fagunwa IO, Loughrey MB, Coleman HG. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(5):561–8.
226. Wang Y, Duan H, Yang H, Lin J. A pooled analysis of alcohol intake and colorectal cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):6878–89.
227. Blasiak J, Trzeciak A, Malecka-Panas E, Drzewoski J, Wojewódzka M. In vitro genotoxicity of ethanol and acetaldehyde in human lymphocytes and the gastrointestinal tract mucosa cells. *Toxicology in Vitro*. 2000;14(4):287–95.
228. Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2016;7(3):105–14.
229. Duthie SJ. Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of DNA instability. *Br Med Bull*. 1999;55(3):578–92.
230. Zhu JZ, Wang YM, Zhou QY, Zhu KF, Yu CH, Li YM. Systematic review with meta-analysis: alcohol consumption and the risk of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(4):325–37.
231. Krstic MN, Mijac DD, Popovic DD, Pavlovic Markovic A, Milosavljević T. General Aspects of Primary Cancer Prevention. *Digestive Diseases*. 2019;37(5):406–15.
232. Guo CG, Ma W, Drew DA, Cao Y, Nguyen LH, Joshi AD, et al. Aspirin Use and Risk of Colorectal Cancer Among Older Adults. *JAMA Oncol*. 2021;7(3):428–35.
233. Liang PS, Shaikat A, Crockett SD. AGA Clinical Practice Update on Chemoprevention for Colorectal Neoplasia: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(7):1327–36.
234. Milano A, Bianco MA, Buri L, Cipolletta L, Grossi E, Rotondano G, et al. Metabolic syndrome is a risk factor for colorectal adenoma and cancer: a study in a White

- population using the harmonized criteria. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:175628481986783.
235. Okabayashi K, Ashrafian H, Hasegawa H, Yoo JH, Patel VM, Harling L, et al. Body Mass Index Category as a Risk Factor for Colorectal Adenomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(8):1175–85.
236. Wu H, Zhang J, Zhou B. Metabolic syndrome and colorectal adenoma risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(5):101749.
237. Liu ZH, Zhang GX, Zhang H, Jiang L, Deng Y, Chan FS, Fan JK. Association of body fat distribution and metabolic syndrome with the occurrence of colorectal adenoma: A case-control study. *Journal of Digestive Diseases*. 2021;22(4):222-9.
238. Stevens J, Katz EG, Huxley RR. Associations between gender, age and waist circumference. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(1):6–15.
239. Murphy J, Bacon SL, Morais JA, Tsoukas MA, Santosa S. Intra-Abdominal Adipose Tissue Quantification by Alternative Versus Reference Methods: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity*. 2019; 27(7):1115–22.
240. Jeon HH, Lee YK, Kim DH, Pak H, Shin SY, Seo JH. Risk for metabolic syndrome in the population with visceral fat area measured by bioelectrical impedance analysis. *Korean J Intern Med*. 2021;36(1):97–105.
241. Eickemberg M, Oliveira CC, Roriz AK, Fontes GA, Mello AL, Sampaio LR. Bioelectrical impedance and visceral fat: a comparison with computed tomography in adults and elderly. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2013;57(1):27–32.
242. Nam SY, Kim BC, Han KS, Ryu KH, Park BJ, Kim HB, et al. Abdominal Visceral Adipose Tissue Predicts Risk of Colorectal Adenoma in Both Sexes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(5):443–50.
243. Bazzocchi A, Filonzi G, Ponti F, Sassi C, Salizzoni E, Battista G, et al. Accuracy, Reproducibility and Repeatability of Ultrasonography in the Assessment of Abdominal Adiposity. *Acad Radiol*. 2011;18(9):1133–43.
244. Wagner DR. Ultrasound as a tool to assess body fat. *Journal of obesity*. 2013;2013:280713.
245. Rolfe ED, Sleigh A, Finucane FM, Brage S, Stolk RP, Cooper C, et al. Ultrasound Measurements of Visceral and Subcutaneous Abdominal Thickness to Predict Abdominal Adiposity Among Older Men and Women. *Obesity*. 2010;18(3):625–31.

