

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Jasna M. Gačić

ISPITIVANJE POVEZANOSTI  
METABOLIČKOG SINDROMA SA  
KOLOREKTALNIM KARCINOMOM

Doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
MEDICAL FACULTY

Jasna M. Gačić

EXAMINATION OF CONECTION  
BETWEEN METABOLIC SYNDROM AND  
COLORECTAL CANCER

Doctoral dissertation

Belgrade, 2016.

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Jasna M. Gačić

ISPITIVANJE POVEZANOSTI  
METABOLIČKOG SINDROMA SA  
KOLOREKTALNIM KARCINOMOM

Doktorska disertacija

Beograd, 2016.

## PODACI O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE

**Mentor:** Prof. dr Tomislav Randjelović, Redovni profesor Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Urgentni Centar, Hirurška klinika;

**Komentor:** Prof. dr Vesna Dimitrijević-Srećković, Vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma.

### **Članovi komisije:**

Prof. dr Milan Petakov, Redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma;

Prof. dr Nebojša Ivanović, Vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, KBC „Bežanijska kosa” Beograd, Klinika za onkohirurgiju;

Doc. dr Bratislav Lazić, Docent na Medicinskom fakultet u Prištini, sa sedištem u Kosovskoj Mitovici, Hirurška klinika KBC Priština.

Zahvaljujem se Prof. dr Tomislavu Randjeloviću, mentoru i Prof. dr Vesni Dimitrijević- Srecković komentoru ovog rada koji su mi omogućili da se bavim istraživanjem u toku kog su mi ukazali veliku profesionalnu i prijateljsku pomoć.

Zahvaljujem se i direktoru hirurške klinike dr Blagoju Djukanoviću, kao i kolegama i medicinskim sestrama sa Odseka za koloproktologiju KBC „Bežanijska kosa“, koji su pomogli ostvarivanje ovog rada.

Zahvaljujem se specijalizantima dr Simoni Petričević i dr Nikoli Tešiću za svesrdnu pomoć pri obradi pacijenata za ovaj rad.

Zahvaljujem se svojoj porodici za veliko razumevanje i podršku.

## ISPITIVANJE POVEZANOSTI METABOLIČKOG SINDROMA SA KOLOREKTALNIM KARCINOMOM

### **Rezime**

**Uvod:** Metabolički sindrom (MS) i slični metabolički poremećaji prikazani su kao faktor rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma (KRK). Cilj ove studije bio je da se istraži potencijalna uloga MS u patogenezi KRK. Takođe, upoređivani su i nivoi serumskih inflamatornih i tumorskih markera, kao i vrednosti biohemijskih parametara sa prisustvom MS kod pacijenata sa KRK.

**Metode:** Retrospektivna kohortna studija obuhvatila je 194 bolesnika sa dijagnostikovanim KRK, koji su podeljeni u dve grupa na osnovu prisustva MS. Podaci su prikupljeni iz istorija bolesti kao i na osnovu merenja bolesnika (telesna težina, visina, obim struka), na odeljenju Opšte hirurgije Kliničko bolničkog centra „Bežanijska kosa“ u Beogradu. Ispitivani su biohemijski parametri, kao i nivoi CEA, CA 19-9, AFP i CRP koji su upoređivani sa prisustvom MS.

**Rezultati:** Vrednosti indeksa telesne mase, obima struka, sistolnog pritiska, glukoze i triglicerida bili su statistički značajno povišeni kod pacijenata sa KRK kog kojih je dijagnostikovan MS, dok su vrednosti HDL-holesterola bili značajno sniženi. Broj komponenti metaboličkog sindroma bio je značajno manji 3 meseca nakon hirurške intervencije. Vrednosti alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, alkalne fosfataze, direktnog i ukupnog bilirubina, ukupnih proteina, uree i kreatinina nisu se značajno razlikovale među ispitivanim grupama. Uočeno je značajno smanjenje vrednosti CRP među ispitivanim grupama tri meseca nakon hirurške intervencije. Vrednosti AFP i CEA bile su povišene i znad graničnih vrednosti među pacijentima sa metaboličkim sindromom, ali uočene razlike nisu bile statistički značajne. Vrednost CA 19-9 bile su statistički značajno veće u grupi sa metaboličkim sindromom i pre i 3 meseca postopeativno, ali vrednosti ispitivanog markera nisu prelazile granične vrednosti.

**Zaključak:** Rezultati ove studije ukazuju na moguću povezanost između prisustva MS i povećanog rizika za nastanak KRK. Potrebno je sprovesti velike prospektivne studije da

bi se ispitala potencijalna uloga serumskih markera u skriningu KRK kod pacijenata kod kojih je dijagnostikovano MS.

**Ključne reči:** Metabolički sindrom, kolorektalna neoplazma; tumorski marker; C-reaktivni protein; biohemijske analize

**Naučna oblast:** opšta hirurgija

**Uža naučna oblast:** koloproktologija

## EXAMINATION OF CONNECTION BETWEEN METABOLIC SYNDROME AND COLORECTAL CANCER

### Summary

**Background:** Metabolic syndrome (MS) and related metabolic alteration have been represented as a risk for colorectal carcinoma (CRC) development. This study aimed to evaluate the potential role of MS in the pathogenesis of colorectal cancer. Additionally, the levels of serum - inflammatory and tumor markers, as well as biochemical parameters were correlated with the presence of MS in patients with diagnosed CRC.

**Methods:** The retrospective cohort study consisted of 194 patients diagnosed with CRC, divided into two groups based on the presence of MS. Medical data were collected from the patients' medical records as well as measurement of patients (body height, weight, circumference) at the Department of General Surgery, Clinical Hospital Center „Bežanijska kosa”, Belgrade. Biochemical parameters and the levels of inflammatory and tumor markers CEA, CA 19-9, AFP, and CRP were registered and correlated with the presence of MS.

**Results:** The values of BMI, waist circumference, systolic pressure, glucose, and triglycerides were significantly increased in CRC patients with metabolic syndrome, while the values of HDL-C were significantly decreased. A number of MS components were significantly decreased 3 months after the surgical procedure. The values of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, direct and total bilirubin, urea and creatinine were not significantly different between examined groups. The values of CRP were significantly increased 3 months after surgical procedures in investigated groups. The values of AFP and CEA were increased and above the limit values between patients with MS, but observed differences were not statistically significant. The values of CA 19-9 were significantly increased in the group with MS pre- and postoperatively, but its values were below the limit.

**Conclusions:** This study showed possible correlation among MS and increased risk for CRC. Large prospective population-based studies are needed to establish the real benefit of molecular markers for CRC screening in patients with MS.



**Keywords:** Metabolic Syndrome; Colorectal Neoplasms; Biochemistry Analysis; Biomarkers.

**Scientific field:** General surgery

**Short scientific field:** Coloproctology

# SADRŽAJ

1.	UVOD	
1.1.	Anatomske karakteristike kolorektuma	2
1.1.	Topografska anatomija kolorektuma	2
1.1.2.	Lokalizacija i veze kolorektuma	2
1.1.3.	Vaskularizacija i limfatici kolorektuma	3
1.2.	Histologija kolorektuma	4
1.3.	Fiziologija kolorektuma	5
1.4.	Karcinom kolorektuma	6
1.4.1.	Epidemiologija karcinoma kolorektuma	6
1.4.2.	Faktori rizika za nastanak karcinoma kolorektuma	7
1.4.3.	Simptomatologija karcinoma kolorektuma	8
1.4.4.	Makroskopske karakteristike karcinoma kolorektuma	9
1.4.5.	Dijagnostičke procedure karcinoma kolorektuma	9
1.4.6.	Patohistološka dijagnostika karcinoma kolorektuma	11
1.4.7.	Histološki tip tumora kolorektuma	11

1.4.8.	Histološki gradus karcinoma kolorektuma	12
1.4.9.	Patološki stadijum karcinoma kolorektuma	12
1.4.10.	Regionalne i udaljene metastaze karcinoma kolorektuma	15
1.4.11.	Lečenje karcinoma kolorektuma	15
1.5.	Metabolički sindrom (MS)	17
1.5.1.	Klasifikacija metaboličkog sindroma	18
1.5.2.	Istorijat metaboličkog sindroma	20
1.5.3.	Epidemiologija metaboličkog sindroma	21
1.5.4.	Etiologija i faktori rizika metaboličkog sindroma	21
1.5.5.	Patogeneza metaboličkog sindroma	22
1.5.5.1.	Insulinska rezistencija	22
1.5.5.2.	Gojaznost	23
1.5.5.3.	Dijabetes mellitus	26
1.5.6.	Klinička slika metaboličkog sindroma	27
1.5.7.	Dijagnostika metaboličkog sindroma	28
1.5.8.	Terapija metaboličkog sindroma	28
1.6.	Kancerogeneza i metabolički sindrom	29
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	34

3.	MATERIJALI I METODE	35
3.1.	Vreme i mesto sprovođenja studije	35
3.2.	Kriterijumi za ulazak bolesnika u studiju	35
3.3.	Klinička metodologija pre i posle hirurškog zahvata	36
3.4.	Statistička analiza	38
4.	REZULTATI	
4.1.	Deskriptivni statistički parametri	39
4.2.	Anamnestički podaci o bolesnicima	41
4.3.	Karakteristike tumora	43
4.4.	Karakteristike metaboličkog sindroma	51
4.5.	Testovi parametara hepatograma	55
4.6.	Zapaljenski faktor: C-reaktivni protein	57
4.7.	Tumor markeri	59
5.	DISKUSIJA	69
6.	ZAKLJUČCI	78
7.	LITERATURA	80

## **1. UVOD**

---

Kolorektalni karcinom (KRK) je jedna od najučestalijih neoplazmi na svetu, kod žena je na drugom, a kod muškaraca na trećem mestu po zastupljenosti (Parkin et al., 2002). Faktori rizika za nastanak i širenje KRK mogu biti nepromenljivi u obliku genetske predispozicije i promenljivi ako su vezani za način života (Benson, 2007).

Metabolički sindrom (MS) je grupa kliničkih manifestacija po tipu centralne gojaznosti, intolerancija na glukozu, hipertenzija i dislipidemije (Grundy et al., 2004; Reaven, 1988). Smatra se da je MS povezan sa povećanim rizikom od oboljevanja od dijabetes melitusa (DM), ali i od kardiovaskularnih bolesti (KVB) (DeFronzo and Ferrannini, 1991; Lindsay and Howard, 2004).

Mnogobrojne studije u poslednje vreme pokušavaju da uspostave i objasne vezu između MS i KRK. Patološki supstrat koji povezuje ova dva stanja je u vezi sa abdominalnom gojaznošću i insulinskom rezistencijom (Esposito et al., 2013; Jinjuvadia et al., 2013; Esposito et al., 2012). U našoj zemlji je rađeno malo istraživanja o povezanosti MS i KRK.

Radi jasnijeg sagledavanja međusobnih uticaja MS i KRK, definisani su ciljevi ovog rada:

- prvi cilj je da se ispita koji od faktora MS (obim struka, hipertenzija, hiperglikemija, hipertrigliceridemija i smanjen vrednosti HDL-holesterola) je najčešće prisutan kod KRK;
- drugi cilj je da se ispita da li kod bolesnika koji imaju MS i KRK postoje specifičnosti nekih laboratorijskih analiza (krvna slika, biohemija) u odnosu na bolesnike sa KRK bez prisutnog MS i
- treći cilj je da se analizira međusobni uticaj stadijuma KRK i MS na nespecifične zapaljenske faktore i TM za KRK.

## 1.1. Anatomske karakteristike kolorektuma

Debelo crevo je deo digestivnog trakta koje se pruža od ileocekalne valvule do zupčaste linije u analnom kanalu. Dužina kolorektuma je oko 1,5 do 2m (Mijač i sar., 2004).

### 1.1.1. Topografska anatomija kolorektuma

- *cekum* - početni deo kolona koji je dug oko 8 cm i nalazi se u desnoj bedrenoj jami sa čijeg zadnjeg zida levo polazi crvuljak koji predstavlja slepi deo i može biti različito pozicioniran;

- *ascendentni kolon* - u desnom hipohondrijumu između cekuma i hepatične fleksure, dug oko 10 cm;

- *transverzalni kolon* - poprečno smešten od levog do desnog hipohondrijuma, dug oko 50 cm;

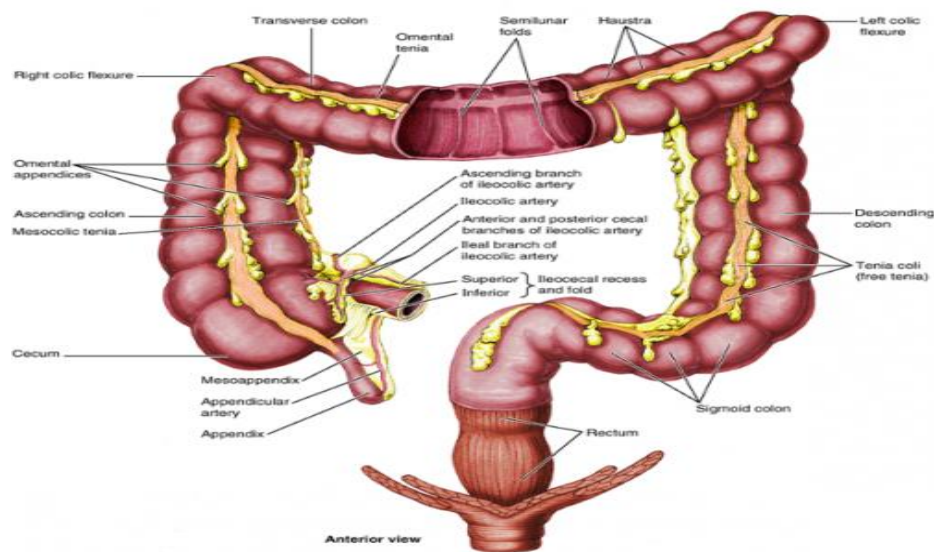
- *descendentni kolon* - u levom hipohondrijumu od lienalne fleksure do sigmoidnog kolona, dug od 12 do 25 cm;

- *sigmoidni kolon* - u karličnoj duplji u obliku slova S, varijabilne dužine od 50 do 100 cm;

- *rectum* - završni deo debelog creva na čijem kraju je čmarni otvor (*anus*) (Mijač i sar., 2004; Stevović i sar., 2000) (Slika 1).

### 1.1.2. Lokalizacija i veze kolorektuma

Debelo crevo ide periferijom trbušne duplje za koju je pričvršćeno peritonealnom peteljkom (*mesocolon*), kroz koju dobija krvne sudove i živce. Poprečni deo mezokolona (*mesocolon transversum*) deli trbušnu duplju na dva sprata: gornji- nadmezokolični i donji- podmezokolični (Mijač i sar., 2004).



*Slika 1. Anatomske karakteristike kolorektuma*

### **1.1.3. Vaskularizacija i limfatici kolorektuma**

Gornja mezenterična arterija (a. mesenterica superior) preko svojih desnih pobočnih grana (a. ileocolica, a. colica dextra i a. colica media) vaskularizuje apendiks, ascedentni kolon i polovinu transverzalnog kolona. Donja mezentericna arterija (a. mesenterica inferior) preko svojih bočnih grana (a. colica sin, aa sigmoidae i a. rectalis superior) ishranjuje ostali deo kolona i gornju trećinu rektuma. Donje dve trećine rektuma ishranjuju grane unutrašnje ilijačne arterije (a. iliacae interne, a. rectalis media i a. rectalis inferior).

Arterije kolona se na udaljenosti od 3 do 6 cm od zida kolona spajaju i grade parakoličnu arkadu, od koje se na razmacima od 2 do 3 cm odvajaju arterijske grane koje idu ka zidu kolona a koje se pre ulaska u crevni zid dele na dve završne grančice za prednju i zadnju stranu debelog creva.

Vene debelog creva su pratilje istoimenih arterija i ulivaju se u venu portu. Krv iz gornjeg i srednjeg dela rektuma drenira se preko gornje rektalne vene u portni krvotok dok se iz donjeg dela rektuma venska krv drenira kroz hemoroidelni plexus preko srednje i donje rektalne vene i unutrašnje ilijačne vene u donju šuplju venu (Mijač i sar., 2004; Sakorafas et al., 2006).



Limfni sistem debelog creva čine limfni sudovi koji odvođe limfu iz tridesetak regionalnih limfnih nodusa (*nodi lymphatici mesocolici*). Iz ovih žlezda eferentni limfni sudovi odvođe limfu iz mezenterijalnih žlezdi (*nodi lymphatici mesenterici*) (Ignjatovic et al., 2013; Fujita et al., 2003).

Inervacija potiče od celijačnog plexusa (plexus coeliacus) preko 2 njegove grane (*plexus mesentericus superior et inferior*). Srednji i donji deo rektuma inervišu nervi pelvičnog plexusa (Irving and Catchpole, 1992).

Parasimpatička inervacija ovog creva u proksimalnom delu, do lijenalne fleksure dolazi iz *n.vagus-a* a distalno od ove granice parasimpatička vlakna potiču od *n.pelvicus-a* (Mijač i sar., 2004).

## 1.2. Histologija kolorektuma

Histološku građu zida kolona čine četiri sloja:

- **Sluznica (*tunica mucosae*)** koju čini sloj niskog epitela u koji se otvaraju Lieberkühn-ove kripte ispod koga se nalazi sloj vezivnog tkiva i tanak mišićni sloj;

- **Podsluzokoža (*tunica submucosae*)** je sastavljena od rastresitog vezivnog tkiva u kome se nalaze neuroni i nervna vlakna submukoznog nervnog plexusa;

- **Mišićni sloj (*tunica muscularis*)** ima unutrašnji ili kružni i spoljašnji ili dužni podsloj, koji ne obuhvata celi obim creva, već je ograničen na tri makroskopski vidljive longitudinalne mišićne trake (*teniae coli*). Između ovih slojeva se nalazi mienterični nervni plexus;

- **Serozni omotač (*tunica serosae*)** sastoji se od vezivnog tkiva, ali na nekim mestima mogu postojati nakupine masnog tkiva (Bumbaširević i sar., 2005).

Rektum ima spoljni omotač sastavljen od vezivnog tkiva u kome su smešteni krvni sudovi i nervna vlakna. Predeo između sluzokože rektuma i anusa je anorektalna smena i predstavlja mesto promene prizmatičnog epitela rektuma bez orožavanja pločasto-slojevitim epitelom sa orožavanjem. U anusu su smeštene razgranate tubularne žlezde sa apokrinom sekrecijom (Mills, 2007).

Na spoljašnjoj površini debelog creva prisutne su sledeće strukture:

1. *uzdužne pantljike (teniae coli)* - građene od longitudinalnih mišićnih vlakana, koje su širine 1 cm, debljine 3 mm pružaju se od cekuma do sigmoidnog kolona;

2. *mehurasta ispupčenja (haustreae coli)* - uzdižu delove crevnog zida između tenija;

3. *poprečni žljebovi (sulci transversi)* - obavijaju dva susedna mehurasta ispupčenja debelog creva;

4. *masne resice (appendices epiploicae)* su peritonealni izvrti u vidu prsta na rukavici koji su ispunjeni mašću (Mijač M i sar., 2004; Mills, 2007).

## 1.2. Fiziologija kolorektuma

Osnovne funkcije debelog creva su:

- apsorpcija vode, elektrolita i vitamina koji se stvaraju pod dejstvom bakterijske flore kolona i najizraženija je u ascedentnom kolonu;

- skladištenje fekalnih supstanci dok se ne eliminišu kroz analni otvor;

- sekrecija sluznice debelog creva obuhvata produkciju mukoidne alkalne tečnosti u kojoj se nalaze voda, sluz i enzimi. Ovim se sprečava mehaničko oštećenje sluzokože creva pod dejstvom prisutnog humusnog sadržaja i kiselina digestivnih bakterija;

- digestivna funkcija, koja obuhvata razgradnju male količine skroba, masti i proteina (Mills et al., 2007).

Pokreti zida debelog creva mogu biti:

- segmentne kontrakcije koje mešaju crevni sadržaj i omogućuju bolji kontakt sadržaja sa sluznicom što olakšava apsorpciju;

- peristaltički talasi potiskuju crevni sadržaj do terminalnog dela debelog creva;

- "*mass movements*" se javljaju pod dejstvom refleksa aktiviranih rastezanjem želuca odnosno duodenuma, koji se prenose mienteričnim pleksusom ili nadražajem samog kolona (Guyton, 2005).

## **1.4. Kolorektalni karcinom**

KRK je epitelni maligni tumor koji nastaje u tkivu kolona, na bilo kom nivou od cekuma do rektuma (Bosman et al., 2010).

### **1.4.1. Epidemiologija kolorektalnog karcinoma**

Procenjuje se da godišnje u svetu od KRK oboli oko 1,4 miliona ljudi (9,8 %) svih obolelih od malignih tumora (Ferlay et al., 2014).

Najveći broj obolelih je u Aziji (203.185 žena i 229.229 muškaraca), a najmanji u Okeaniji (8.086 žena i 9.733 muškaraca). U svetu, prema standardizovanim stopama incidencije (na 100.000), KRK je treći vodeći uzrok obolevanja i to iza carcinoma pluća i carcinoma dojke (Howlader et al., 2013).

U razvijenim zemljama sveta stopa incidencije (na 100.000) KRK je oko tri puta veća u odnosu na nerazvijene zemlje. Na globalnom nivou KRK je treći vodeći maligni tumor u muškoj, a drugi u ženskoj populaciji. Muškarci u odnosu na žene češće obolevaju od KRK i to za 1,1 do 1,6 puta (Krivokapić i sar., 2012).

Upadljivo povećanje incidence KRK je zapaženo u tranzicionim zemljama, zbog navika u ishrani i rastućoj prevalenci gojaznosti. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) incidenca KRK je veća kod belaca u odnosu na crno stanovništvo (Jemal et al., 2011).

Komparativne studije koje se bave ispitivanjem stope mortaliteta, ističu da je smrtnost od KRK u porastu, baš u onim zemljama gde je rizik bio tradicionalno nizak (Japan, Rusija) i u centralnoj i istočnoj Evropi (Mađarska, Poljska, Izrael). Sa druge strane, u zemljama visokog rizika, stopa mortaliteta pokazuje ili stabilizaciju (Francuska) ili opadanje kao što je to u SAD. Ovaj trend pada mortaliteta se pripisuje uvođenju skrininga za rak debelog creva, koji rezultuje otkrivanjem i uklanjanjem prekanceroznih lezija (Ferlay et al., 2008).

U Srbiji KRK je drugi vodeći uzrok umiranja, iza carcinoma pluća u muškoj, a treći, iza carcinoma dojke i carcinoma grlića materice, u ženskoj populaciji. Standardizovana stopa mortaliteta (100.000) za KRK u Srbiji je 16,6 za celokupnu

populaciju, 21,3 za muškarce i 12,9 za žene. Na osnovu stope mortaliteta, Srbija pripada zemljama sa visokim mortalitetom. Kod oba pola stope mortaliteta za KRK rastu sa godinama starosti i najviše su kod osoba sa 75 i više godina (Krivokapić i sar., 2012).

Proces skrininga karcinoma debelog creva je tek počeo da se uvodi u Srbiji, iako je u drugim zemljama u primeni još od 1976. godine.

Anatomska distribucija KRK varira u zavisnosti od studije ali se smatra da je najčešći u rektumu (oko 50 %), sigmi (oko 20 %), potom u desnom kolonu (cekum i ascedens, oko 15 %), transverzumu (10 %) i descedensu (oko 5 %). Većina istraživanja je saglasna da je preko dve trećine ovih tumora lokalizovano u rektumu i sigmoidnom kolonu (Lawrence et al., 2012).

KRK se najčešće javlja između 60 i 70-te godine života, dok manje od 20 % slučajeva nastaje pre 50-te godine života. Zapaženo je da su karcinomi koji se javljaju u mlađoj životnoj dobi najčešće posledica preegzistirajućeg ulceroznog kolitisa ili jednog od porodično adenomatoznih papilomatoza (FAP) sindroma. Dokazano je u studijama da bolesnici mlađi od 40 godina češće imaju desnostranu lokalizaciju tumora. Operabilno je oko 65 % KRK, a inoperabilno je oko 35 %.

Petogodišnje preživljavanje za KRK, kada se bolest otkrije u ranom stadijumu, iznosi 65 % u Severnoj Americi, 54 % u zapadnoj Evropi, dok u istočnoj i centralnoj samo 34 % (Parkin, 2002; Amini et al., 2013).

#### **1.4.2. Faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma**

Svi faktori rizika za nastajanje KRK mogu se podeliti na nepromenljive i promenljive faktore rizika.

- ***Nepromenljivi faktori rizika :***

- starosna dob povećava rizik od razvoja KRK, posebno posle 40. godine života;
- anamnestički podatak o polipozi, KRK i inflamatornim oboljenjima - ulcerozni kolitis, Chronova bolest ili hemoroidi koji dugo ne mogu da se zaleče;
- nasledni - genski faktori su do 20 % odgovorni za pojavu raka debelog creva. Ukoliko su prvostepeni srodnici bolovali od ove bolesti, postoji 2 do 3 puta veći rizik da

osobe obole od ove bolesti, a za 3 do 6 puta je rizik veći ako je kod prvostepenog srodnika KRK dijagnostikovao u mlađim godinama. Dva ključna nasledna sindroma su FAP i nasledni nepolipozni kolorektalni kancer (NNKK).

- ***Promenljivi faktori rizika podložni prevenciji - faktori spoljašnje sredine:***

- način ishrane - ishrana bogata mastima i proteinima životinjskog porekla, kao i holesterolom, ishrana siromašna vlaknima (svežim voćem i povrćem), rafinisani šećer i ishrana bogata mesom, dovode do češće pojave karcinoma debelog creva;

- način života - fizička neaktivnost dovodi do gojaznosti i pojave KRK. Iz tog razloga neophodna je svakodnevna, umerena fizička aktivnost. Ona ima zadatak da podstiče kontrakcije glatkih mišića zida creva, peristaltiku, čime sprečava zatvor i skraćuje vreme kontakta potencijalno kancerogenih supstanci sa ćelijama u sluzokoži creva;

- alkohol i pušenje su faktori rizika za pojavu svih maligniteta (Benson, 2007).

### **1.4.3. Simptomatologija kolorektalnog karcinoma**

Asimptomatski KRK je na početku svog nastanka kada postoji samo anemija zbog okultnog gubitka krvi iz tumora. Simptomatologija se javlja u zavisnosti od primarne lokalizacije tumora (Stevović i sar., 2000).

#### ***Desni kolon***

- malaksalost, anginozni bol kao posledica mikrocitne anemije da bi kasnije sa uvećanjem tumora došlo do abdominalnog diskomforta i do pojave palpabilne mase u truhu;

- opstrukcija nije uobičajena u ovoj lokalizaciji tumora zbog većeg dijametra lumena u cekumu i ascedensu, ali karcinomi cekuma mogu blokirati ileocekalnu valvulu i izazvati opstrukciju tankog creva.

#### ***Levi kolon***

- opstruktivni simptomi ili perforacija zida creva;
- abdominalni bol i promene u pražnjenju creva;
- hematohezija kod distalne lokalizacije tumora.

### ***Rektum***

- opstruktivni simptomi, promene u crevnom pražnjenju sa konstipacijom, urgencijom, dijarejom ili tenezmima;

- perinealni ili sakralni bol posledica su zahvaćenosti mokraćne bešike tumorom zida vagine ili okolnih nerava (Schwartz et al., 1994).

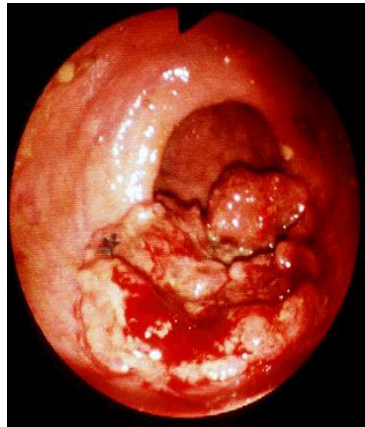
### **1.4.4. Makroskopske karakteristike kolorektalnih karcinoma**

KRK mogu biti različitog oblika i veličine u zavisnosti od lokalizacije:

- *cekum i ascendentni kolon* - egzofitični (vegetantni) tumori sa predominantno intraluminalnim rastom (Slika 2);

- *transverzum i levi kolon* - endofitični (ulcerativni) sa dominantno intramuralnim rastom;

- *sigma i rektum* - difuzno infiltrativni sa intramuralnim rastom ili anularni sa cirkumferentnim zahvatanjem zida i konstrikcijom lumena (Schwartz et al.,1994).



***Slika 2. Ulcero-vegetativni tumor kolona***

### **1.4.5. Dijagnostika kolorektalnog karcinoma**

Dijagnostika započinje anamnestičkim podacima dobijenim od bolesnika, a zatim i njihovim fizikalnim pregledom. Nastavlja se obaveznim rektalnim tušom i

analizom stolice na okultno krvarenje (FOBT). Ostale procedure zahtevaju ozbiljnu pripremu bolesnika za dalje ispitivanje.

- **Kolonoskopija** je endoskopska metoda koja podrazumeva pregled debelog creva endoskopom do cekuma (Slika 3.). Predstavlja zlatni standard za dijagnostiku. Pri ovoj proceduri moguće je bioptiranje odgovarajućim forcepsima ali i istovremeno odstranjivanje polipa elektroresekcijom sa dijatermijskim omčama ukoliko se tokom pregleda vizualizuju;



*Slika 3. Kolonoskopija*

- **Proktosigmoidoskopija** - endoskopskog pregleda samo rektuma i sigme;
- **Radiološka dijagnostika** obuhvata:
  - **Irigografiju**- pregled sa punim kontrastom rektalnim klizmama ili sa dvojnim kontrastom kao kombinacija vazduha i kontrasta;
  - **CT** -kompjuterizovana tomografija;
  - **NMR** - nuklearna magnetna rezonanca;
  - **Kolonografiju** - „virtuelna kolonoskopija“;
  - **PET scan** - „Positron emission tomography“ (Sun et al., 2008).
- **Serološka dijagnostika** je nepouzdana. Ona obuhvata ispitivanje vrednosti tumor markera (TM). Po definiciji TM su supstance koje nastaju u malignim ćelijama, a luče se u telesne tečnosti u kojima se njihova vrednost može

odrediti različitim kvalitativnim i kvantitativnim metodama. Oni obuhvataju veliku heterogenu grupu jedinjenja čije prisustvo, praćenje koncentracija ili aktivnosti sa velikom verovanoćom ukazuju na postojanje malignog procesa u organizmu. Mogu po strukturi biti antigeni, hormoni, enzimi i drugi proteini. Tumori mogu proizvoditi molekule zbog svoje razgradnje i najpoznatiji takvi antigeni su karcinoembrionalni antigen (CEA) i alfa-fetoprotein (AFP). Ovi antigeni se, takođe, sintetišu u određenom tkivu tokom embrionalnog razvoja. Kod osoba sa malignitetom mogu biti povišeni kao i kod relapsa bolesti (Djordjević i Djurdjević, 1998). Najproučavaniji marker je CEA i prvo je otkriven u tumoru kolona. On se može koristiti u skriningu pacijenata kao i u njihovom postoperativnom praćenju, ali ima malu prediktivnu vrednost u dijagnostici asimptomatskih pacijenata, znači ima nisku specifičnost i senzitivnost u skriningu KRK (Halligan et al., 2005).

Treći TM koji se koristi u skriningu digestivnih tumora je karbohidratni antigen 19-9 (CA19-9). Otkriven je u epitelu gastrointestinalnog trakta, plućima i jetri.

- **Genetsko testiranje** se danas sprovodi kod članova porodica u kojima se javlja FAP i NNKK dok u svakodnevnoj kliničkoj praksi i dalje nema široku primenu (Sabiston et al., 2004; Ishida et al., 2014).

#### **1.4.6. Patohistološka dijagnostika kolorektuma**

Posle završene resekcije na bilo kom nivou debelog creva i rektuma, resektat se patohistološki obrađuje. Po obradi se dobija izveštaj koji sadrži informacije o histološkom tipu tumora, histološkoj diferencijaciji malignih ćelija, histološkom gradusu tumora, patološkom stadijumu bolesti, broju metastazama zahvaćenih limfnih čvorova, vaskularnoj invaziji, perineuralnoj invaziji, peritumorskoj limfocitnoj infiltraciji, histopatološkoj potvrdi udaljenih metastaza i o drugim prognostičkim i prediktivnim parametrima.

#### **1.4.7. Histološki tip tumora kolorektuma**

Najčešći histološki tip tumora (95 %) koji se sreće u resektatu debelog creva je **adenokarcinom** i može biti :



- mucinozni (kada tumorske ćelije stvaraju sluz);
- nemucinozni;
- “signet ring cell” karcinom sa ćelijama koje liče na pečatni prsten;
- mikropapilarni, medularni, kribriformni komedo tip (Jong et al., 2015)

#### **1.4.8. Histološki gradus karcinoma kolorektuma**

KRK se gradira na tri stepena diferentovanosti:

- Gradus 1 (G1) - dobro diferentovan tumor - tumor sa adenomatoznim formacijama;
- Gradus 2 (G2) - umereno diferentovan tumor - tu sa srednje razvijenim adenomatoznim formacijama;
- Gradus 3 (G3) - slabo diferentovan tumor - tu sa ostacima adenomatoznih formacija (Compton, 2000; Compton, 2003).

Slabo diferentovani karcinomi u preko 50 % slučajeva imaju metastaze u limfnim nodusima, dok umereno i dobro diferentovani imaju manji postotak metastaza (Rosai, 2004).

#### **1.4.9. Patološki stadijum karcinoma kolorektuma**

Patološki stadijum bolesti se odnosi na stepen tumorskog rasta i njegovog širenja. Stepenn maligniteta i stadijum bolesti se određuje posle hirurške resekcije dela debelog creva i rektuma i limfnih nodusa i njegove patohistološke obrade. Da bi se odredio stadijum bolesti potrebno je definisati sledeće parametre: dubinu invazije, zahvaćenost limfnih nodusa, vaskularnu invaziju i udaljene metastaze (Rosai, 2004).

Za određivanje stadijuma tumorskog rasta primenjuju se različiti klasifikacioni sistemi, koji se baziraju na stepenu tumorskog rasta zavisnog od lokalnog širenja tumora i prisustva metastaza u regionalnim limfnim čvorovima:

**Dukes klasifikacija** od 1929. god:

- grupa A - tumor koji infiltruje sluznicu i submukozu do mišićnog omotača, bez metastaza u regionalnim limfnim nodusima;
- grupa B - tumor u potpunosti infiltruje zid creva, a eventualno i parakolično masno tkivo, ali bez metastaza u regionalne limfne noduse;

- grupa C - tumor sa metastazama u regionalnim limfnim nodusima;
- grupa D - tumor sa udaljenim metastazama (Dukes, 1932; Horton and Tepper, 2005).

**Astler-Coller klasifikacija** od 1954.g (Astler and Coller, 1954) :

- B stadijum podeljen na B1 ako infiltriše *muscularis propriu* i B2 ako probija *muscularis propriu*;
- C stadijum je podeljen na C1 ako infiltriše *muscularis propriu* i ima metastaze u limfnim nodusima i C2 ako probija *muscularis propriu* i ima metastaze u limfnim nodusima (Centelles,2012).

**TNM klasifikacija** Svetske zdravstvene organizacije (IARC-International Agency on research in Cancer) sa američkim zajedničkim komitetom za kancer (AJCC), pokušali su da uniformišu klasifikacione sisteme i predstavili su TNM klasifikaciju koja je modifikovana 2010. god. na sledeći način (Horton and Tepper, 2005; Gemenjager, 1981):

***T - primarni tumor***

Tx - veličina primarnog tumora se nije mogla proceniti

T0 - primarni tumor nije nađen

Tis - karcinom *in situ*

T1 - prodor u submukozu, bez penetracije kroz *muscularis propriu*

T2 - prodor u *muscularis propriu*, ali ne i kroz nju

T3 - penetracija kroz *muscularis propriu* u submukozu ili perikolično masno tkivo ali ne i u peritonealnu šupljinu ili druge organe

T4 - tumor probio visceralni peritoneum i vrši invaziju okolnih organa ili struktura

T4a - tumor probio visceralni peritoneum

T4b - tumor zahvata okolne organe ili structure

***N - regionalni limfni nodusi***

Nx - metastaze u limfne čvorove se ne mogu proceniti

N0 - bez metastaza u lokalne limfne čvorove

N1 - metastaze u 1 do 3 regionalna limfna čvora

N1a - metastaze u 1 regionalnom limfnom čvora

N1b - metastaze u 2 do 3 regionalna limfna čvora

N1c - tumorski depoziti u submukozi, perirektalnom tkivu bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima

N2 - metastaze u 4 ili više regionalnih limfnih čvorova

N2a - metastaze u 4 do 6 regionalnih limfnih čvorova

N2b - metastaze u 7 ili više regionalnih limfnih čvorova

### ***M - udaljene metastaze***

Mx - ne može se odrediti

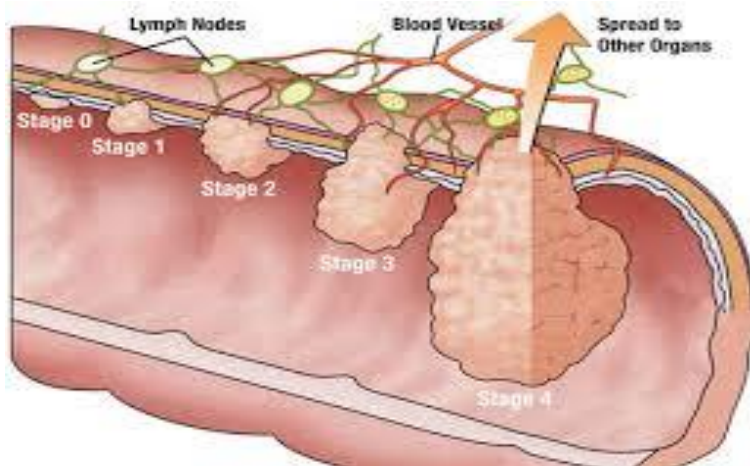
M0 - nema udaljenih metastaza

M1 - postoje udaljene metastaze

M1a - metastazama zahvaćen jedan organ

M1b - metastazama zahvaćeno više od jednog organa u peritoneumu

Stadijum KRK prema TBM klasifikaciji prikazani su na Slici 4 (AJCC, 2002).



Stadijum 0	Tis, N0, M0
Stadijum I	T1, N0, M0
Stadijum IIa	T3, N0, M0
Stadijum IIb	T4, N0, M0
Stadijum IIIa	T1-2, N1, M0
Stadijum IIIb	T3-4, N1, M0
Stadijum IIIc	T1-4, N2, M0
Stadijum IV	bilo koji T i N, M1

***Slika 4. Stadijumi karcinoma rektuma***

### **1.4.10. Regionalne i udaljene metastaze karcinoma kolorektuma**

Prisustvo tumora u regionalnom limfnom čvoru, nastao limfogenim putem ili direktnom invazijom kroz kapsulu predstavlja regionalnu limfonodalnu metastazu. Metastaze u udaljenim limfnim čvorovima smatraju se udaljenim metastazama. Metastatski potencijal tumora određen je prisustvom metastaza u regionalnim limfnim

čvorovima. Metastaze u limfnim čvorovima češće su kod slabo diferentovanih tumora sa izraženim infiltrativnim rastom. Lokalizacija i broj zahvaćenih limfnih čvorova su važan prognostički parametar, jer što je broj zahvaćenih limfnih čvorova veći to je lošija prognoza za bolesnika. Dokazano je da je petogodišnje preživljavanje bilo manje od 10 % ukoliko je tumor zahvatio više od 6 limfnih čvorova (Rosai, 2004).

U slučajevima kada je tumor zahvatio više od 6 limfnih čvorova, svi bolesnici su umrli unutar pet godina (Hermanek and Sobin, 1995).

KRK najčešće daje udaljene metastaze u jetru, ali i u pluća. Metastaziranje u jetru je češće kod tumora kod kojih je prisutna intravaskularna invazija (Baxter et al., 2005; Wong et al., 1999).

Ukoliko su prisutne jedino metastaze u jetri, potrebno je proveriti njihovu operabilnost. Operabilne metastaze se javljaju u oko 20 do 25 % slučajeva i njihovom resekcijom se potiče petogodišnje preživljavanje u 27 do 30 % (Nelson et al., 2001)

Petogodišnje preživljavanje kreće se oko 90 % u lokalizovanoj bolesti (bez zahvatanja regionalnih limfatika), 70 % kod onih sa zahvaćenim regionalnim limfnim nodusima, do 10 % kod onih sa udaljenom metastatskom bolešću (Haggart et al., 2009)

#### **1.4.11. Lečenje karcinoma kolorektuma**

Posle kliničkog ispitivanja i sprovedene dijagnostike u vidu analiza krvi, endoskopije i patohistološke verifikacije dobijene biopsijom tumora kao i CT verifikacijom, pristupa se planiranju hirurškog tretmana bolesnika sa KRK.

##### **Hirurški tretman karcinoma kolona i rektuma**

Hirurški tretman je tretman izbora u lečenju ovih pacijenata. Hirurgija kolorektuma je resekcija segmenta creva zahvaćenog tumorom sa pripadajućim limfnim čvorovima kroz koje se taj deo creva drenira. Ekstenzivnost resekcije određuje prokrvljenost i distribucija regionalnih limfnih čvorova. Resekcija uključuje segment kolona najmanje po 5 cm proksimalno i distalno od tumora. Usaglašen je stav da ekstenzivnija resekcija od segmentalne ne povećava preživljavanje ali povećava morbiditet (Klos et al., 2014). Primarni cilj hirurga je kurativna operacija koja treba da poboljša ukupno preživljavanje sa minimalnom pojavom akutnih komplikacija, lokalnog i udaljenog recidiva. Drugi cilj je lečenje je očuvanje funkcije sfinktera kod

svih pacijenata gde je to moguće (Krivokapić i sar., ). Laparaskopska hirurgija sve češće se primjenjuje u lečenju ove bolesti.

*Hirurška resekcija podrazumeva za karcinom:*

- **cekuma, apendiksa i desnog kolona** - desnu hemikolektomiju;
- **proksimalne trećine transverzuma i hepatične fleksure** - proširenu desnu hemikolektomiju;
- **lijenalne fleksure i distalne trećine transverzuma** - proširenu levu hemikolektomiju;
- **levog kolona** - levu hemikolektomiju;
- **sigmoidnog kolona** – prednju visoku resekciju sigme;
- **rektuma** - prednja donja resekcija uz prezervaciju sfinkter anusa ukoliko se može resecirati 2 cm zdravog tkiva distalno od tumora. U slučaju još niže postavljenih lezija, ili jako velikih tumora sa zahvatanjem karlice, operacija izbora je proktokolektomija sa perinealnom ekstirpacijom i postavljanjem definitivne kolostome (Cammà et al., 2009).

Kod svih bolesnika sa KRK, primarni tumor treba biti reseciran, čak i kada je u pitanju diseminovana metastaska bolest, u cilju prevencije opstrukcije i krvarenja.