246. Pimanov S, Bondarenko V, Makarenko E. Visceral fat in different locations assessed by ultrasound: Correlation with computed tomography and cut-off values in patients with metabolic syndrome. *Clin Obes.* 2020;10(6):e12404.
247. Singh S, Sharma AN, Murad MH, Buttar NS, El-Serag HB, Katzka DA, et al. Central Adiposity Is Associated With Increased Risk of Esophageal Inflammation, Metaplasia, and Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2013;11(11):1399-412.
248. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2169–80.
249. Diep Nguyen T. Adiponectin: Role in physiology and pathophysiology. *Int J Prev Med.* 2020;11(1):136.
250. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *Journal of molecular cell biology.* 2016;8(2):93-100.
251. Von Frankenberg AD, do Nascimento FV, Gatelli LE, Nedel BL, Garcia SP, de Oliveira CS, et al. Major components of metabolic syndrome and adiponectin levels: A cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):26.
252. Xu XT, Xu Q, Tong JL, Zhu MM, Huang ML, Ran ZH, et al. Meta-analysis: Circulating adiponectin levels and risk of colorectal cancer and adenoma. *J Dig Dis.* 2011;12(4):234–44.
253. Liu Z, Liang S, Que S, Zhou L, Zheng S, Mardinoglu A. Meta-analysis of adiponectin as a biomarker for the detection of metabolic syndrome. *Frontiers in physiology.* 2018;9:1238.
254. Gariballa S, Alkaabi J, Yasin J, Al Essa A. Total adiponectin in overweight and obese subjects and its response to visceral fat loss. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):55.
255. Guenther M, James R, Marks J, Zhao S, Szabo A, Kidambi S. Adiposity distribution influences circulating adiponectin levels. *Translational Research.* 2014;164(4):270–7.
256. Harris MF. The metabolic syndrome. *Aust Fam Physician.* 2013;42(8):524–7.
257. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40–50.
258. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports.* 2018;20(2):12.
259. Maksimović M, Gudelj Rakić JM, Vlajinac HD, Vasiljević ND, Nikić MI, Marinković JM. Comparison of different anthropometric measures in the adult population in Serbia

- as indicators of obesity: Data from the National Health Survey 2013. *Public Health Nutr.* 2016;19(12):2246–55.
260. Buford TW. Hypertension and aging. *Ageing Res Rev.* 2016;26:96–111.
 261. Spitler KM, Davies BSJ. Aging and plasma triglyceride metabolism. *J Lipid Res.* 2020;61(8):1161–7.
 262. Wilson PWF, Anderson KM, Harri T, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of Change in Total Cholesterol and HDL-C With Age: The Framingham Study. *J Gerontol.* 1994;49(6):M252–7.
 263. Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circ Res.* 2018;123(7):886–904.
 264. Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Metabolic syndrome in Spain: Prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and who proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(3):241–8.
 265. Trabulo D, Ribeiro S, Martins C, Teixeira C, Cardoso C, Mangualde J, et al. Metabolic syndrome and colorectal neoplasms: An ominous association. *World J Gastroenterol.* 2015;21(17):5320–7.
 266. Jinjuvadia R, Lohia P, Jinjuvadia C, Montoya S, Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and colorectal neoplasm: systemic review and meta-analysis. *Journal of clinical gastroenterology.* 2013;47(1):33.
 267. Beigh SH, Jain S. Prevalence of metabolic syndrome and gender differences. *Bioinformation.* 2012;8(13):613–6.
 268. Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA.* 2020;323(24):2526-8.
 269. Chiu H, Lin J, Shun C, Liang J, Lee Y, Huang S, et al. Association of Metabolic Syndrome With Proximal and Synchronous Colorectal Neoplasm. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2007;5(2):221–9.
 270. Kim JH, Lim YJ, Kim YH, Sung IK, Shim SG, Oh SO, et al. Is Metabolic Syndrome A Risk Factor for Colorectal Adenoma? *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2007;16(8):1543–6.
 271. Morita T, Tabata S, Mineshita M, Mizoue T, Moore MA, Kono S. The metabolic syndrome is associated with increased risk of colorectal adenoma development: the Self-Defense Forces health study. *Asian Pacific journal of cancer prevention.* 2005;6(4):485.

272. Seo IK, Kim BJ, Kim B, Choi CH, Kim JW, Kim JG, et al. Abdominal fat distribution measured using computed tomography is associated with an increased risk of colorectal adenoma in men. *Medicine*. 2017;96(37):e8051.