Resekcija hepatičkih metastaza radi se kod bolesnika i sa primarnim tumorom koji je radikalno odstranjen, a kod kojih nema ekstrahepatične bolesti. Kandidati za ovaj tretman su pacijenti kod kojih se mogu poštediti 2 segmenta ili makar 20 % funkcionalnog jetrinog tkiva. Petogodišnje preživljavanje ovakvih pacijenata je 58 %.

Uprkos optimalnom primarnom tretmanu, 30 % do 50 % pacijenata sa KRK će imati relaps bolesti. Zato je najvažniji cilj na vreme detektovati simptome što se postiže postoperativnim praćenjem.

Tri godine nakon operacije KRK preporučuju se kontrolni klinički pregledi i određivanje CEA svakih 3 do 6 meseci, a kolonoskopiju treba ponavljati na godinu dana. CT pregled grudnog koša i abdomena preporučuje se svakih 6 do 12 meseci tokom prve tri godine praćenja kod pacijenata koji su u visokom riziku od recidiva bolesti (Labianca et al., 2010).

### **Hemoterapija ( HT)**

Adjuvantna hemioterapija je sistemsko lečenje posle resekcije primarnog tumora, koje za cilj ima redukciju rizika od relapsa bolesti i smrti. U ovakvom lečenju

ciljaju se moguće i verovatne mikrometastaze. Histološki gradus tumora I nosi manji rizik od relapsa nego gradusi II ili III. Među tumorima istog stadijuma i istog gradusa različitoj prognozi doprinose i vaskularna invazija, sadržaj DNK i timidinski indeks, kao i noviji prediktori odgovora na adjuvantno lečenje: mikrosatelitska nestabilnost, 18q delecija, K-ras mutacije i ekspresija gena za timidilat sintazu. Danas se smatra da su najuticajniji od ovih faktora gubitak alela na hromozomu 18q (negativan prognostički značaj) i mikrosatelitska nestabilnost (pozitivan prognostički značaj). Adjuvantna hemioterapija u karcinomu kolona treba da bude ponudjena svim pacijentima u III stadijumu bolesti (bilo koji T, N1, M0 ili bilo koji T, N2, M0. (Krivokapić i sar., 2012) Hemoterapija se ordinira po različitim protokolima citostatika (Labianca et al., 2010). Današnje evropske (ESMO) i svetske preporuke kao standardni pristup navode dublet sastavljen od oksaliplatina i 5FU/LV (FOLFOX4, XELOX ili FLOX). Za populaciju stariju od 70 godina, pogotovo za one starije od 75, preporučuje se primena jednog agensa, 5FU ili kapecitabina, kako zbog bolje podnošljivosti, tako i zbog pokazanog malog ili nikakvog doprinosa oksaliplatina produženom preživljavanju.

Sa hemioterapijom se treba započeti što ranije, najranije četiri nedelje od operacije, a najkasnije 8-12 nedelja od operativnog lečenja. Prema dosadašnjim dokazima, adjuvantna hemioterapija treba da traje šest meseci (Krivokapić i sar., 2012).

### **Radioterapija (RT)**

RT se koristi u tretmanu tumora rektuma koji su penetrirali zid creva ili su zahvatili regionalne limfne čvorove. Može se koristiti preoperativno, postoperativno ili kombinovano. Preoperativno sprovedena radioterapija može prevesti neresektabilne karcinome ove regije u resektabilnu formu ili se ordinirati palijativno zbog krvarenja iz inoperabilnih rektalnih karcinoma (Cammà et al., 2009). Postoperativna radioterapija se indikuje sa ciljem smanjenja rizika od pojave lokalnog recidiva kod T3 stadijuma. Često se daje tzv. boost doza od 4-6 Gy u dve do četiri frakcije prema primarnom tumoru. Celokupan mezorektum je potencijalno mesto prisustva tumorskih depozita kod svih stadijuma tumora izuzev kod ranih tumora (T1) i treba da bude uključen u klinički opseg zračenja (Krivokapić i sar., 2012).

## 1.5. Metabolicki sindrom (MS)

MS predstavljaju skup simptoma koji su povezani sa povećanim rizikom za razvoj dijabetes melitusa tipa 2 i aterosklerozom uzrokovanih KVB (Grundy et al., 2004).

U literaturi ne postoji usaglašenost oko termina, pa se MS javlja pod različitim nazivima kao što su sindrom X, Ravenov sindrom, kardiometabolički sindrom, sindrom insulinske rezistencije ili CHAOS (engl. coronary artery disease, hypertension, atherosclerosis, obesity and stroke), plurimetabolički sindrom, „mrtvački kvartet“, „sindrom vesternizacije“ (Haffner et al., 1992; Bjorntorp, 1998; Kaplan, 1989).

### 1.5.1. Klasifikacija MS

Uniformna klasifikacija MS ne postoji. Prema indentifikaciji i grupisanju pojedinih kliničkih i laboratorijskih poremećaja za sada postoji šest klasifikacija (definicije) sa kriterijumima MS od strane:

- *World Health Organization (WHO) - Definition, Diagnosis and Classifications of Diabetes Mellitus and Its Complications;*
- *European Group for the Study of Insulin Resistance Guidelines (EGIR);*
- *The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III Definition (NCEP/ATP III);*
- *American College of Endocrinology (ACE) - Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome;*
- *International Diabetes Federation (IDF);*
- *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA)*  
(Nikolić et al., 2007)

Učestalu primenu i najveću zastupljenost imaju 4 kriterijuma:

- **Kriterijumi Svetske zdravstvene organizacije (SZO)** (eng. *WHO*) za dijagnozu MS uključuju: dijabetes melitus tipa 2, povišena vrednost glukoze natašte, intolerancija glukoze ili insulinska rezistencija, udruženi sa još dva ili više od navedenih kriterijuma:
  - ❖ obim struka > od 90 cm kod muškaraca, > od 85 cm kod žena;

- ❖ serumski trigliceridi  $\geq 150$  mg/dl;
  - ❖ HDL holesterol  $<$  od 35 mg/dl kod muškaraca,  $<$  39 od mg/dl kod žena;
  - ❖ mikroalbuminurija  $>$  od 20  $\mu$ g/min;
  - ❖ arterijski krvni pritisak  $\geq 140/90$  mmHg.
- **Kriterijumi Evropskog udruženja za istraživanje i smernice insulinske rezistencije** (engl. EGIR) za MS podrazumevaju hiperinsulinemiju natašte i dva ili više od ponuđenih kriterijuma (Balkau B, Charles MA, 1999):
    - ❖ glukoza natašte  $\geq 6,1$  mmol/l ali ne osobe obolele od dijabetes melitusa;
    - ❖ arterijski krvni pritisak  $\geq 140/90$  mmHg ili korišćenje antihipertenzivne terapije;
    - ❖ trigliceridi  $>$  od 2 mmol/l ili HDL holesterol  $<$  od 1 mmol/l ili korišćenje hipolipemika;
    - ❖ obim struk/kuk  $>$  od 94 cm kod muškaraca ili  $>$  od 80 cm kod žena.
  - **Kriterijum Međunarodnog udruženja za dijabetes** (engl. IDF) i **Nacionalnog edukacionog zdravstvenog programa** (eng. NCEP-ATP III): MS predstavlja centralnu gojaznost (obim struka) udruženu sa još preostala dva kriterijuma:
    - ❖ BMI veći od 25 kg/mm<sup>2</sup>;
    - ❖ obim stuka  $>$  od 88 cm za žene,  $>$  od 102 cm za muškarce;
    - ❖ trigliceridi  $>$  150 mg/dl ( $>1,7$  mmol/l);
    - ❖ HDL holesterol  $<$  od 40 mg/dl ( $<1,03$  mmol/l) za muškarace,  $<$  od 50 mg/dl ( $< 1,29$  mmol/l) za žena;
    - ❖ arterijski krvni pritisak  $>$  od 130/85 mmHg;
    - ❖ glukoza natašte  $>$  od 100 mg/dl (5,6 mmol/l) ili predhodno dijagnostifikovan dijabetes melitus tip 2 (Alberti et al., 2006).
  - **Kriterijumi Američkog koledža za endokrinologiju** (engl. ACE) (Esposito et al., 2013) za definiciju i dijagnozu MS podrazumevaju prisustvo:  $\geq 1$  od ponuđenih kriterijuma:
    - ❖ dijagnoza KVB, hipertenzija, sindrom policističnih jajnika ili *acanthosis nigricans*;
    - ❖ porodična anamneza za dijabetes melitus tip 2, hipertenziju ili KVB;
    - ❖ anamnestički podaci o gestacionom dijabetesu ili intoleranciji na glukozu;



- ❖ pripadnici drugih rasa;
- ❖ sedelački način života;
- ❖ BMI > od 25 kg/m<sup>2</sup> i/ili obim struka > od 40 inča kod muškaraca, > od 35 inča kod žena;
- ❖ starost > 40 godina;
- i ≥ 2 od ponuđenih kriterijuma:*
- ❖ trigliceridi > od 150 mg/dl
- ❖ HDL holesterol: muškarci < od 40 mg/dl, žene < od 50 mg/dl
- ❖ krvni pritisak > od 130/85 mmHg
- ❖ glukoza natašte od 110 do 125 mg/dl ili OGTT od 140 do 200 mg/dl

Prema Evropskoj grupi za rano otkrivanje evaluaciju i lečenje povišenih vrednosti holesterola kod odraslih (ATP III), MS se definiše u okolnostima kada su prisutna najmanje tri od pet predloženih kriterijuma: (DeFronzo and Ferrannini E, 1991)

- ❖ centralna gojaznost (obim struka ≥ 102 cm kod muškaraca i ≥ 88 cm kod žena);
- ❖ dislipidemija (trigliceridi ≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl));
- ❖ dislipidemija (HDL < od 40 mg/dl (1,03 mmol/l) kod muškaraca i < od 50 mg/dl (1,29 mmol/l) kod žena));
- ❖ arterijski krvni pritiska > od 130/85 mm Hg;
- ❖ glikemija > od 6,1 mmol/l (110 mg/dl).

Ova definicija je najopravdanija u svakodnevnoj, kliničkoj praksi, s obzirom da potvrđuje značaj isulinske rezistencije u sklopu MS, ali i da je isključuje iz kriterijuma za postavljanje dijagnoze, jer je često komplikovana za rutinsko određivanje. ATP III definicija je korišćena u najvećem broju dosadašnjih istraživanja s obzirom na svoju jednostavnost.

### **1.5.2. Istorijat metaboličkog sindroma**

Termin MS se prvi put može naći u literaturi dvadesetih godina prošlog veka, kada je švedski lekar Kylin, opisao trijas simptoma: hipertenziju, hiperglikemiju i giht (Mladenović, 2005). Francuski lekar Vague, 1947. godine uočio je da visok rizik za pojavu bolesti krvnih sudova predstavlja ne samo količina nego i raspodela masti (Vague,1996). Camus po prvi put upotrebljava termin MS (trisindrom) 1966. godine i

objavljuje da dijabetes, hipertenzija i giht povećavaju rizike za nastanak KVB (Camus, 1966).

Sedamdesetih godina prošlog veka, naučnici Haller, Singer i Phillips (Haller et al., 1967) zvanično objavljaju termin MS, proširuju ga i njime obuhvataju i gojaznost, dislipoproteinemiju, šećernu bolest tipa II, giht i povišen krvni pritisak, koji predstavljaju visok rizik za nastanak aterosklerotskih, vaskularnih bolesti i infarkta miokarda.

Na MS je manje obraćana pažnja do 1988. godine, kada je Reaven definisao sindrom X kao udruženost dijabetes melitusa tipa 2, hipertenzije, dislipidemije i insulinske rezistencije (Reaven, 1988). Dislipidemiju je definisao kao visoke vrednosti triglicerida, a niske vrednosti HDL holesterola. Reaven je najveći značaj dao insulinskoj rezistenciji ali nije uključio abdominalnu gojaznost. U novim istraživanjima patofiziologije gojaznosti, poslednjih godina u definiciju i kriterijume za dijagnostiku MS uvršćeni su BMI indeks, abdominalne gojaznosti, obim struka i kuka i njihov odnos.

MS u 21. veku, sa razvojem nauke i tehnologije, dobio je multidisciplinarni pristup i postao je predmet proučavanja različitih grana medicine.

### **1.5.3. Epidemiologija metaboličkog sindroma**

Učestalost MS u opštoj populaciji procenjuje se na 17 do 25 %, dok u SAD ona doseže i do 34,5 %  $\pm$  0,9 % prema Nacionalnom programu za edukaciju o holesterolu, Američkog udruženja kardiologa (Ford, 2005).

U Evropi, najviša učestalost MS u opštoj populaciji zabeležena je u Holandiji (46 %) i Grčkoj (43,4 %). U Aziji najviša učestalost MS je u Indiji (41,1 %), a najniža u Kini, što se objašnjava i činjenicom da je u Kini najmanja učestalost abdominalne gojaznosti. Visoka učestalost MS u Srbiji prisutna je u Vojvodini. U nekim regijama Vojvodine i u Beogradu broj osoba sa prekomerenom telesnom težinom (TT) u pojedinim starosnim grupama kreće i do 60 % (Ugrešić N, 2005).

### 1.5.4. Etiologija i faktori rizika metaboličkog sindroma

Etiologija MS je još uvek nepoznata i neispitana. U osnovi ovog sindroma je gojaznost i insulinska rezistencija, ali poreklo MS bi se moglo tumačiti neadekvatnim načinom života (preobilna ishrana i nedovoljna fizička aktivnost), genetskim činiocima i stresom. Međutim, u svetu ostaje i dalje oprečno pitanje da li su gojaznost i insulinska rezistencija uzročnici MS, ili su oni posledice dugogodišnjeg metaboličkog poremećaja MS (Nikolić i sar., 2007).

#### **Najčešći faktori rizika za razvoj MS su :**

- gojaznost: BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> ili obim struka > od 102 cm kod muškaraca i > od 88 cm kod žena (10 – 15 % manje vrednosti za osobe koji nisu bele rase);
- osobe koje se slabo kreću;
- godine starosti > 40 godina;
- pripadnici drugih rasa (Latinoamerikanci, Afroamerikanci);
- dijabetes melitus tip 2;
- porodična anamneza intolerancije glukoze ili gestacionog dijabetesa ili KVB;
- osobe sa *acanthosis nigricans*;
- sindrom policističnih jajnika;
- nealkoholno oboljenje jetre;
- pušenje, alkohol, nedovoljna koncentracija hormona rasta i stres;
- genetski faktori .

Humani apoE gen se nalazi na drugom hromozomu i ima ulogu u transportu holesterola i metabolizmu lipoproteinskih čestica, imunoregulaciji, regeneraciji nerava i aktivaciji nekih lipolitičkih enzima (heparin lipaze, lipoprotein lipaze i lecitin holesterol aciltransferaze) (Balkau and Charles, 1995). Humani LRP1 gen se nalazi na 14. hromozomu i ima ulogu u diferencijaciji adipocita, zaštiti od ateroskleroze, inflamatornom odgovoru u plućima i regulaciji propustljivosti krvno - moždane barijere (Jovanović, 2014).

### 1.5.5. Patogeneza metaboličkog sindroma

Patogeneza MS je složena i nedovoljno ispitana. U osnovi ovog oboljenja je insulinska rezistencija i izmenjena metabolička aktivnost disfunkcionalnog masnog tkiva (Alberti, 2008).

#### 1.5.5.1. Insulinska rezistencija

Sastavni deo pankreasa su Langerhansova ostrvca, ćelije koje proizvode insulin. Insulin ima višestruku ulogu koja se pre svega odnosi na kontrolu metabolizma ugljenih hidrata, na skladišćenje i korišćenje masnih kiselina i proteina i aminokiselina (Coulston and Peragallo-Dittko, 2004). Insulin je male molekulske mase i sastoji se od dva alfa i dva beta lanca.

Insulinska rezistencija je stanje u kome ćelije organizma ne reaguju na dejstvo insulina tako da insulin ne može da ostvari svoj biološki efekat. IR i metabolički sindrom nisu sinonimi. U stanju IR ćelije su oštećene od glukoze koja je najvažnija za metaboličku aktivnost (Xu et al., 2003).

Insulin je pri tome prisutan u koncentracijama koje su inače efikasne kod zdravih ljudi. Kako bi se suprotstavio otporu ćelija, organizam stvara povećane količine insulina. Nivo insulina u krvi se povećava i nastaje hiperinsulinemija (Balkau et al., 1999). Insulinska rezistencija nastaje pod uticajem:

- **spoljašnjih faktora** - nepravilna ishrana i nedovoljna fizička aktivnost, starija životna dob, lekovi, povećana sekrecija antagonista insulina, glukotoksičnost, lipotoksičnost i primena insulina.
- **unutrašnjih** ili genetskih faktora.

Odgovor zdrave  $\beta$  ćelije pankreasa na insulinsku rezistenciju nastalu kao posledicu spoljašnjih ili unutrašnjih faktora, je stanje hiperinsulinemije i normoglikemije, a kao odgovor oštećene  $\beta$  ćelije pankreasa je relativni nedostatak insulina i hiperglikemija, odnosno intoleranciju glukoze i dijabetes mellitus.

Insulinska rezistencija nije razjašnjena na molekularnom nivou ali se smatra da su njene metaboličke posledice rezultat interakcije insulinske rezistencije sa dejstvom kompenzatorne hiperinsulinemije u organima koji zadržavaju normalnu osetljivost na insulin (Reaven, 2001).

Insulinska rezistencija daje promene u metabolizmu ugljenih hidrata, tako sto pojačava glikolizu a smanjuje glikoneogenezu, zatim u metabolizmu masti sprečava insulin da stimuliše lipogenezu a u metabolizmu proteina inhibira sintezu proteina (DECODE Study Group, 2001).

Insulinska rezistencija povezana je sa šećernom bolešću i KVB, ali i velikim brojem drugih poremećaja - dislipidemija, visceralna gojaznost, maligne bolesti, nealkoholna masna jetra, poremećaji koagulacije i fibrinolize te zapaljenski procesi (Smirčić- Duvnjak, 2004).

### 1.5.5.2. Gojaznost

Gojaznost nastaje kada energetska unos premaši energetska potrošnja potrebnu za održavanje bazalnog metabolizma i fizičku aktivnost (Ugrešić, 2005; Balkau et al., 1999). Može se definisati kao povećanje masnog tkiva zbog porasta broja ćelija i njihove velicine.

Gojaznost je oboljenje sa uvećanjem lipidne mase tela u meri koja dovodi do narušavanja zdravlja i niza komplikacija (SZO) (Ugrešić, 2005; Facchini et al., 1996).

Na osnovu distribucije masnog tkiva razlikuju se dva tipa gojaznosti:

**1) periferni tip gojaznosti - tip kruške:** nakupljanje masnog tkiva uglavnom potkožno, u predelu karličnog pojasa, butina, bedara, glutealnoj regiji.

**2) centralni tip gojaznosti - tip jabuke :** deponovanje masnog tkiva u predelu grudnog koša, epigastrijuma i unutrašnjih organa (Balkau et al., 1999).

Procena stepena uhranjenosti izračunava se primenom indeksa telesne mase - ITM (engl. Body mass index- BMI). On predstavlja odnos telesne mase i kvadrata visine. Gojazne osobe su one čiji BMI prelazi 25 Kg/mm<sup>2</sup>.

Merenje obima struka je još jedan način da se proceni distribucija masnog tkiva. Obim veći od 80 cm kod žena i veći od 94 cm kod muškaraca nosi umereno povećan rizik, a preko 88 cm kod žena i 102 cm kod muškaraca visok rizik za nastajanje raznih oboljenja (DeFronzo et al., 1991). Odavno je poznato da je masno tkivo metabolički aktivno tkivo.

Tabela 1. Kategorije uhranjenosti na osnovu ITM

Kategorija uhranjenosti	ITM
Mršavost	< 18,5
Normalna uhranjenost	18,5-24,9
Prekomerna težina	>25
Predgojaznost	25-29,9
Gojaznost	> 30
Gojaznost I stepena	30-34,9
Gojaznost II stepena	35-39,9
Gojaznost III stepena	> 40

Adipocit je danas prepoznat kao važan sekretorni organ (Frayn et al., 2001). Produkti lučenja adipocita nazivaju se adipokini. Adiponektin je jedan od adipokina koji se smatra važnim medijatorom insulinske senzitivnosti (Yamauchi et al., 2001). Adiponektin deluje kroz aktivaciju adenozin monofosfat-aktivirane protein kinaze u skeletnim mišićima i jetri. To vodi do fosforilacije acetil koenzim A karboksilaze, povišene oksidacije slobodnih masnih kiselina i unosa glukoze, smanjenje sinteze slobodnih masnih kiselina i smanjenja molekula koji učestvuju u glukoneogenezi (Combs et al., 2002; Pischon et al., 2004). U odsustvu MS ovi efekti rezultiraju smanjenjem sadržaja triglicerida u jetri i skeletnim mišićima i supresiji proizvodnje hepatične glikoze i povišenju nivoa HDL-holesterola (Yamauchi et al., 2001). Adipociti pored navedenog sintetišu još i tumor necrosis factor alfa (TNF -  $\alpha$ ), leptin, inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI - 1), interleukin 6 (IL - 6) i rezistin. Ovi citokini regulišu osetljivost na insulin, ali imaju i suprotne efekte u poređenju sa adiponektinom. Tako sveukupni efekat adiponektina na insulinsku senzitivnost i druge kardiovaskularne faktore zavisi od ravnoteže u njihovoj proizvodnji u masnom tkivu (Sowers and Frohlich, 2004).

**Leptin** je polipeptidni hormon koji nastaje isključivo u adipocitima i najznačajniji je hormona masnog tkiva. Koncentracija leptina raste u uslovima viška masnog tkiva, povišenog insulina i kortizola, što je tipično za visceralnu gojaznost. Kod gojaznih osoba je koncentracije leptina značajno viša nego kod normalno uhranjenih osoba (Zavaroni i et al., 1992).

Insulinska rezistencija deluje na mišićno tkivo izazivajući posledično pojačanu oksidaciju aminokiselina, zbog čega je smanjeno iskorišćavanje glukoze. Sa druge strane, insulinska rezistencija deluje na masne ćelije tako što stimuliše sintezu aminokiselina, koje u jetri stimulišu oksigenaciju aminokiselina ali i povećavaju glukoneogenezu (DECODE Study Group, 2001). Osim toga spregu gojaznosti i insulinske rezistencije čine i citokini, TNF-  $\alpha$ , adiponektini ali i slobodne masne kiseline (DECODE Study Group, 2001; Zavaroni et al., 1992).

Na osnovu ovoga se može zaključiti da insulinska rezistencija i visceralna gojaznost predstavljaju značajne patofiziološke činioce u nastanku MS i mogu imati pojedinačni ali i udruženi učinak. Insulinska rezistencija osim sa gojaznošću povezana je i sa šećernom bolešću i KVB, ali i velikim brojem drugih poremećaja - dislipidemija, visceralna gojaznost, maligne bolesti, nealkoholna masna jetra, poremećaji koagulacije i fibrinolize te zapaljenski procesi (Smirčić-Duvnjak, 2004).

### **1.5.5.3 Dijabetes melitus**

Dijabetes melitus se karakteriše hiperglikemijom i drugim metaboličkim poremećajima koji su prouzrokovani neodgovarajućim delovanjem insulina na tkiva u organizmu, bilo zbog smanjenih cirkulišućih nivoa insulina ili rezistencije ciljnih tkiva na njegovo delovanje (Fernandez-Real et al., 2003; Trayhurn et al., 2004).

Zbog značaja nekih komplikacija dijabetes se može smatrati sindromom koga karakterišu metabolički poremećaji, mikrovaskularna oboljenja (npr. retinopatija i nefropatija), oboljenja velikih krvnih sudova (npr. ubrzana ateroskleroza) i periferna i autonomna neuropatija.

Uzrok dijabetes melitusa je nepoznat i sumnja se na mnoge etiološke faktore.

Fiziološka dejstva insulina su odavno poznata. Insulin deluje na metabolizam ugljenih hidrata tako što pojačava glikolizu a smanjuje glikoneogenezu. Na taj način pospešuje ulazak glukoze u ćelije mišića; pospešuje ulazak glukoze, skladišćenje i iskorišćavanje u jetri a višak glukoze pretvara u masne kiseline i deponije ih u masnom tkivu. Na metabolizam masti, insulin deluje kao „čuvar“ masti tj. pospešuje lipogenezu a na metabolizam proteina deluje pospešujući sintezu proteina. Nedostatak insulina u

dijabetes melitusu pospešiće glikogenolizu i glukoneogenezu. Kada glukoza ne ulazi u ćeliju nastaje **hiperglikemija** (Trayhurn et al., 2004).

Dijabetes melitus se deli u dve kategorije - dijabetes tip 1 (insulin-zavisni dijabetes) i dijabetes tip 2 (insulin- nezavisni dijabetes). Dijabetes tip 1 pogađa 5% do 10% dijabetičara i kod ovog oblika ne samo što je potreban insulin za optimalnu kontrolu šećera u krvi, već bez egzogenog insulina kod bolesnika može nastati ketoacidoza. Smatra se da ovo odražava potpuno ili gotovo potpuno odsustvo insulina u bolesnika sa dijabetesom tip 1, za razliku od bolesnika sa dijabetesom tipom 2 za koje su karakteristični delimično odsustvo insulina ili otpornost na insulin.

Druge ključne karakteristike dijabetesa tip 1 su njegov nastanak u dece i mladih kao i u osoba koje su češće mršave nego gojazne. Dijabetes tip 2 obično pogađa osobe prekomerne telesne težine starije od 40 godina, uz rastuću prevalencu gojaznosti učestalije se dijagnostikuje i kod gojazne dece i omladine.

Predijabetes ili rane poremećaje glikoregulacije karakterišu dva oblika: povišena glikemija na tašte (IFG) i intolerancija na glukozu (IGT). Ovo su poremećaji glikoznog metabolizma gde su nivoi šećera u krvi viši od onih u normalnih osoba ali niži od onih dijabetičara, bez kliničkih znakova dijabetesa i karakteriše ih veći rizik za nastanak ove bolesti (Trayhurn et al., 2004). Javlja se kod gojaznih osoba, zatim u starosti i kod trudnica.

Kod gojaznih  $\beta$  ćelije pankreasa postaju manje osetljive na stimulaciju povišenim vrednostima glukoze u krvi pa se nivo insulina u krvi ne povećava kada je potrebno. Gojaznost smanjuje broj insulinskih receptora u ciljnim tkivima za insulin u čitavom organizmu pa tako i raspoložive količine insulina postaju manje osetljive u podsticanju njegovih uobičajenih metaboličkih efekata (Pischon et al., 2004).

**Insulin nezavistan dijabetes** javlja se u pojedinim porodicama, gde je pored dijabetesnog nasleđa potreban i faktor sredine - gojaznost i insulinska rezistencija.

Gojaznost u trajanju od deset godina dovodi do dijabetesa ali samo kod osoba sa dijabetesnim nasleđem (Trayhurn et al., 2004).

U gojaznih osoba povećava se broj adipocita koji zahteva povećanu koncentraciju insulina.  $\beta$  ćelije pankreasa pojačavaju svoju aktivnost što posledično dovodi do hiperinsulinemije. Hiperinsulinemija smanjuje osetljivost receptora i



osetljivost na insulin, što dovodi do pojačane produkcije glukagona i hiperglikemije (Pischon et al., 2004).

Novije teorije kažu da hormon **rezistin**, koji se sintetizira u adipocitima povezuje gojaznost sa dijabetesom, mada je patofiziološki mehanizam još uvek nepoznat (Stuhlinger et al., 2002).

### **1.5.6. Klinička slika metaboličkog sindroma**

Prvi znak MS je centralna gojaznost. Gojazne osobe imaju ITM veći od 25 kg/m<sup>2</sup> ili obim struka za žene veći od 88 a za muškarce veći od 102. Dalje se razvija hipertenzija kada vrednosti sistolnog prelaze 135 mmHg a dijastolnog 85mmHg. Može se razviti i dijabetes mellitus sa vrednostima glikemije koje moraju biti veće od 6,1.

Kao krajnji stadijum, javiće se aterosklerotsko - kardiovaskularno oboljenje koje se komplikuje trombozom, aritmijom i srčanom insuficijencijom (Haffner et al., 1992)

### **1.5.7. Dijagnostika metaboličkog sindroma**

MS se može otkriti slučajno ili ciljano ako se ispituje DM, hipertenzija ili druge kardiovaskularne bolesti.

Dijagnostika MS obuhvata ličnu i porodičnu anamnezu, fizikalni pregled i obradu biohemijskih parametara dobijenih laboratorijskim analizama. Dalja dijagnostika prilagođava se entitetima MS.

### **1.5.8. Terapija metaboličkog sindroma**

Osnovni princip lečenja metaboličkog sindroma je promena načina života, koju podrazumeva dijetetsko - higijenski režim uz povećanje fizičke aktivnosti. Neophodan je prestanak pušenja i konzumiranja alkohola.

Tretman svakog entiteta iz MS može biti:

1) **simpromatski** :

- ishrana

Započinje se procenom uhranjenosti na osnovu BMI i odnosa obima struk-kuk. Nutricionista i dijeteticar procenjuju koji tip dijeta treba sprovesti da bi se postigli najbolji rezultati. U danasnje vreme postoji veliki broj dijeta koje se preporučuju gojaznima. Opšta mera je redukciona dijeta sa smanjenjem unosa za 500 do 1000 kcal i izbalansirana ishrana. Hrana se raspoređuje u 3-5 obroka, mora biti raznovrsna, sa puno voća i povrća uz zabranu unošenja slatkiša i šećera kao i hleba i testenina. Različite vrste namirnica pokazuju različite efekte na nivo glukoze u krvi. Glikemijski indeks pokušava da odredi ove efekte procenjujući koliko svaki gram dostupnih ugljenih hidrata u hrani podiže nivo glukoze u krvi nakon konzumiranja te hrane a u odnosu na potrošnju čiste glukoze koja ima glikemijski indeks 100 (Nestler, 2003). Osobama sa MS preporučuje se hrana niskog glikemijskog indeksa (Singhal, 2006).

Dnevno smanjenje kalorijskog unosa, smanjuje telesnu težinu a time i rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti: smanjenje TT za 5 - 10% značajno poboljšava krvni pritisak, nivo glukoze u krvi i nivo triglicerida a smanjenje TT za 20%, smanjuje rizik od KVB za 40%, (Robbins et al., 1996).

- **fizičko vežbanje** je kontinuirana fizička aktivnost u trajanju od 30 minuta, najmanje tri puta nedeljno, intenzitetom koji je, 30 zavisno od uzrasta, 25 - 30% viši od pulsa mirovanja (SZO)( Valle et al., 2001).
- **fizička neaktivnost**, jedan je od vodećih uzroka nastanka MS, jer na taj način nastaje abdominalna gojaznost, rastu trigliceridi u krvi i nastaje insulinska rezistencija Povećana fizička aktivnost povećava insulinsku osetljivost, raste nivo HDL - holesterola i smanjuje se nivo triglicerida. Preporučuje se postepeno uvođenje svakodnevne fizičke aktivnosti koja mora biti pod nadzorom lekara (Scott, 2006).

## **2) medikamentozno:**

Obuhvata primenu lekova kada je precizno dijagnostifikovan dijabetes mellitus( primena orlanih antidijabetika ili insulin), hipertenzija (velika grupa antihipertenziva) i KVB (lekovi protiv dislipoproteinemija).

## **3) ABCDE pristupom:**

Savremeni terapijski pristup (skraćeno od engleskih reči): „A“ - procena kardiovaskularnog rizika i terapija aspirinom „B“ - kontrola krvnog pritiska ( blood

pressure control); „C”– lečenje hiperholesterolemije (cholesterol management); „D”– prevencija dijabetesa i terapija dijetom (diabetes prevention and diet therapy ) i „E”– terapija fizičkom aktivnošću (exercise therapy ) (Balkau et al., 1999).

## **1.6. Kancerogeneza i metabolički sindrom**

Genetičke, eksperimentalne i epidemiološke studije sugerišu da je za nastanak KRK odgovorna složena interakcija između nasledne sklonosti i faktora sredine. Razvoj bolesti od normalne sluznice preko adenoma ka maligno izmenjenom tumoru i invazivnom karcinomu povezan je sa serijom genskih zbivanja po tipu mutacije, delecije, amplifikacije ili poremećaja ekspresije za duži vremenski period. Da genski činioci imaju važnu ulogu govori i to da oko četvrtine bolesnika sa kolorektalnim karcinomom ima pozitivnu porodičnu anamnezu za ovu bolest (Brkic and Grgic M., 2006).

Međutim spoljašnji faktori rizika kao sto su prevelik unos hrane a mala fizička aktivnost, alkohol i pušenje, mogu dovesti do prekomerne težine i gojaznosti. Oni predstavljaju problem epidemijskih proporcija, koji povećavaju rizik ne samo za kardiovaskularne bolesti i dijabetes melitus tip 2 već i za razne vrste karcinoma (Reeves et al., 2007). Stomačno masno tkivo je novonastali visokoaktivni endokrini i metabolički organ. Čine ga ćelije raznih tipova poput adipocita, preadipocita, fibroblasta, makrofaga ali i ćelije krvnih sudova. Adipozno tkivo proizvodi brojne adipokine poput leptina, adiponektina, inhibitor aktivacije plazminogena (PAI-1), vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEFR), tumor nekrosis faktora  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) i interleukina (II). Nagomilavanje masnih naslaga dovodi do promena fiziološke funkcije masnog tkiva. Kako adipozno tkivo raste, adipociti se povećavaju i adipozno tkivo počinje da proizvodi hemotaktičke faktore kao što je monocitni hemotaktički protein (MCP-1) (Xu et al., 2011). Povećana proizvodnja adipokina inflamatornih citokina kao i smanjena proizvodnja adiponektina uz nesposobnost adipozniog tkiva da skladišti višak slobodnih masnih kiselina može dovesti do disfunkcije adipoznog tkiva (Hotamisligil et al., 1995).

Hormon leptin koga luče adipociti ima ključnu ulogu u regulisanju energetskog balansa, povećavajući metabolizam. Nalazi kliničkih studija su pokazali vezu leptina i KRK (Han and Powell, 2011).

Gojaznost indukuje stanje hronične upale niskog stepena i povezana je sa povećanim brojem makrofaga u adipoznom tkivu što se smatra vezom iza gojaznosti i karcinoma (Weisberg et al., 2003.). Tačan okidač hronične inflamatorne reakcije je nepoznat ali može da bude hipoksija. Ističe se da, kako se adipozno tkivo povećava, tako su pojedinačne ćelije dalje od krvnih sudova i postaju slabo snabdevene kiseonikom. Ovo stanje relativne hipoksije aktivira hipoksija induktibilni faktor (HIF-1 $\alpha$ ) koji je ključni regulator homeostaze kiseonika. Dalje povećano postojanje interleukina 6 i leptina, smanjena proizvodnja adiponektina i privlačenja makrofaga u adipozno tkivo posredstvom HIF-1 $\alpha$  mogu inicirati upalnu reakciju u adipoznom tkivu. Osim toga povećana proizvodnja tumor nekrosis faktora  $\alpha$  od strane adipocita stimuliše proizvodnju MCP-1 u preadipocitima i endotelnim ćelijama (Xu et al., 2011) a rezultat je da makrofagi budu privučeni u adipozno tkivo. Smatra se da ovi poremećaji funkcije adipoznog tkiva vezani za gojaznost i inflamaciju imaju ključnu ulogu u nastanku insulinske rezistencije, dijabetesa kardiovaskularnih bolesti i karcinoma (Hotamisligil et al., 1995).

Nivoi CRP, kao upalnog markera povećani su u serumu kod osoba sa većim BMI i u korelaciji su sa povećanim rizikom od raka. Mada uzroci upale u gojaznosti nisu u potpunosti poznati a posledice su evidentne, gde imamo povišene sistemske nivoje proinflamatornih citokina poput TNF- $\alpha$  i interleukina-6 koje disfunkcionalno adipozno tkivo luči u velikoj količini ( Ramos et al., 2003). Poslednjih godina uloga TNF- $\alpha$  u malignitetu se ponovo razmatra i sada se sugeriše da učestvuje u kancerogenezi i progresiji karcinoma (Kulbe et al., 2007). Oksidativni stres kao deo hronične upale takođe može stvoriti mikrookruženje pogodno za razvoj tumora u gojaznosti (Baglietto et al., 2009).

Iako su BMI i odnos obima struka i kuka, u kliničkim studijama indikator prekomerne težine i gojaznosti, on ne reflektuje gojaznošću indukovane metaboličke promene koje mogu učestvovati u kancerogenezi. Prisustvo metaboličkog sindroma je okarakterisano kao bolji kvalitativni indikator karcinogenog potencijala gojaznosti (Coway and Hardy, 2006).

Insulinska rezistencija i sistem insulinskog faktora rasta 1 (IGF-1) mogu delimično objasniti vezu između gojaznosti i kancera. U stanju insulinske rezistencije koje je često prisutno u gojaznosti, nivoi insulina u serumu rastu da spreče hiperglikemiju. Insulin reguliše receptore hormona rasta u jetri što stimuliše jetrene ćelije u produkciji IGF-1 (Leung et al., 2000). Smatra se da i insulin i IGF-1 imaju ulogu u razvoju karcinoma posredstvom vezivanja za insulinski receptor i IGF-1 receptor. Ekspresija IGF-1 receptora je povećana kod nekih karcinoma što sugeriše da oni mogu biti stimulisani sistemskim nivoima IGF-1 (Nickerson et al., 2001). Insulin osim što reguliše transport glikoze ima mitogeno i antiapoptotična svojstva (Mayers et al., 1992.) Ovo mitogeno i antiapoptotično okruženje, stvoreno povišenim nivoima insulina i IGF-1 u serumu, ubrzava akumulaciju genetskih mutacija što ide u prilog karcinogenezi. Kliničke studije su pokazale da pacijenti sa visokim nivoima IGF-1 imaju povišen rizik za više vrsta karcinoma: kao što su kolorektalni, prostata i postmenopauzni dojke (Pollak et al., 2004.). Hiperinsulinemija je takođe nezavisan faktor rizika za karcinom dojke u postmenopauzi žena (Gunter et al., 2009.) i povećava rizik za kolorektalni i rak endometrija. Dijabetes melitus, bolest koji karakteriše insulinska rezistencija povezan je sa povišenim rizikom za karcinom dojke, kolorektuma, pankreasa i žučne kesice (Larsson et al., 2007). Insulinska rezistencija ima značajnu ulogu u karcinogenezi i izgleda da je jedan od glavnih mehanizama u vezi gojaznosti i kancera.

Insulinsku senzitivnost povećava adiponektin, vrsta adipokina koga isključivo proizvode adipociti. On ispoljava i značajne protivupalne efekte. Ovim funkcijama adiponektin obezbeđuje indirektnu zaštitu od kancerogeneze (Ouchi et al., 2003). Koncentracije adiponektina smanjene su u plazmi u gojaznih osoba (Arita et al., 1999) a kliničke studije govore o obrnutoj korelaciji nivoa adiponektina u serumu i rizika od karcinoma dojke, materice, prostate, debelog creva i bubrega (Mantzoros et al., 2004). Njegovi antikancerogeni efekti realizuju se kroz sistem AMP aktivirane protein kinaze i to preko dva receptora adipoR1 i adipoR2. Aktivirana AMP kinaza ima značajnu ulogu u regulisanju prestanka rasta ćelija i apoptozi (Iagata et al., 2005).

Inhibitor aktivacije plazminogena (PAI 1) je inhibitor serin proteaze koga proizvode adipociti i ednotelne ćelije u visceralnom masnom tkivu (Petridou et al., 2002). PAI 1 inhibira urokinazni aktivator plazminogena (uPA) koji deluje kao induktor

fibrinolize i degradacije ekstracelularne matrice i vezan je sa invazijom tumorskih ćelija i metastazom. Prekomerenost PAI 1 je nađena u mnogim vrstama karcinoma kao što su karcinom dojke, materice, debelog creva, štitaste žlezde, bubrega i prostate (Bastelica et al., 2002).

HIF-1 $\alpha$  smatra se značajnim faktorom nastanka, rasta i metastaze velikog broja tumora (Jiang BH et al., 1997). Nedavne studije pokazuju da HIF-1 $\alpha$  učestvuje u mehanizmima koji pogoduju prekomernoj ekspresiji leptina u tumorima debelog creva i dojke. Hiperinsulinemija može indukovati prekomernu ekspresiju leptina posredstvom HIF-1 $\alpha$  u ćelijama raka dojke i tako doprineti progresiji bolesti (Cascio et al., 2008). Ovi nalazi se uklapaju u kliničke podatke da nivoi VEGF rastu uz rast BMI. Pošto VEGF ima značajnu ulogu u angiogenezi tumora, povišeni nivoi ovog ključnog endotelnog mitogena mogu doprineti lošijem ishodu kancera u gojaznih (Kerbel, 2008).

Gojazne osobe sa pre-metaboličkim sindromom (pre-MS) i MS, imaju povišenu insulinsku sekreciju, hiperinsulinizam, inslinsku rezistenciju, povišene faktore tromboze PAI-1 i nisku antioksidantnu zaštitu. Pozitivna korelacija abdominalne gojaznosti sa IR, i BMI sa insulinskom sekrecijom i IR, kao i negativna korelacija BMI sa glutathion peroksidazom (GSH-Px), pokazuju da insulinska sekrecija, hiperinsulinizam i IR su u međusobnom odnosu sa smanjenom antioksidantnom zaštitom u gojaznih pacijenata (Dimitrijević Srećković i sar., 2007).

Starije meta-analize (Larsson et al., 2007) su pokazale da je povećan BMI vezan za povećanu incidencu endometrijskog, kolorektalnog i postmenopauznog kancera dojke, a novije govore u prilog tome da je gojaznost povezana sa povišenim rizikom za pojavu i ezofagealnog adenokarcinoma, karcinoma štitaste žlezde, bubrega, multipli mijelom, rak žučne kesice kod žena, leukemiju, rak pankreasa, non Hodgkin limfom i rak jajnika (Reeves et al., 2007).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati koji od faktora MS (obim struka, hipertenzija, hiperglikemija, hipertrigliceridemija i smanjen vrednosti HDL-holesterola) je najčešći kod KRK
2. Ispitati da li postoje specifinosti laboratorijskih analiza (krvna slika, biohemija) kod bolesnika koji imaju MS i KRK
3. Analizirati uticaj interreakcije stadijuma KRK i MS na nespecificne zapaljenske faktore i tumor markere za KRK



### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Vreme i mesto sprovođenja studije**

Retrospektivna kohortna studija je sprovedena u KBC „Bežanijska kosa“ u periodu od septembra 2013. do februara 2016. godine. Etički komitet Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu je dao saglasnost o sprovođenju ove studije.

### **3.2. Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju**

Istraživanjem je obuhvaćene 193 osobe operisane zbog KRK na Odseku za koloproktologiju Hirurške klinike KBC „Bežanijska kosa“. U toku prikupljanja anamnestičkih podataka svi pacijenti su pre uključivanja u studiju, prethodno upoznati sa ciljevima studije i tek po dobijanju pisane saglasnosti uključeni su studiju. Kriterijumi za uključivanje u ovu studiju su bolesnici sa KRK koji su:

- preoperativno potpuno dijagnostikovani;
- operativno lečeni;
- postoperativno praćeni.