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

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Висцерална гојазност и метаболички синдром код болесника са колоректалним аденомима
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Клиника за гастроентерологију и хепатологију Универзитетског клиничког центра Војводине б) в)
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије, смер клиничка истраживања
1. Опис података
<p><i>1.1 Врста студије</i></p> <p><i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i></p> <p>Истраживање је спроведено као студија пресека и обухватило је пацијенте старости 40-75 година којима је у периоду од јануара 2022. године до јануара 2023. године у Ендоскопском кабинету Клинике за гастроентерологију и хепатологију Универзитетског клиничког центра Војводине урађена тотална колоноскопија. Испитивану групу чинили су пацијенти са уредним налазом колоноскопије, а контролну групу пацијенти са аденомима дебелог црева. Питања која су била предмет истраживања била су: Да ли пацијенти са аденомима дебелог црева имају већу количину висцералне масти, чешће присуство метаболичког синдрома и нижи ниво адипонектина у серуму у односу на контролну групу? Која метода процене висцералне масти боље корелира са постојањем аденома дебелог црева? Да ли метаболички синдром и висцерална гојазност утичу на димензије, број, локализацију и хистолошке карактеристике аденома дебелог црева?</p> <p><i>1.2 Врсте података</i></p> <p>а) квантитативни</p> <p>б) квалитативни</p>

1.3. Начин прикупљања података

а) 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: венска крв

ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____

е) текст, навести врсту: литературни изводи

ж) мапа, навести врсту _____

з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

Формат података: текстуалан, графички и табеларан

Количина унетих података: 4712

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) Excel фајл, датотека: две Excel фајл датотеке

б) SPSS фајл, датотека: један IBM SPSS 22.0 фајл, конвертован у csv. формат

с) PDF фајл, датотека _____

д) Текст фајл, датотека _____

е) JPG фајл, датотека _____

ф) Остало, датотека _____

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли: 33

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.): 120 испитаника

1.3.3. Поновљена мерења

а) да

б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) временски размак између поновљених мера је _____
- б) варијабле које се више пута мере односе се на _____
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

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 _____

б) корелационо истраживање, навести тип: студија пресека

ц) анализа текста, навести тип: прикупљање података из литературе

д) остало, навести шта _____

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

ELISA (engl. enzyme-linked immunosorbent assay) - enzim vezujući imunosorbentski test (ELISA test) употребом реагенаса фирме EUROIMMUN на апарату EUROIMMUN Analyzer I-2P

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

Антропометријска мерења, мерење крвног притиска, ултразвучни преглед и мерење биоелектричном импеданцијом рађени су према стандардним поступцима уз поштовање принципа добре клиничке праксе.

Подаци прикупљени упитником проверавани су са одговарајућом пратећом медицинском документацијом коју је сваки испитаник приложио уз упитник. Узорковање крви за лабораторијске анализе вршено је уз адекватну припрему, након чега су лабораторијске анализе рађене стандардизованим техникама и методама у аутоматизованим уређајима (хематолошким бројачима, анализаторима и апаратима). Квалитет лабораторијских резултата је контролисан у складу са стандардима добре лабораторијске праксе и по стандардној лабораторијској процедури валидације добијених резултата.

Испитивање и процена свих испитаника је вршена под надзором аутора, док је накнадна обрада и анализа добијених података вршена од стране аутора уз сугестије ментора. Квалитет података је контролисан детаљном постпроцедуралном обрадом, адекватним статистичким методама и поређењем са релевантним публикацијама.

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

Сви подаци и лабораторијски резултати су били доступни у папирној форми, након чега су уношени у матрицу, уз двоструки преглед контроле уноса података.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у репозиторијуму докторских дисертација Универзитета у Новом Саду.

3.1.2. URL адреса <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf>

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- а) Да
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) Не

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **трајно**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? **Да Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? **Да, уз дозволу аутора**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да Не

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

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

25.02.2019. године, Етички одбор Клиничког центра Војводине

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, након објављивања појединачних публикација

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:

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

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

Ауторство-некомерцијално - без прераде. Дозвољава се умножавање, дистрибуција и јавно саопштавање дела ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Улоге и одговорност

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

Димитрије Дамјанов

dimitrije.damjanov@mf.uns.ac.rs

ddamjan.dd@gmail.com

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

Димитрије Дамјанов

dimitrije.damjanov@mf.uns.ac.rs

ddamjan.dd@gmail.com

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

Димитрије Дамјанов

dimitrije.damjanov@mf.uns.ac.rs

ddamjan.dd@gmail.com