Kriterijumi za isključenje osoba iz studije bili su:

- Parenteralna ishrana;
- Steatoza uzrokovana lekovima;
- Virusni hepatitis;
- Kortikosteroidna terapija;
- Opstrukcija bilijarnih puteva.
- Sinhroni tumori

Deo studije koji se odnosio na MS, obuhvatio je merenja parametara MS pre i 3 meseca posle operacije svih bolesnika. Jedini kriterijum za uključivanje bolesnika u studiju bio je kompletnost podataka na osnovu kojih je procenjivano prisustvo MS kod pacijenata sa KRK. Ti podaci su obuhvatali:

- glikemiju na tašte (Gly);
- telesnu visinu;
- telesnu težinu;

- obim struka;
- trigliceride (TG);
- HDL holesterol;
- SBP i DBP.

Kao kriterijum za ulazak u grupu bolesnika sa MS uzeta je ATP III klasifikacija, na osnovu koje se smatra da MS postoji ako su ispunjena 3 od 5 navedenih kriterijuma:

- ITM (BMI)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  sa merenjem abdominalne gojaznosti: obim struka  $\geq 102 \text{ cm}$  kod muškaraca,  $\geq 88 \text{ cm}$  kod žena;
- TG  $\geq 150 \text{ mg/dL}$  ( $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$ );
- HDL-holesterol (HDL-C)  $< 40 \text{ mg/dL}$  ( $< 1 \text{ mmol/L}$ ) kod muškaraca ili  $< 50 \text{ mg/dL}$  ( $< 1.3 \text{ mmol/L}$ ) kod žena;
- arterijski krvni pritisak  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ ;
- glukoza u krvi  $\geq 110 \text{ mg/dL}$  ( $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ ).

### **3.3. Klinička metodologija pre i posle operacije**

#### **3.3.1. Anamnestički podaci i fizikalni pregled pre operacije**

Svim bolesnicima su po dolasku na Odsek za koloproktologiju uzeti anamnestički podaci, a zatim je urađen fizikalni pregled. Uzeti su podaci o sadašnjoj bolesti, kao i lična i porodična anamneza sa posebnim osvrtom na simptome za KRK, metaboličke i kardiovaskularne poremećaje.

Fizikalni pregled je započinjao antropometrijskim merenjima. Obim struka meren je u stojećem položaju, neelastičnom trakom u srednjoj tački između vrha ilijačne kosti i donje ivice rebara, u horizontalnoj ravni i pri kraju ekspirijuma. Obim kuka meren je u stojećem položaju neelastičnom trakom u nivou velikog trohantera. Telesna visina merena je u stojećem položaju uz pomoć štapnog metra sa kliznom daščicom. Telesna težina merena je vagom za telesnu težinu.

Indeks telesne mase, ITM (eng. *Body Mass Index*) izračunavan je tako što je telesna težina (u kilogramima) podeljena sa kvadratom telesne visine u metrima. Odnos obima struka i kuka računat je kao količnik obima struka i kuka.

Nakon ovih merenja bolesnicima je meren arterijski krvni pritisak. Krvni pritisak je meren u sedećoj poziciji, živinim manometrom sa manžetnom na levoj ruci i izražen u mm/Hg.

### **3.3.2. Laboratorijske i serološke analize pre operacije**

Nakon uzimanja anamnestičkih podataka i fizikalnog predleda, bolesnicima je uzeta krv iz vene za laboratorijske analize. Laboratorijskim analizama je proveravan lipidni profil i funkcionalno stanja jetre bolesnika, a analizirani su i parametri inflamacije i TM.

- Za procenu lipidnog profila određivan je (u zagradi su referentne vrednosti):
  - LDL (<3,4mmol /l);
  - HDL holesterol ( m >1,35 mmol /l; ž >1,5 mmol /l);
  - trigliceridi (<1,7mmol/l).
- Funkcionalni testovi jetre obuhvatali su određivanje:
  - bilirubina (3,4-20,5nmol/);
  - aspartat aminotransferaze (AST), (m < 40 U/l; ž <35 U/l);
  - alanin aminotransferaze (ALT), (m < 40 U/l; ž <35 U/l);
  - alkalna fosfataze (ALP) (<120 U/l) i
  - ukupnih proteina (40-60 n/l)
- parametri inflamacije procenjivane su određivanjem vrednosti CRP(1-5 mg/l)
- Seroloskim ispitivanjima određivane su vrednosti TM:
  - CEA (<4,7 ng/ml);
  - AFP (<5,8 IU/ml) i
  - CA19-9(<39U/ml).

Po obradi dobijenih parametara, bolesnici su podeljeni u dve grupe na osnovu prisustava ili odsustva MS.

### **3.3.3. Hiruški zahvat i klasifikacija kolorektalnog kancera**

Nakon preoperativne obrade, bolesnicima je zatim urađen adekvatan hiruški zahvat i odgovarajuća rekonstrukcija. Resekovani preparati poslani su na patohistološku analizu.

Svi bolesnici imali su isti histološki tip karcinoma (adenokarcinom) ali su bili svrstani u različite grupe po histološkom gradusu (G1, G2, G3) ili prema patološkoj klasifikaciji po Dukesu (A, B, C ili D), Astler-Colleru (A, B ili C) ili TNM klasifikaciji (I, II, III ili IV stadijum), zatim prema regionalnim ili udaljenim metastazama.

### **3.3.4. Postoperativno praćenje pacijenata**

Postoperativno, na prvoj tromesečnoj kontroli ponovljen je fizikalni pregled (Metode 1.3.1.) urađene su sve biohemijske analize kao i pre operacije (Metode 1.3.2.) i urađen je kontrolni CT ili NMR pregled sa ciljem praćenja postoperativnog oporavka bolesnika.

## **3.4. Statistička analiza**

U ovoj studiji za obradu dobijenih podataka korišćen je SPSS 20.0 (IBM korporacije) program. Deskriptivne i analitičke statističke metode su korišćene za obradu podataka. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćeni su:

- apsolutni i relativni brojevi (n, %)
- mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana)
- mere disperzije (standardna devijacija, percentili)

Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike:

- parametarski (t test)
- neparametarski (Mann-Whitney U test, Wilcoxon Signed Ranks test, Hi-kvadrat test, Hi-kvadrat test za trend, McNemar test).

Vrednosti manje od  $p < 0,05$  su smatrane statistički značajne.

## **4. REZULTATI**

---

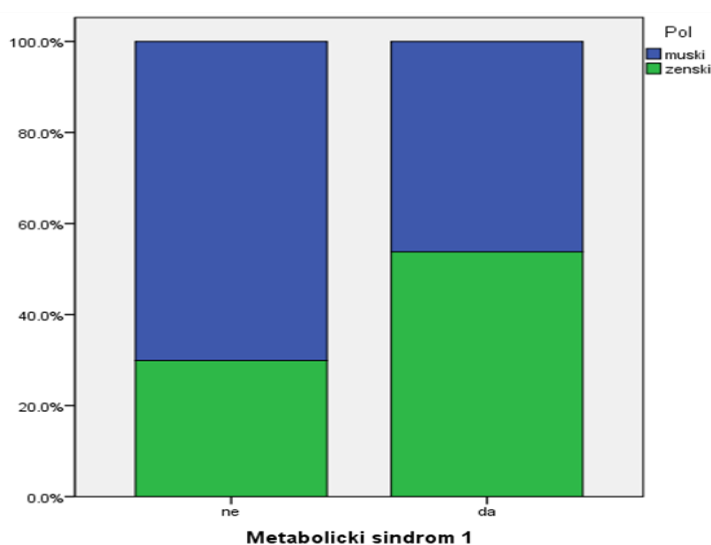
## 4.1. Deskriptivni statistički parametri

Studija je obuhvatila 193 bolesnika sa dijagnostikovanim KRK, od kojih je 106 bolesnika (54,9 %) imalo MS, a 87 bolesnika (45,1 %) je bilo bez MS (Tabela 2).

Od ukupnog broja bolesnika, 110 (57 %) su muškog pola, dok je 83 bolesnika (43 %) ženskog pola. Ako se posmatraja distribucija pacijenata sa i bez prisutnog MS po polu, iz tabele se vidi da je MS nešto više zastupljen kod žena (53.8 %) u odnosu na muškarce. U grupi bolesnika bez prisutnog MS, zastupljeniji su muškarci (70.1 %) u odnosu na žene. (Grafikon 1.)

**Tabela 2. Distribucija bolesnika (n i %) sa KRK sa i bez prisutnog MS i prema polu**

		Pol				Σ n
		Muški		Ženski		
		n	%	n	%	
MS	bez	61	70.1	26	29.9	87
	Sa	49	46.2	57	53.8	106
Σ		110	57.0	83	43.0	193



**Grafikon 1. Distribucija bolesnika po polu sa i bez prisutnog MS.**

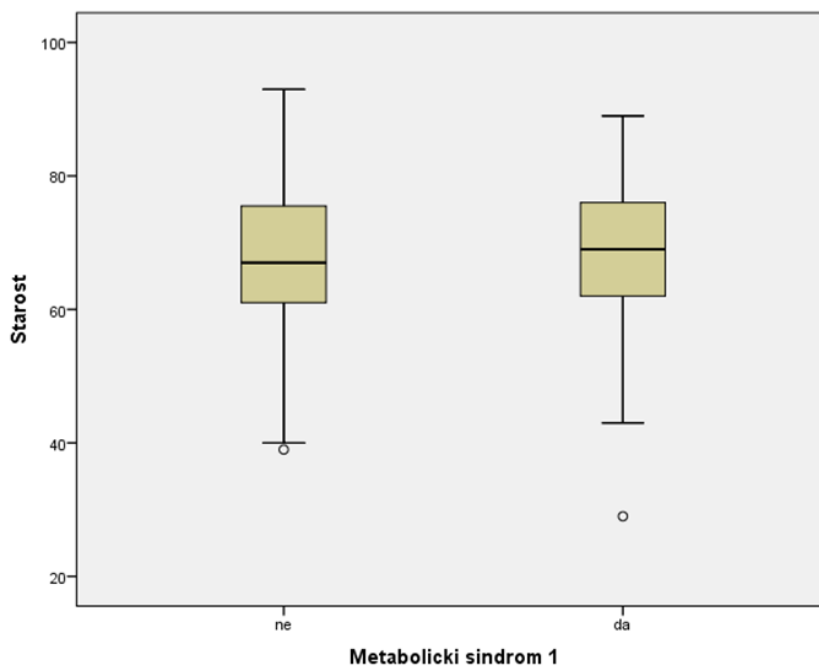
Analizirajući ove podatke Hi-kvadrat testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između grupa sa i bez prisutnog MS po polu ( $X^2=11.125$ ;  $p=0.001$ ).

U Tabeli 3 prikazani su srednje vrednosti starosti bolesnika po ispitivanim grupama (bez i sa prisutnim MS i za celu grupu sa KRK). Prosečna starost svih bolesnika iznosila je  $67.7 \pm 10.6$  godina.

**Tabela 3. Starost pacijenata po ispitivanim grupama.**

MS	n	X $\pm$ SD	Med.	Min.	Maks.
<b>Bez</b>	87	67.1 $\pm$ 11.1	67.0	39	93
<b>Sa</b>	106	68.2 $\pm$ 10.3	69.0	29	89
$\Sigma$	193	67.7 $\pm$ 10.6	68.0	29	93

Uočava se da se radi o gotovo identičnim prosečnim vrednostima, varijabilitetu, medijanama i rasponu vrednosti u sve tri ispitivane grupe. Testirajući ove podatke t testom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike po prosečnoj starosti ( $t=0.738$ ;  $p=0.461$ ) između grupa bolesnika bez i sa prisutnim MS ( $67.1 \pm 11.1$ ;  $68.2 \pm 10.3$ , resp.)(Grafikon 2.).



**Grafikon 2. Starost pacijenata po grupama sa i bez prisutnog MS**



## 4.2. Anamnestički podaci o pacijentima

Sa ciljem da se ustanovi da li su porodična (za kancer) i lična anamneza (za gojaznost, infarkt miokarda, moždani insult, alkohol ili pušenje) više povezane sa prisustvom ili odsustvom MS kod KRK pacijenata, urađena je statistika za obe grupe bolesnika po ovim karakteristikama (Tabela 4).

**Tabela 4. Podaci o ličnoj i porodičnoj anamnezi bolesnika u grupama bolesnika bez i sa MS. Hi kvadrat test je korišćen za sve analize iz prikazane tabele.**

Anamneza		MS				p vrednost	
		bez		sa			
		n	%	N	%		
Porodična	karcinom	Ne	82	94.3	97	91.5	0.465
		Da	5	5.7	9	8.5	
Lična	gojaznost	Ne	58	66.7	12	11.3	<0.001
		Da	29	33.3	94	88.7	
	infarkt miokarda	Ne	83	95.4	99	93.4	0.757
		Da	4	4.6	7	6.6	
	moždani insult	Ne	83	95.4	103	97.2	0.703
		Da	4	4.6	3	2.8	
	alkohol	Ne	73	83.9	87	82.1	0.737
		Da	14	16.1	19	17.9	
	pušenje	Ne	69	79.3	92	86.8	0.164
		Da	18	20.7	14	13.2	

Iz Tabele 4. se vidi da je jedino statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika koji imaju pozitivnu ličnu anamnezu na gojaznost. Naime, bolesnici sa KRK

koji imaju i MS imaju značajno češću gojaznost (88.7 %) u odnosu na bolesnike bez MS (33.3 %). Na osnovu dobijenih procenata, vidi se da je u grupi bolesnika sa MS gojaznost u licnoj anamnezi 2.6 puta češća u odnosu na grupu bolesnika bez prisustva MS. Ostali parametri porodičnog opterećenja i životnih navika bolesnika ne pokazuju statistički značajnije razlike u distribuciji po grupama.

### 4.3. Karakteristike tumora

Sa ciljem da se ustanovi da li postoji veza između prisustva MS kod bolesnika sa KRK na lokalizaciju, dimenzije i stepen diferentovanosti tumora, njegov stadijum, i udeo mucinozne komponente, analizirani su navedeni parametri karakterizacije tumora u grupama pacijenata bez i sa prisutnim MS.

#### Lokalizacija tumora

U Tabeli 5. prikazana je lokalizacija KRK u ukupnoj grupi bolesnika uključenih u ispitivanje. Rezultati pokazuju da je KRK najčešće lokalizovan u predelu rektuma (39,9 %) i sigmi (26,4 %), dok je najređe lokaliziran u predelu analnog otvora, svega 1,6 %.

*Tabela 5. Lokalizacija KRK u ukupnoj grupi ispitanika (n= 193) izražena kao n i % .*

Lokalizacija	n	%
cekum	19	9,8
desni	17	8,8
transverzum	16	8,3
levi	10	5,2
sigma	51	26,4
rektum	77	39,9
analni kanal	3	1,6

#### Dimenzije

Nakon hiruškog zahvata određene su dimenzije tumora kod svih bolesnika uključenih u ispitivanje (Tabela 6).

Na osnovu prikazanih rezultata može se videti da su dimenzije tumora u ispitivanoj grupi pacijenata sa KRK bile u sledećim granicama: širina tumora od 12 do 110 mm, dužina od 10 do 80 mm i debljina od 2 do 55 mm.

**Tabela 6. Dimenzije (širina, dužina i debljina) tumora kod svih bolesnika uključenih u ispitivanja.**

	<b>X± SD</b>	<b>Med.</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>
<b>Širina (mm)</b>	45.8 ± 19.9	40.0	12	110
<b>Dužina (mm)</b>	35.3 ± 14.5	35.0	10	80
<b>Debljina (mm)</b>	12.4 ± 8.5	10.0	2	55

Poređenje vrednosti dimenzija tumora u grupama bolesnika bez i sa MS prikazano je u Tabeli 7. Na osnovu dobijenih rezultata vidi se da su u grupi bez MS, dobijene srednje vrednosti širine, dužine i debljine tumora malo niže u odnosu na grupu sa MS, međutim analiza Hi-kvadrat testom je pokazala da nema statistički značajne razlike između grupa bolesnika bez i sa MS u odnosu na ispitavne dimenzije karcinoma.

**Tabela 7. Poređenje dimenzija KRK u grupama bolesnika bez i sa MS. Hi kvadrat test je korišćen za sve analize iz prikazane tabele.**

	<b>MS</b>	<b>X ± SD</b>	<b>Med.</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>	<b>p vrednost</b>
<b>Širina (mm)</b>	Ne	43.5 ± 17.3	40.0	12	100	0.378
	Da	47.5 ± 21.7	45.0	12	110	
	Ukupno	45.8 ± 19.9	40.0	12	110	
<b>Dužina (mm)</b>	Ne	34.8 ± 13.7	35.0	10	70	0.903
	Da	35.7 ± 15.2	31.0	11	80	
	Ukupno	35.3 ± 14.5	35.0	10	80	
<b>Debljina (mm)</b>	Ne	11.7 ± 7.2	10.0	3	48	0.284
	Da	13.0 ± 9.4	10.0	2	55	
	Ukupno	12.4 ± 8.5	10.0	2	55	

**Stepen diferentovanosti, stadijumi tumora, udeo mucinozne komponente i njihov odnos sa prisustvom metaboličkog sindroma.**

Nakon hiruškog zahvata, resekovani preparati poslani su na patohistološku analizu i ustanovljeno je da su svi bolesnici imali adenokarcinom. Po stepenu diferentovanosti svrstani su po histološkom gradusu u četiri grupe (G1, G2, G3 ili G4). Patološka klasifikaciji je urađena po Dukesu (A, B, C ili D) i Astler-Colleru (A, B, C ili C) i TMN. Takođe, je ispitano prisustvo mucinozne komponente.

**Tabela 8. Stepen diferentovanosti, stadijumi tumora i udeo mucinozne komponente.**

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Diferentovanost</b>	G1	64	33.2
	G2	115	59.6
	G3	14	7.3
	G4	0	0.0
<b>Dukes</b>	A	7	3.6
	B	88	45.6
	C	93	48.2
	D	5	2.6
<b>Astler-Coller</b>	A	5	2.6
	B	89	46.1
	C	94	48.7
	D	5	2.6
<b>Mucinozna komponenta</b>	ne	157	81.3
	da	36	18.7

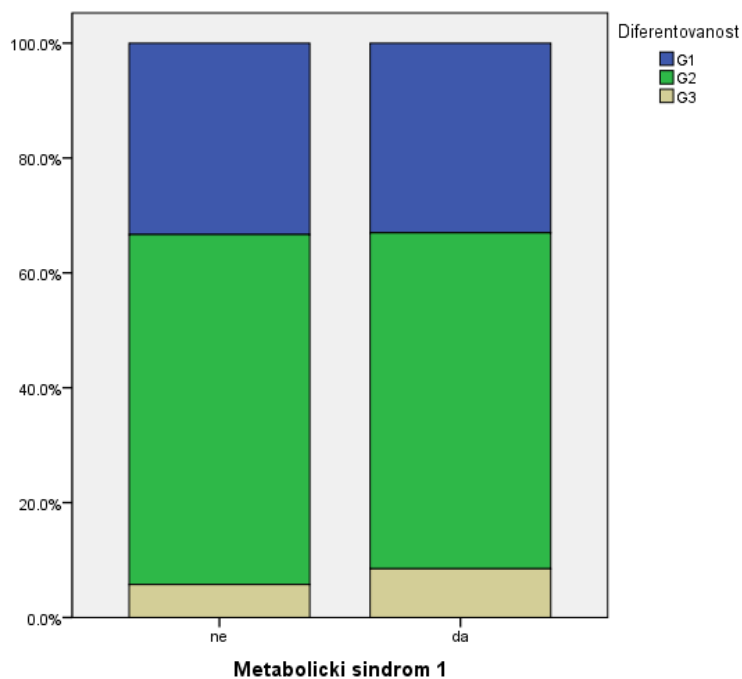
Prikazani rezultati (Tabela 8.) ukazuju da je najviše analiziranih uzoraka KRK imalo G2 stepen diferentovanosti (59.6 %), dok ni jedan bolesnik nije pripadao G4 stadijumu. Analizom stadijuma tumora po Dukes-u, uočava se da je najveći broj analiziranih uzoraka pripadalo stadijumu C (48.2 %) i B (45.6 %), a najmanje stadijumu D (2.6 %). Analizirajući stadijume tumora po Astler-Coller klasifikaciji, najveći broj uzoraka pripadao je stadijumu C (48.7 %) ili B (46.1 %), a najmanje stadijumima A i D sa istom učestalošću od po 2.6 %.

Odnos stepena diferentovanosti tumora u grupama bez i sa MS prikazana je u Tabeli 9.

**Tabela 9. Odnos stepena diferentovanosti tumora u grupama bez i sa MS.**

		Diferentovanost						
		G1		G2		G3		$\Sigma$
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
MS	Bez	29	33.3	53	60.9	5	5.7	87
	Sa	35	33.0	62	58.5	9	8.5	106
$\Sigma$		64	33.2	115	59.6	14	7.3	193

Na osnovu dobijenih rezultata, vidi se da ne postoji statistički značajna razlika između grupa bez i sa MS po tipovima diferentovanosti KRK ( $X^2=0,545$ ;  $p=0.762$ ) (Grafikon 3.).

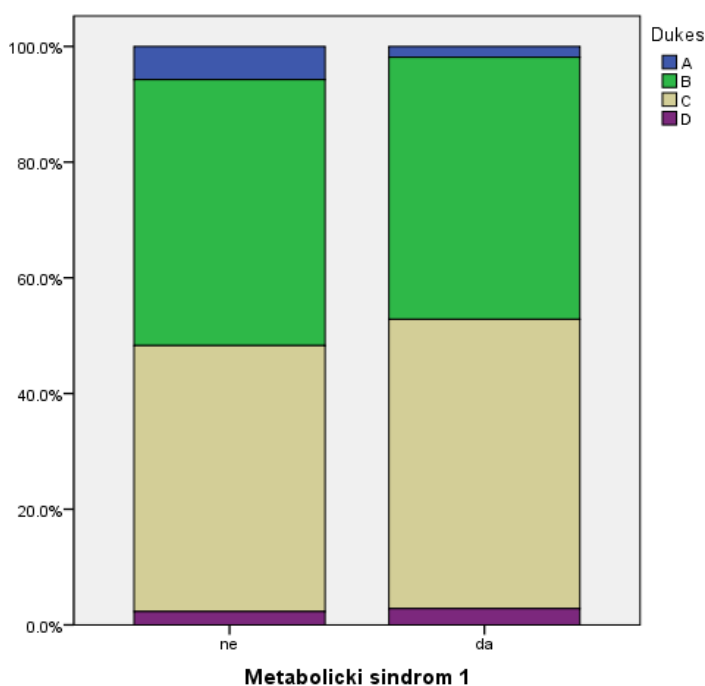


**Grafikon3. Stepen diferentovanosti tumora u grupama bez i sa MS.**

**Tabela 10. Distribucija stadijuma tumora po Dukes-u u grupama bez i sa MS.**

		Dukes				Σ	
		A	B	C	D		
MS	ne	n	5	40	40	2	87
		(%)	5.7	46.0	46.0	2.3	
	da	n	2	48	53	3	106
		(%)	1.9	45.3	50.0	2.8	
Σ	n	7	88	93	5	193	
	(%)	3.6	45.6	48.2	2.6		

Odnos stadijuma uznapredovalosti tumora prema Dukes-u u grupama bolesnika bez i sa MS prikazana je u Tabeli 9. Analiza rezulta ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika između stadijuma tumora po Dukes-u u grupama bolesnika bez i sa MS ( $X^2=2.181$ ;  $p=0.565$ ). (Grafikon 4.).



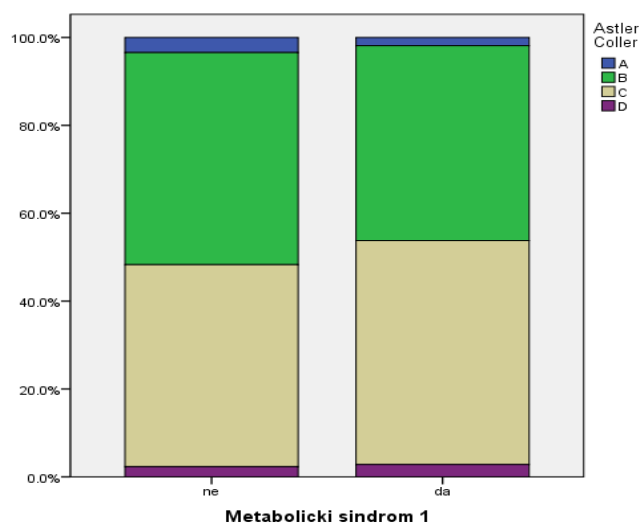
**Grafikon 4. Distribucija stadijuma tumora po Dukes-u u grupama bolesnika bez i sa MS.**

Odnos stadijuma uznapredovalosti tumora prema Astler-Coller-u u grupama pacijenata bez i sa MS prikazana je u Tabeli 11.

**Tabela 11.** Odnos stadijuma tumora po Astler-Coller-u u grupama pacijenata bez i sa MS.

		Astler Coller				$\Sigma$	
		A	B	C	D		
MS	ne	n	3	42	40	2	87
		(%)	3.4	48.3	46.0	2.3	
	da	n	2	47	54	3	106
		(%)	1.9	44.3	50.9	2.8	
$\Sigma$	n	5	89	94	5	193	
	(%)	2.6	46.1	48.7	2.6		

Analiza rezultata ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika između stadijuma tumora po Astler-Coller-u u grupama bolesnika bez i sa MS ( $X^2=0,904$ ;  $p=0.842$ ).



**Grafikon5.** Distribucija stadijuma tumora po Astler-Coller-u u grupama bolesnika bez i sa MS.

### **TNM klasifikacija tumora i odnos sa prisustvom metaboličkog sindroma**

TNM klasifikacija tumora kod svih ispitanika prikazana je u Tabeli 12. Analiza T komponente klasifikacije ukazuje da je najviše uzoraka bilo svrstano u kategoriju T3 (70.5 %), a najmanje u T1 kategoriju (2.1 %). Analiza N komponente klasifikacije ukazuje da je najviše uzoraka tumora svrstano u N0 kategoriju (50.3 %), dok ih je najmanje bilo u N3 kategoriji (0.5 %). Analiza M komponente klasifikacije tumora ukazuje da je 47.6 % ispitanika nije imalo metastaze, dok su u 43.5 % slučajeva metastaze bile prisutne. U 8.9 % ispitanih slučajeva bile su prisutne i udaljene metastaze.

*Tabela 12. TNM klasifikacija KRK kod svih ispitanika.*

		<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>T</b>	1	4	2.1
	2	23	11.9
	3	136	70.5
	4	30	15.5
	0	97	50.3
<b>N</b>	1	64	33.2
	2	31	16.1
	3	1	0.5
	x	175	90.7
<b>M</b>	0	18	9.3
	1	0	0.0
	ne	91	47.6
<b>Metastaze</b>	limfni čvorovi	83	43.5
	udaljene	17	8.9

Odnos komponenti TNM klasifikacije tumora u grupama bez i sa MS prikazan je u Tabeli 13, da bi se videlo da li po ovoj klasifikaciji MS utiče na razvoj KRK.



Zastupljenost pacijenata sa i bez MS u sve tri komponente TNM klasifikacije je približno podjednaka, tako da upotrebom  $X^2$  testa nije uočena statistički značajna razlika niti za jednu od komponenti klasifikacije ( $p=0,187$ ,  $p=0,254$ ,  $p=0,659$ ).

**Tabela 13. Odnos komponenti TNM klasifikacije tumora u grupama bez i sa MS.**

		MS				p vrednost*
		bez		sa		
		N	%	N	%	
<b>T</b>	1	3	3.4	1	0.9	0,187
	2	10	11.5	13	12.3	
	3	64	73.6	72	67.9	
	4	10	11.5	20	18.9	
<b>N</b>	0	48	55.2	49	46.2	0,254
	1	26	29.9	38	35.8	
	2	13	14.9	18	17.0	
	3	0	0.0	1	0.9	
<b>M</b>	x	78	89.7	97	91.5	0,659
	1	9	10.3	9	8.5	
<b>Metastaze</b>	ne	47	54.0	44	42.3	0,221
	limfni čvorovi	32	36.8	51	49.0	
	udaljene	8	9.2	9	8.7	

\*  $X^2$  test

## 4.4. Karakteristike metaboličkog sindroma

### 4.4.1. Prisustvo metaboličkog sindroma pre- i postoperativno

Da bi se ispitaio uticaj hiruškog tretmana bolesnika sa KRK i njihovog postoperativnog lečenja na MS, urađene su analize svih parametara za klasifikaciju MS preoperativno i 3 meseca nakon hiruške intervencije sa ciljem procene prisustva MS kod ispitanika (Tabela 14.).

Uočena je statistički značajna razlika u broju bolesnika sa KRK koji su imali dijagnostikovani MS u pre i postoperativnom periodu ( $p < 0.001$ ). Naime, uočeno je statistički značajno smanjenje broja bolesnika (za 12.5 %) sa MS nakon tromesečnog postoperativnog perioda.

**Tabela 14. Prisustvo i odsustvo MS i njegovih komponenti u pre- i postoperativnom periodu u ukupnoj grupi ispitanika.**

		Na prijemu		Nakon 3 meseca		p* vrednost
		N	(%)	N	(%)	
MS	Ne	87	45.1	110	57.6	<0.001*
	Da	106	54.9	81	42.4	
Broj komponenti MS	0	3	1.6	12	6.3	<0.001*
	1	44	22.8	49	25.7	
	2	40	20.7	49	25.7	
	3	52	26.9	39	20.4	
	4	47	24.4	34	17.8	
	5	7	3.6	8	4.2	

\*McNemar test

Takođe, zastupljenost broja komponenti MS se statistički značajno smanjuje nakon tromesečnog postoperativnog perioda ( $p < 0.001$ ). Sa tim u vezi, pokazano je i smanjenje broja bolesnika koji imaju prisutne tri i/ili četiri komponente MS u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativni period.

#### 4.4.2. Antropometrijski parametri pre- i postoperativno

Da bi se ustanovilo na koji od parametara MS, hiruško i postoperativno lečenje KRK najviše utiče, urađene su analize svih parametara na osnovu koji se klasifikuje prisustvo MS (Metode 3.2.). Deskriptivna statistika antropometrijskih parametara (TV, TT, ITM i OS) po grupama prikazana je u Tabeli 15.

Tabelarni prikaz ukazuje da su dobijene srednje vrednosti antropometrijskih parametara (TT, ITM i OS) veće u grupi na prijemu u odnosu na merenja posle 3 meseca od hiruške intervencije. Naime, bolesnici sa KRK u preoperativnom periodu imaju srednju vrednost TT za 2.8 kg veću u odnosu na vrednost TT u posoperativnom periodu, što dovodi do smanjenja srednje vrednosti ITM za 1 kg/m<sup>2</sup> u odnosu na preoperativni period. Takođe, se uočava smanjenje srednje vrednosti OS za 1.8 cm u ovom periodu.

**Tabela 15. Antropometrijski parametri (TV, TT, ITM i OS) u grupi bolesnika sa KRK pre- i postoperativno.**

	Na prijemu	Nakon 3 meseca	p
	X ± SD	X ± SD	vrednost
<b>TV (cm)</b>	173.2 ± 8.5	173.2 ± 8.3	
<b>TT (kg)</b>	77.2 ± 12.2	74.5 ± 10.6	<0.001
<b>ITM (kg/cm<sup>2</sup>)</b>	25.7 ± 3.6	24.7 ± 2.9	<0.001
<b>OS (cm)</b>	89.7 ± 13.5	87.9 ± 12.5	<0.001

\* t - test

Analizirajući ove podatke t testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između merenja TT (p<0.001), ITM (p<0.001) i OS (p<0.001) preoperativno i nakon 3 meseca od hiruške intervencije.

#### **4.4.3. Biohemijski parametri i vrednosti krvnog pritiska pre- i postoperativno**

Vrednosti glukoze, HDL-holesterola, triglicerida i krvnog pritiska (neki od parametara koji određuju prisustvo MS) kod bolesnika sa KRK su praćeni u pre- i postoperativnom periodu kod obolelih od KRK (Tabela 16).

Prikazani rezultati ukazuju na statistički značajno smanjenje vrednosti SBP (p=0.004), glukoze (p<0.001), HDL-holesterola (p<0.001) i triglicerida (p<0,001) u postoperativnom u odnosu preoperativni period kod bolesnika sa MS. Takođe, promene

vrednosti DBP nisu se statistički značajno menjale u navedenom vremenskom periodu među pacijentima sa MS.

**Tabela 16. Vrednosti krvnog pritiska, glukoze, HDL-holesterola i triglicerida u pre- i postoperativnom periodu u grupi pacijenata sa KRK.**

	Prijem		Nakon 3 meseca		p vrednost
	X ± SD		X ± SD		
<b>SBP</b>	135.0 ± 19.4		133.9 ± 19.1		0.004 <sup>a</sup>
<b>DBP</b>	81.2 ± 10.5		81.4 ± 10.0		0.401 <sup>a</sup>
<b>Glukoza</b>	6.9 ± 2.9		5.5 ± 1.5		<0.001 <sup>a</sup>
<b>HDL-holesterol</b>	1.44 ± 0.33		1.31 ± 0.28		<0.001 <sup>a</sup>
<b>Trigliceridi</b>	1.43 ± 0.35		1.39 ± 0.68		<0.001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>t test    <sup>b</sup>Wilcoxon Signed Ranks test

Promena zastupljenost pojedinih komponenti MS u pre- i postoperativnom periodu među bolesnicima sa KRK u grupi bez i sa MS prikazane su u Tabeli 17.

**Tabela 17. Promena zastupljenosti parametara MS u pre- i postoperativnom periodu kod osoba sa KRK bez i sa MS.**

		Na prijemu		Nakon 3 meseca		p vrednost
		N	(%)	N	(%)	
<b>Povišen SBP</b>	ne	72	37.3	81	42.0	0.004 <sup>a</sup>
	da	121	62.7	112	58.0	
<b>Povišen DBP</b>	ne	122	63.2	125	64.8	0.250 <sup>a</sup>
	da	71	36.8	68	35.2	
<b>Povišena glukoza</b>	ne	69	35.8	126	65.3	<0.001 <sup>a</sup>
	da	124	64.2	67	34.7	
<b>Sniženi HDL-holesterol</b>	ne	98	50.8	71	36.8	<0.001 <sup>a</sup>
	da	95	49.2	122	63.2	
<b>Povišeni trigliceridi</b>	ne	138	71.5	145	75.1	0.210 <sup>a</sup>
	da	55	28.5	48	24.9	
<b>Povećan OS</b>	ne	88	45.6	99	51.8	0.017 <sup>a</sup>
	da	105	54.4	92	48.2	

<sup>a</sup>McNemar test    <sup>b</sup>Wilcoxon Signed Ranks test

Dobijeni rezultati pokazuju da se statistički značajno smanjuje broj bolesnika kod kojih je povišen SBP ( $p=0.004$ ), glukoza ( $p<0,001$ ) i obim struka ( $p=0,017$ ). Dodatno, statistički značajno se povećava broj bolesnika kod kojih je uočeno povećanje vrednosti HDL-holesterola ( $p<0.001$ ).

## 4.5. Testovi parametara hepatograma

### 4.5.1. Aktivnost enzima jetre preoperativno u grupama bez i sa MS

Svim pacijentima urađena je i analiza hepatograma. U našoj studiji praćene su vrednosti enzima jetre ALT, AST, ALP, zatim bilirubina (ukupnog i direktnog), i ukupnih proteina. Deskriptivna statistika enzima jetre bolesnika sa KRK prikazana je u Tabeli 18.

**Tabela 18.** *Deskriptivna statistika enzima jetre pacijenata sa KRK bez i sa prisutnim MS.*

	MS	N	$X \pm SD$	Med.	Min.	Maks.	P vrednost*
<b>ALT</b>	Ne	87	$20.0 \pm 20.6$	15.0	9	176	0.042
	Da	106	$17.3 \pm 15.1$	14.0	4	117	
	$\Sigma$	193	$18.5 \pm 17.8$	15.0	4	176	
<b>AST</b>	Ne	87	$22.1 \pm 16.8$	18.0	6	140	0.932
	Da	106	$21.5 \pm 13.6$	18.0	8	102	
	$\Sigma$	193	$21.8 \pm 15.1$	18.0	6	140	
<b>ALP</b>	Ne	87	$74.0 \pm 55.7$	65.0	33	532	0.961
	Da	106	$69.6 \pm 35.2$	65.0	29	391	
	$\Sigma$	193	$71.6 \pm 45.5$	65.0	29	532	

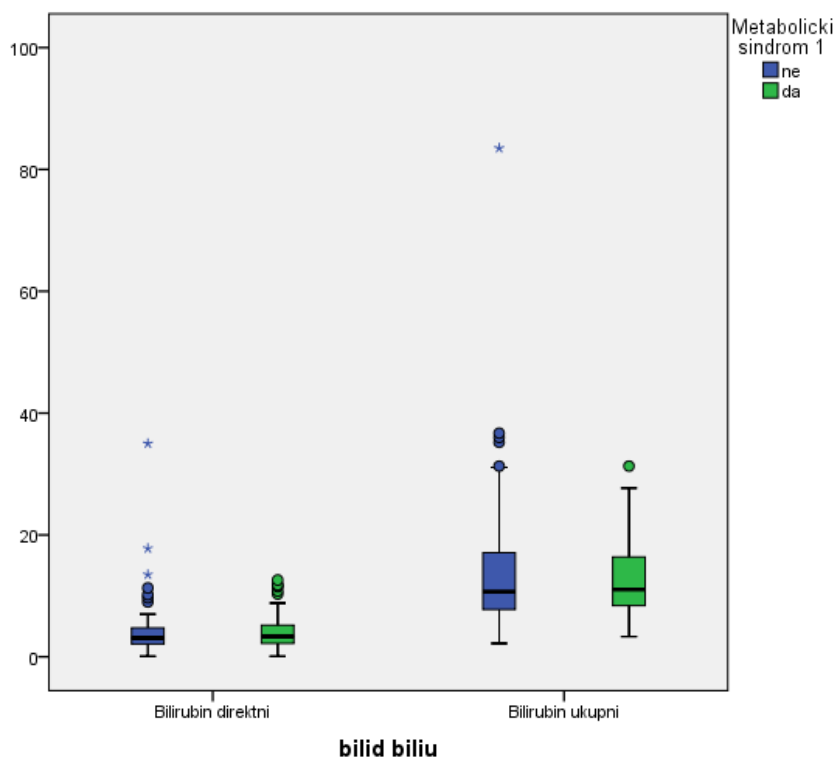
\*Mann-Whitney U test

Dobijene srednje vrednosti ALT, AST i ALP su veće u grupi bolesnika bez MS u odnosu na grupu bolesnika sa MS. Iako razlika u dobijenim srednjim vrednostima nije velika, statistički značajno smanjenje aktivnosti ALT je dobijeno u grupi sa MS

( $p=0.042$ ) u odnosu na grupu bez MS. Vrednosti za AST i ALP nisu bile statistički značajno različite između posmatranih grupa.

#### 4.5.2. Vrednosti bilirubina preoperativno u grupama bez i sa MS

Pored enzima jetre analizirani su i parametri ekskretorne funkcije jetre, među kojima je najdostupniji bilirubin. Analizirane vrednosti direktnog i ukupnog bilirubina u grupama bez i sa MS prikazane su na Grafikonu 6. Rezultati pokazuju da su vrednosti direktnog i ukupnog bilirubina bile neznatno veće u grupi bolesnika bez MS u odnosu na grupu sa MS, ali u oba slučaja bez statistički značajne razlike ( $p=0.613$ ,  $p=0.869$ , resp.).



**Grafikon6.** Vrednosti direktnog i ukupnog bilirubina u grupama bez i sa MS.

### 4.5.3. Vrednosti ukupnih proteina, uree i kreatinina preoperativno u grupama bez i sa MS

Da bi se videlo da li postoji razlika u vrednostima ukupnih proteina, uree i kreatinina, u bolesnika sa KRK bez i sa prisutnim MS, preoperativno su određene vrednosti ovih biohemijskih parametara (Tabela 19).

*Tabela 19. Vrednosti ukupnih proteina, uree i kreatinina u grupama bez i sa MS.*

	MS	n	X±SD	Med.	Min.	Maks.	P vrednost*
<b>Ukupni proteini</b>	<b>ne</b>	87	66.0 ± 9.6	65.0	42	90	0.505
	<b>da</b>	106	65.8 ± 7.8	66.0	25	85	
	$\Sigma$	193	65.4 ± 8.6	65.0	25	90	
<b>Urea</b>	<b>ne</b>	87	5.6 ± 2.2	5.2	1.6	12.3	0.926
	<b>da</b>	105	6.2 ± 5.8	5.3	1.3	55.5	
	$\Sigma$	192	5.9 ± 4.5	5.2	1.3	55.5	
<b>Kreatinin</b>	<b>ne</b>	87	77.1 ± 21.6	74.0	15	146	0.854
	<b>da</b>	106	77.7 ± 27.7	72.0	30	180	
	$\Sigma$	193	77.4 ± 25.1	73.0	15	180	

\*Mann-Whitney U test

Za sve ispitivane biohemijske parametre (ukupni protein, urea i kreatinin) dobijene srednje vrednost bile su u okviru referentnih vrednosti. Dobijeni rezultati, takođe, pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika u dobijenim srednjim vrednostima ukupnih proteina, uree i kreatinina između grupe bez MS u odnosu na grupu sa MS.

## 4.6. Vrednosti CRP pre- i postoperativno u grupama bez i sa MS

U okviru istraživanja ispitivano je da li postoji razlika u vrednostima markera zapaljenja (CRP) kod bolesnika sa KRK po grupama bez i sa MS preoperativno i da li postoji razlika u vrednostima CRP preoperativno i postoperativno. Dobijeni rezultati prikazani su u Tabeli 20.

**Tabela 20. Vrednosti CRP u grupi pacijenata sa KRK bez i sa MS preoperativno.**

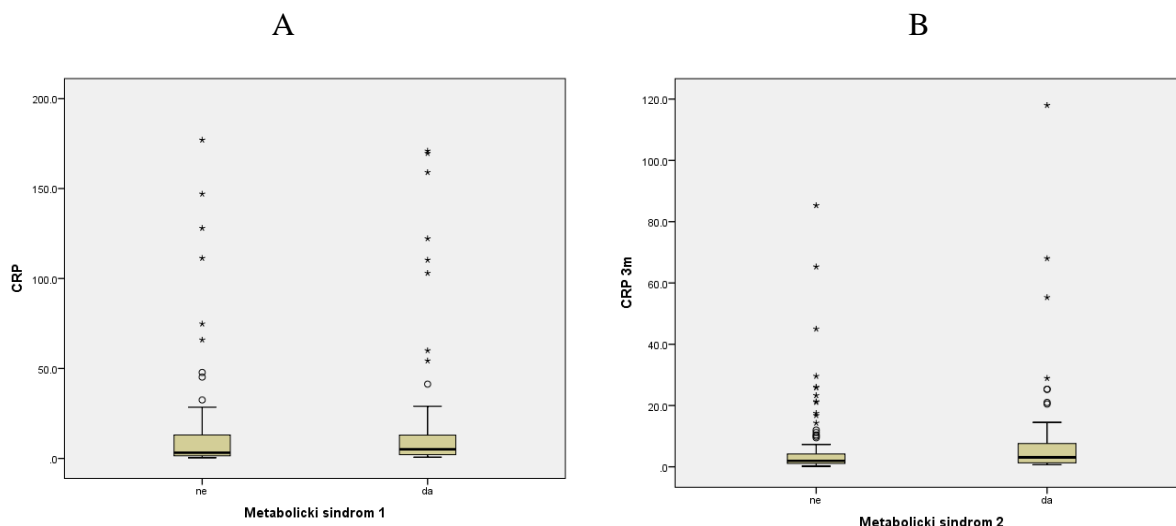
	MS	N	X±SD	Med.	Min.	Maks.	p vrednost*
<b>CRP</b>	<b>ne</b>	87	14.9 ± 31.3	3.200	0.4	177.0	0.204
	<b>da</b>	106	15.7 ± 32.7	5.100	0.7	170.9	
	$\Sigma$	193	15.4 ± 32.0	4.100	0.4	177.0	

\*Mann-Whitney U test

Prikazani rezultati ukazuju da su dobijene srednje vrednosti CPR neznatno više u grupi bolesnika sa MS u odnosu na grupu bez MS, ali da ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u preoperativnom periodu (p=0.204) (Grafikon 7.).

Određivanjem vrednosti CRP u posoperativnom periodu (tri meseca nakon hiruške intervencije), ustanovljeno je da u obe grupe bolesnika (bez i sa MS) dolazi do pada vrednosti CRP za oko 2.3 puta u odnosu na merene vrednosti CPR na prijemu. Dobijena promena srednje vrednosti CRP pokazala se statistički značajna između preoperativnog i postoperativnog određivanja (p<0.001).





**Grafikon7.** Vrednosti CRP preoperativno (A) i posoperativno (B) u grupi bolesnika s bez i sa MS.

## 4.7. Vrednosti tumor markera u pre- i postoperativnom periodu

U okviru istraživanja praćene su vrednosti tumor markera AFP, CEA i CA 19-9 kod bolesnika sa KRK u dva različita perioda – preoperativno i tri meseca postoperativno. Određivanje ovih TM omogućava praćenje efikasnosti terapije KRK, i povećanje njihovih vrednosti u postoperativnom periodu ukazuje na recidiv.

### 4.7.1. Vrednosti alfa fetoproteina u pre- i postoperativnom periodu

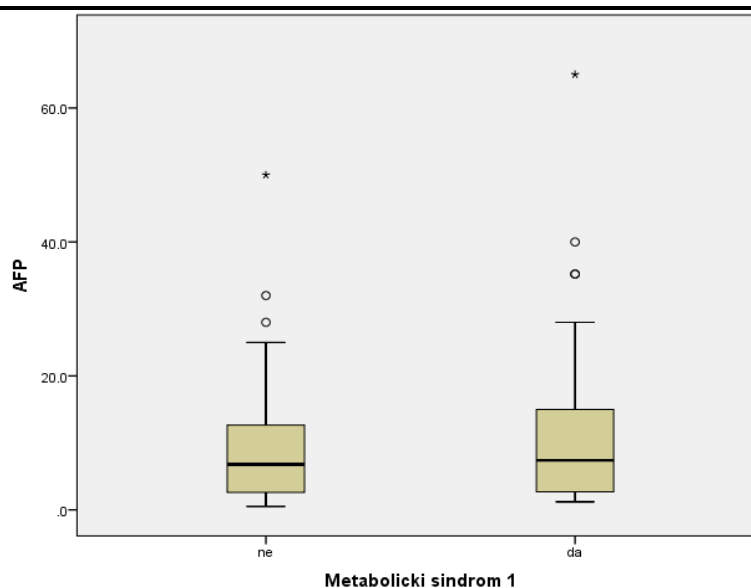
Da bi se ispitalo da li MS ima efekta na vrednosti AFP kod pacijenata sa KRK, vrednosti ovog TM su određivanje u preoperativnom i postoperativnom periodu kod bolesnika bez i sa MS prikazane. Dobijeni rezultati određivanja AFP kod bolesnika bez i sa MS prikazane su u Tabeli 21 i Grafikonu 8.

Rezultati predstavljeni u Tabeli 21, pokazuju da je vrednost AFP neznatno povećana u grupi bolesnika sa MS ( $10.3 \pm 9.7$ ) u odnosu na grupu bez MS ( $9.1 \pm 8.3$ ). Dobijena

razlika u vrednosti AFP između ispitivanih grupa nije statistički značajna ( $Z=-1.049$ ,  $p=0.294$ ).

**Tabela 21. Vrednosti AFP u preoperativnom periodu u grupama bez i sa MS.**

MS	N	$X \pm SD$	Med.	Min.	Maks.
ne	87	$9.1 \pm 8.3$	6.8	0.5	50.0
da	106	$10.3 \pm 9.7$	7.4	1.2	65.0
$\Sigma$	193	$9.7 \pm 9.1$	7.1	0.5	65.0



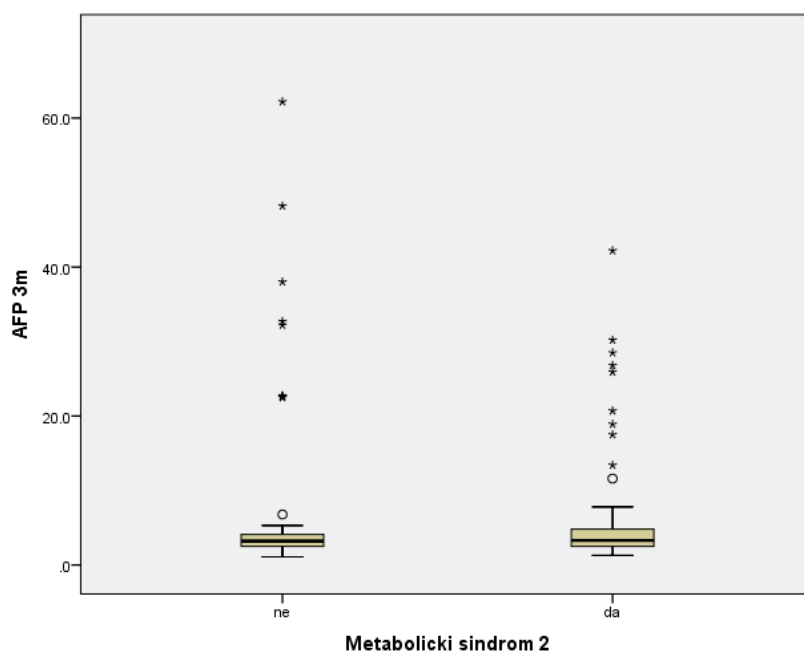
**Grafikon8. Vrednosti AFP u preoperativnom periodu u grupama bez i sa MS.**

Nakon tri meseca od hiruškog odstranjivanja KRK, ponovljeno su određene vrednosti AFP i dobijeni rezultati prikazani su u Tabeli 22.

**Tabela 22. Vrednosti AFP u postoperativnom periodu u grupama bez i sa MS.**

MS	N	$X \pm SD$	Med.	Min.	Maks.
ne	110	$5.7 \pm 9.3$	3.2	1.1	62.2
da	81	$5.9 \pm 7.5$	3.3	1.3	42.2
$\Sigma$	191	$5.8 \pm 8.5$	3.2	1.1	62.2

Rezultati prikazani u Tabeli 22, pokazuju da je u obe grupe bolesnika bez i sa MS, nakon tri meseca od operacije došlo do smanjenja vrednosti AFP za oko 1.6 puta. Dobijene srednje vrednosti AFP u grupi bez MS bila je  $5.7 \pm 9.3$  i bila je neznatno niža u odnosu na grupu sa MS  $5.9 \pm 7.5$ . Nije uočena statistički značajna razlika ( $Z=-0.884$ ,  $p=0.377$ ) u vrednostima AFP između ove dve grupe (Grafikon 9.).



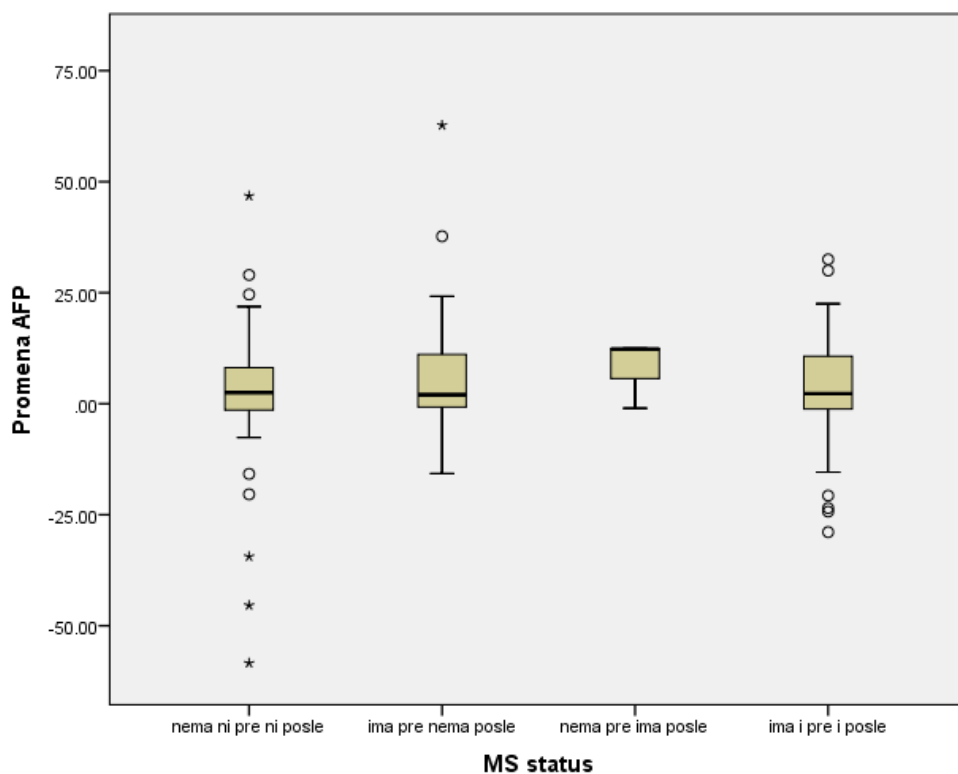
**Grafikon9.** Vrednosti AFP u postoperativnom periodu u grupama bez i sa MS.

Promena vrednosti AFP u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativni period u odnosu na prisustvo MS prikazana je u Tabeli 23 i Grafikonu 10.

Rezultati prikazani u Tabeli 23, pokazuju da je prosečna vrednost promene vrednosti AFP bila najveća u grupi bolesnika koji su MS stekli u postoperativnom periodu ( $7.9 \pm 7.7$ ), dok je najmanja dobijena vrednost promene vrednosti AFP bila kod pacijenata koji nisu imali dijagnostikovan MS ni pre ni u postoperativnom periodu ( $2.8 \pm 13.3$ ). Između predstavljenih vrednosti nije uočena statistički značajna razlika ( $X^2=1,675$ ,  $p=0,642$ ).

**Tabela 23.** Promene vrednosti AFP u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativni period u odnosu na prisustvo MS.

Prisustvo MS	N	X ± SD	Med.	Min.	Maks.
nema ni pre ni posle	84	2.8 ± 13.3	2.5	-58.4	46.8
ima pre nema posle	28	7.1 ± 14.8	2.0	-15.7	62.7
nema pre ima posle	3	7.9 ± 7.7	12.3	-1.0	12.5
ima i pre i posle	78	4.0 ± 10.7	2.3	-28.9	32.5
Σ	193	4.0 ± 12.5	2.30	-58.4	62.7



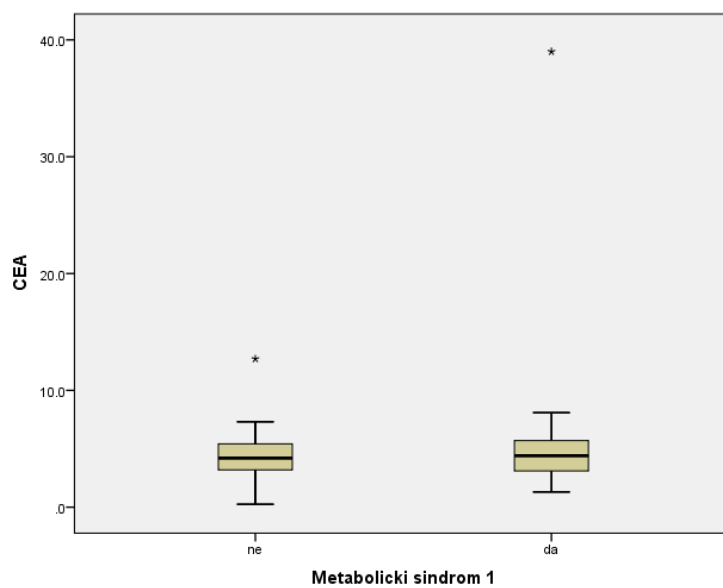
**Grafikon10.** Promene vrednosti AFP u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativni period u odnosu na prisustvo MS.

#### 4.7.2. Vrednosti karcinoembriogenog antigena u pre- i postoperativnom periodu

Pored AFP, CEA je bio drugi TM koji je određivan u pre- i postoperativnom periodu sa ciljem da se vidi da li postoji razlika u vrednostima ovog TM kod pacijenata koji imaju MS u odnosu na pacijente koji ga nemaju. Dobijene vrednosti ovog TM određene u preoperativnom periodu kod pacijenata bez i sa MS prikazane su u Tabeli 24 i Grafikon 11.

**Tabela 24. Vrednosti CEA u preoperativnom periodu u grupama bez i sa MS.**

MS	N	X ± SD	Med.	Min.	Maks.
<b>ne</b>	87	4.3 ± 1.8	4.2	0.3	12.7
<b>Da</b>	106	4.7 ± 3.7	4.4	1.3	39.0
Σ	193	4.5 ± 3.0	4.2	0.3	39.0



**Grafikon11. Vrednosti CEA u preoperativnom periodu u grupama bez i sa MS.**

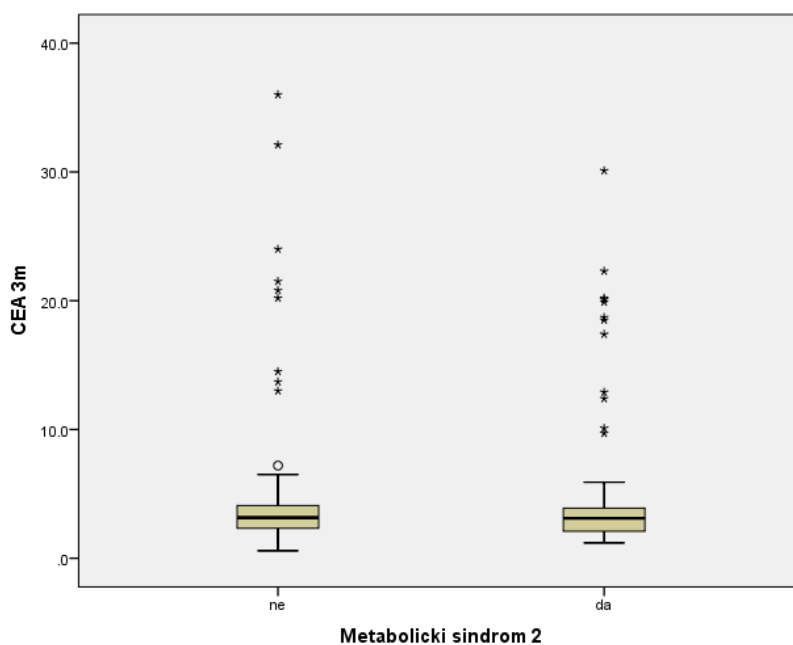
Rezultati predstavljeni u tabeli pokazuju da su dobijene srednje vrednosti CEA u obe grupe bolesnika (bez i sa MS) bile više u odnosu na normalne vrednosti (3 ng/mL).

U grupi bolesnika sa MS dobijena srednja vrednost CEA ( $4.7 \pm 3.7$ ) je bila neznatno viša, bez statističke značajnosti ( $Z=-0.552$ ,  $p=0.581$ ) u odnosu na grupu bez MS ( $4.3 \pm 1.8$ ) Slika X.

U cilju praćenja efikasnosti terapije KRK i procene pojave recidiva bolesti kod bolesnika kod kojih je dijagnostikovao KRK, neophodno je nakon hiruškog odstranjivanja tumora pratiti CEA. Da bi se ispitalo da li prisustvo MS kod osoba sa KRK ima efekte na vrednosti ovog TM, njegove vrednosti su ponovo određene u tromesečnom postoperativnom periodu (Tabela 25 i Grafikon 12.).

**Tabela 25. Vrednosti CEA u postoperativnom periodu u grupama bez i sa MS.**

MS	N	X ± SD	Med.	Min.	Maks.
ne	110	$4.7 \pm 5.7$	3.1	0.6	36.0
da	81	$5.0 \pm 5.8$	3.1	1.2	30.1
Σ	191	$4.8 \pm 5.1$	3.1	0.6	36.0



**Grafikon12. Vrednosti CEA u postoperativnom periodu u grupama bez i sa MS.**

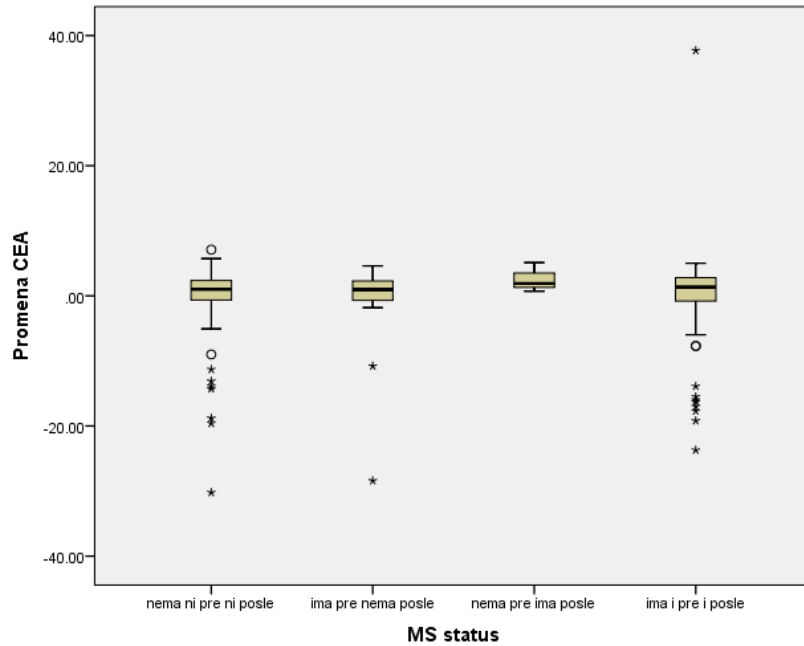
Dobijene srednje vrednosti CEA u obe grupe (bez i sa MS) u postoperativnom periodu bile su više u odnosu na dobijene srednje vrednosti u preoperativnom periodu (Tabela 23 i 24). U postoperativnom periodu, vrednost CEA je bila neznatno povišena u grupi bolesnika sa MS u odnosu na grupu bez MS, ali bez statističke značajnosti ( $Z=-0.780$ ,  $p=0.435$ ).

Da bi se videlo kako promena prisustva MS kod osoba sa KRK utiču na vrednosti CEA u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativni period, analizirana je promena vrednosti CEA u odnosu na prisustvo MS u pre- i postoperativnom periodu (Tabela 26 i Grafikon 13.).

**Tabela 26. Promene vrednosti CEA u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativni period u odnosu na prisustvo MS.**

<b>Prisustvo MS</b>	<b>N</b>	<b>X ± SD</b>	<b>Med.</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>
<b>nema ni pre ni posle</b>	84	-0.5 ± 5.8	1.0	-30.2	7.1
<b>ima pre nema posle</b>	28	-0.2 ± 6.2	0.9	-28.4	4.6
<b>nema pre ima posle</b>	3	2.6 ± 2.3	1.9	0.70	5.1
<b>ima i pre i posle</b>	78	-0.2 ± 7.6	1.3	-23.7	37.7
<b>Σ</b>	193	-0.3 ± 6.6	1.2	-30.2	37.7

Rezultati prikazani u tabeli pokazuju da je dobijena srednja vrednost promene vrednosti CEA u grupi bolesnika koji su MS stekli u postoperativnom periodu bila pozitivna ( $2.6 \pm 2.3$ ), odnosno da su kod sva tri pacijenta iz ove grupe, određene vrednosti CEA u postoperativnom periodu bile više u odnosu na preoperativno određivanje (vrednosti promene bile su od 0.7 do 5.1). U svim ostalim grupama bolesnika dobijene srednje vrednosti promene vrednosti CEA bile su negative, mada je kod ovih pacijenata zabeleženo u postoperativnom periodu i povećanje i smanjenje vrednosti CEA u odnosu na preoperativni period (vrednosti promene bile su od -30.2 do 37.7). Između predstavljenih vrednosti nije uočena statistički značajna razika ( $X^2=1.822$ ,  $p=0.610$ ).



**Grafikon13.** *Promene vrednosti CEA u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativni period u odnosu na prisustvo MS.*

### **4.7.3. Vrednosti karcinomskog antigena 19-9 u pre- i postoperativnom periodu**

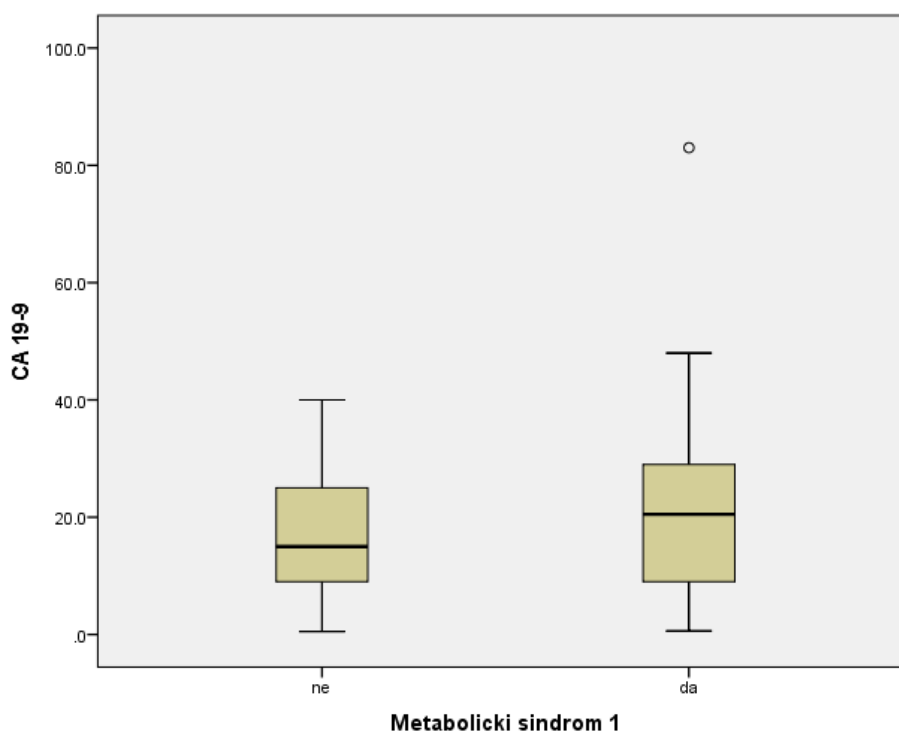
Treći TM čije vrednosti su određivane kod bolesnika sa KRK bio je CA 19-9. Praćenje ovog ugljenohidratnog antigen kod pacijenata sa KRK je značajno zbog praćenja efikasnosti terapije u posroperativnim periodu, jer povećanje vrednosti ovog TM u ovom periodu ukazuju na recidiv bolesti.

Dobijeni rezultati određivanja vrednosti CA 19-9 u preoperativnom periodu kod bolesnika bez i sa MS prikazane su u Tabeli 27 i Grafikon 14. Dobijeni rezultati pokazuju da je u grupi bolesnika sa MS dobijena srednja vrednost CA 19-9 ( $21.3 \pm 13.5$ ) bila statistički značajno viša ( $p < 0.05$ ) u odnosu na grupu bolesnika bez MS ( $17.0 \pm 10.1$ ). Maksimalno određena vrednost CA 19-9 u ovoj grupi bolesnika bila je za 2 puta viša u odnosu na grupu pacijenata bez MS (Grafikon 14.).



**Tabela 27.** Vrednosti CA 19-9 u preoperativnom periodu u grupama bez i sa MS.

MS	N	X ± SD	Med.	Min.	Maks.
ne	87	17.0 ± 10.1	15.0	0.5	40.0
da	106	21.3 ± 13.5	20.5	0.6	83.0
Σ	193	19.4 ± 12.3	19.0	0.5	83.0



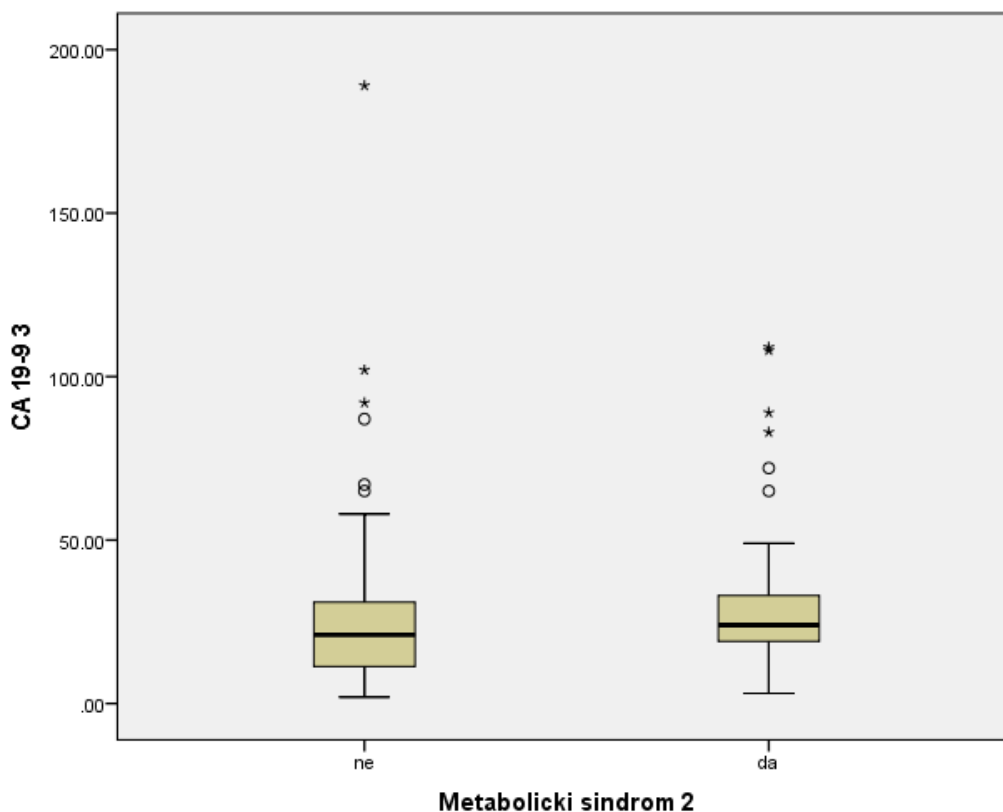
**Grafikon14.** Vrednosti CA 19-9 u preoperativnom periodu u grupama bez i sa MS.

U cilju praćenja efikasnosti terapije KRK i procene pojave recidiva bolesti kod bolesnika kod kojih je dijagnostikovao KRK, pored CEA praćen je i CA 19-9. Takođe je ispitano da li prisustvo MS kod osoba sa KRK utiče na vrednosti ovog TM nakon tri meseca od hiruškog odstranjivanja tumora. Rezultati određivanja CA 19-9 u postoperativnom periodu prikazani su u Tabeli 29 i na Grafikon 16.

**Tabela 28.** Vrednosti CA 19-9 u postoperativnom periodu u grupama bez i sa MS.

MS	N	X ± SD	Med.	Min.	Maks.
ne	110	25.2 ± 23.3	21.0	2.0	189.0
da	81	29.8 ± 19.3	24.0	3.1	109.0
Σ	191	27.2 ± 21.8	22.0	2.0	189.0

Dobijene srednje vrednosti CA 19-9 u obe grupe (bez i sa MS) u postoperativnom periodu bile su više u odnosu na dobijene srednje vrednosti u preoperativnom periodu (Tabela 27 i 28). U postoperativnom periodu, dobijena srednja vrednost CA 19-9 je bila statistički značajno ( $p < 0.01$ ) povišena u grupi bolesnika sa MS ( $29.8 \pm 19.3$ ) u odnosu na grupu bez MS ( $25.2 \pm 23.3$ ).



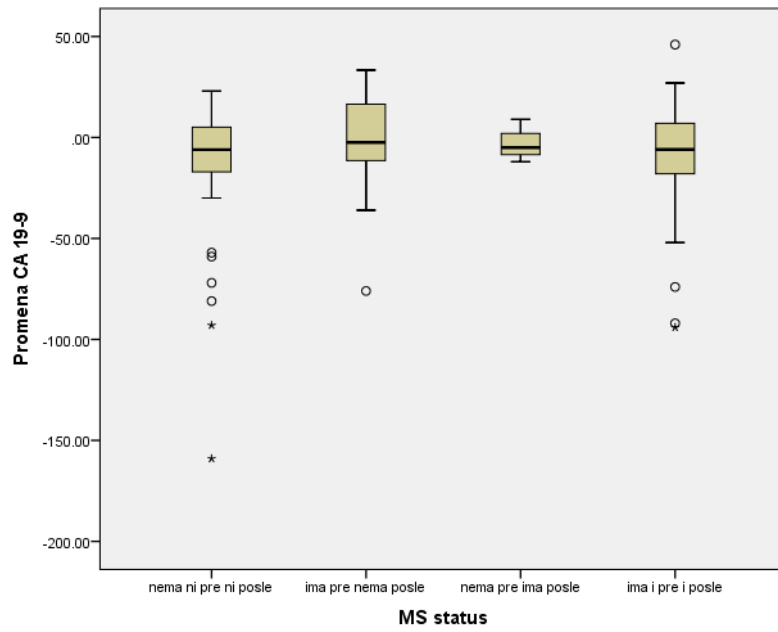
**Grafikon15.** Vrednosti CA 19-9 u postoperativnom periodu u grupama bez i sa MS.

Promena vrednosti CA 19-9 u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativni period u odnosu na prisustvo MS datim periodima prikazana je u Tabeli 28 i Slici X. Na osnovu dobijenih rezultata vidi se da je u svim grupama dobijena negativna vrednost promene vrednosti CA 19-9. Najveća vrednost srednje vrednosti promene CA 19-9 u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativni period dobijena je u grupi bolesnika koji nemaju prisutan MS u pre- i u postoperativnom periodu ( $-10.4 \pm 26.8$ ), dok je najmanja vrednost srednje vrednosti promene CA 19-9 zabeležena u grupi bolesnika koji su MS imali u preoperativnom periodu, a nisu imali u postoperativnom periodu ( $-0.8 \pm 22.6$ ). Između predstavljenih vrednosti nije uočena statistički značajna razika ( $X^2=3.674$ ,  $p=0.299$ ).

**Tabela 29. Promene vrednosti CA 19-9 u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativni period u odnosu na prisustvo MS.**

<b>Prisustvo MS</b>	<b>N</b>	<b>X ± SD</b>	<b>Med.</b>	<b>Min.</b>	<b>Mak.</b>
<b>nema ni pre ni posle</b>	84	$-10.4 \pm 26.8$	-6.1	-159.0	23.0
<b>ima pre nema posle</b>	28	$-0.8 \pm 22.6$	-2.5	-76.0	33.3
<b>nema pre ima posle</b>	3	$-2.7 \pm 10.7$	-5.0	-12.0	9.0
<b>ima i pre i posle</b>	78	$-8.3 \pm 24.8$	-6.0	-94.0	46.0
$\Sigma$	193	$-8.0 \pm 25.3$	-6.0	-159.0	46.0

Ako se posmatraju pojedinačne promene vrednosti CA 19-9 u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativni period, vidi se da je najviši pad vrednosti CA 19-9 zabeležen u grupi bolesnika koji nemaju prisutan MS u pre- i u postoperativnom periodu (za 159.0), a najmanji pad je zabeležen u grupi koja nije imala MS preoperativno, a ima ga postoperativno (za 12.0).



**Grafikon16. Promene vrednosti CA 19-9 u postoperativnom periodu u odnosu na preoperativni period u odnosu na prisustvo MS.**

## **5. DISKUSIJA**

---

MS je postao veliki problem savremenog doba čemu su pre svega doprineli starenje populacije, način ishrane, stil života, urbanizacija (Souza et al., 2012; Savva et al., 2013; Yamada et al., 2013). Ipak, poslednjih godina mnogobrojne studije ukazuju na porast prevalencije MS kod dece i mladih ljudi (Ogden et al., 2012). Iako je široko rasprostanjen i predstavlja globalni problem, i dalje ne postoji jedinstvena definicija ovog poremećaja. Ovo može uticati na razlike u rezultatima brojnih istraživanja na ovom polju i posledično na njihovu primenu u savremenoj praksi.

Kriterijumi NCEP/ATP III su formulisani tako da su jednostavniji i dostupniji kada je u pitanju primena u kliničkoj praksi, jer za razliku od nekih definicija ne podrazumeva direktno merenje insulinske rezistencije. Ovo je bio razlog zašto smo i mi u našem istraživanju koristili ovu klasifikaciju za podelu bolesnika sa KRK na one koji imaju ili nemaju MS.

Na osnovu dosadašnjih istraživanja može se reći da MS i KRK imaju zajedničke faktore rizika poput gojaznosti, i to abdominalne (visceralne), nedovoljne fizičke aktivnosti i insulinske rezistencije (Chiu et al., 2007). Postoje dokazi da fizička aktivnost dovodi do značajnog smanjenja rizika za pojavu KRK (Friedenreich, 2001) Takođe, dosadašnje studije su opisale postojanje veze između prisustva MS i rizika za nastanak KRK (Wang et al., 2005; Morita T et al., 2005; Kim et al., 2007).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su veću učestalost KRK kod muškaraca. Sa druge strane, ranija istraživanja su pokazala da muškarci i žene imaju jednak rizik incidencije i mortaliteta od KRK (Esposito et al., 2013). Dalje, ovo istraživanje je pokazano da je ženama u većem procentu postavljena dijagnoza MS u odnosu na muškarce. Meta-analiza Esposito i saradnika (2013) pokazala je povišen rizik umerenog stepena za pojavu KRK kod oba pola sa MS. Rezultati drugih studija su bili protivrečni kada je ispitivana veza između učestalosti KRK, mesta nastanka tumora i pola (Inoue et al., 2009; Sturmer et al., 2006). Dosadašnja saznanja podržavaju teoriju postojanja razlike u patofiziologiji MS među polovima. Na ovakav stav utiče razlika u prevalenciji hiperglikemije, nakupljanja visceralnog masnog tkiva i biologije adipocita, hormonska regulacija telesne težine i gojaznosti, i istaknuti uticaj estrogena i primene hormonske terapije kod žena (Pradhan, 2014; Nam et al., 2010; Frezza, 2006). Jedno od istraživanja je pokazalo da gojazni ljudi imaju sličan hormonski profil, tačnije odnos estradiola i estrona, poput žena u postmenopauzi (Lukanova et al., 2004). Ova izmena u hormonskom

statusu je opisana kao povišena aktivnost enzima odgovornih za prevođenje C19 androgena u C18 estrogen, kao i estrona u estradiol (Mark *et al.*, 1999). Rezultati *Women's Health Initiative Estrogen Plus Progestin trial* pokazala je da je incidencija KRK smanjena za 44 % u grupi žena koje su bile na hormonskoj terapiji/supstituciji (Rossouw *et al.*, 2002). Eksperimentalna studija na miševima koja je ispitala uticaj ishrane bogate fitoestrogenima ukazala je na njihov mogući dozno zavistan efekat, kao i smanjenje u broju kriptičnih adenoma poznatih da povećavaju šansu za pojavu KRK (Khono *et al.*, 2002). Ipak, neophodno je još istraživanja kako bi se došlo do odgovora na koji način pol utiče na pojavu KRK među pacijentima kojima je postavljena dijagnoza MS.

Dobijena srednja vrednosti godina pri postavljanju dijagnoze KRK u ovom istraživanju je bila slična između grupa pacijenata bez i sa MS ( $67.1 \pm 11.1$ ;  $68.2 \pm 10.3$ ), što može ukazati na to da MS nema uticaja na raniju pojavu KRK. Starost je pokazana kao značajan faktor rizika za KRK, uz neke druge karakteristike u okviru načina života, poput fizičke neaktivnosti i zapadnjačkog načina ishrane (American Cancer Society, 2012).

U našoj studiji posmatrajući učestalost pacijenata koji konzumiraju alkohol i cigarete, pokazalo se da je mali procenat od ukupnog broja ispitanika sa KRK imao ove navike. Taj je procenat posebno bio mali u grupi sa MS (alkohol 17.9 %, a cigarete 13.2 %). Ove životne navike su dobro poznate kao potencijalni krivac za mnoge bolesti i tumore (Danaei *et al.*, 2005), ali na osnovu rezultata ovog istraživanja oni ne mogu biti dovedeni u vezu sa pojavom MS ili KRK. Takođe, naši rezultati nisu pokazali značajnu povezanost pozitivne porodične anamneze za KRK, kao ni u pozitivnu ličnu anamnezu za preležan infarkt miokarda ili cerebrovaskularni udar sa pojavom KRK. Od socio-demografskih karakteristika ispitanika jedino je gojaznost bila značajno povezana sa pojavom KRK, bez obzira na prisustvo MS. Gojaznost u dvadeset prvom veku predstavlja bolest pandemijskih razmera koja najviše pogađa razvijeni svet, ali sve više i zemlje trećeg sveta (Ogden *et al.*, 2012). Studije su pokazale da je abdominalna gojaznost nezavisni faktor rizika za aterogene i metaboličke abnormalnosti u populaciji mladih (Sowers, 2003). Takođe, dosadašnja istraživanja su potvrdila da je gojaznost povezana sa pojavom MS i KRK (Kim *et al.*, 2016).

Kao što je pomenuto ranije, da bi se postavila dijagnoza MS pacijenti moraju ispunjavati najmanje tri od pet poznatih kriterijuma (Lorenzo *et al.*, 2007). Naši rezultati pokazuju statistički značajno smanjenje procentualnog udela obolelih sa dijagnostikovanim MS pre i tri meseca nakon operacije (54.9 %; 42.4 %). Kombinacija entiteta koji čine MS i njihovo zajedničko delovanje može uticati na efekat svakog pojedinačnog kriterijuma na pojavu KRK. Rezultati ove studije su pokazali statistički značajno smanjenje nivo SBP, koncentracije glukoze i OS i statistički značajno povećanje koncentracije HDL-holesterola u grupi sa MS tri meseca nakon operacije u odnosu na prijem. Prisustvo ove tri karakteristike zajedno bi mogla biti dovoljna za postavljanje dijagnoze MS. Takođe, vrednosti ova četiri parametra su se značajno razlikovala pre i tri meseca nakon hirurškog tretmana u celoj grupi pacijenata sa KRK. Takođe, je nađeno statistički značajno smanjenje vrednosti triglicerida nakon tri meseca u odnosu na prijem za celu grupu pacijenta sa KRK, dok u grupi sa MS to nije utvrđeno. Dve studije su, takođe, potvrdile povezanost visokog pritiska i KRK (Ahmed *et al.*, 2006; Colangelo *et al.*, 2002), dok je istraživanje na finskoj populaciji koje je obuhvatalo samo muškarce pušače pokazalo suprotne rezultate (Bowers *et al.*, 2006).

Što se tiče vrednosti triglicerida u serumu i njihove veze sa KRK većina studija na tom polju nije uspela da dokaže statistički značajnu korelaciju (Ahmed *et al.*, 2006; Tsushima *et al.*, 2005; Trevisan *et al.*, 2001; Schoen *et al.*, 1999), izuzev studije japanskih autora (Yamada *et al.*, 1998). Ovo zapažanje se podudara sa rezultatima meta analize iz 2013. godine, koje je pokazalo da pacijenti sa visokim vrednostima triglicerida i niskim vrednostima HDL-holesterola posmatrani zasebno imaju manji rizik za KRK u poređenju sa uticajem MS (Esposito *et al.*, 2013). Istraživanja su pokazala značajnu povezanost nivoa triglicerida sa pojavom adenoma i to prevashodno u okviru azijskih populacija (Park *et al.*, 2000; Tabuchi *et al.*, 2006; Bird *et al.*, 1996). Istraživanja u Italiji i Sredinjenim Američim Državama nisu uspela da pokažu značajnu povezanost između vrednosti HDL-holesterola i rizika za KRK (Trevisan *et al.*, 2001; Schoen *et al.*, 1999), dok je studija nemačkih istraživača pokazala 2 do 3 puta veći rizik za pojavu karcinoma debelog creva kod osoba sa niskim vrednostima HDL-holesterola (Bayerdorffer *et al.*, 1993). Skorašnje studije su pokazale značajnu povezanost hipertrigliceridemije i pojave karcinoma kolona kod muškaraca (Borena *et al.*, 2011), i karcinoma rektuma u oba pola (Ulmer *et al.*, 2009). Studija slučaja i kontrole



sprovedena na 1238 pacijenata opisala je značajno smanjen rizik za karcinom kolona kod onih ispitanika koji su imali visoke vrednosti HDL-holesterola (Van Duijnhoven *et al.*, 2011). S obzirom da je naše istraživanje pokazalo veći procenat KRK pacijenata koji nisu imali MS, a da se broj osoba bez MS dodatno uvećao nakon hirurškog tretmana zajedno sa značajnim poboljšanjem u vrednostima krvnog pritiska, triglicerida i HDL-holesterola, možemo reći da postoji veza između ovih parametara i KRK.

Pored navedenih parametara, u ovom istraživanju posmatrane su i ostale karakteristike MS - nivo glukoze i ITM ili OS. Ove osobine su bile značajno povišene pre lečenja, sa značajnim smanjenjem posmatrano tri meseca nakon operacije, što navodi na zaključak da one ponaosob mogu predstavljati faktor rizika za razvoj KRK. Prethodne studije su opisale da centralna gojaznost nosi sa sobom povišen rizik za kolorektalni adenom (Morita *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2007; Liu *et al.*, 2010, Kim *et al.*, 2012). Rezultati jedne od većih studija bili su slični, a u njij je kao preporuku navedeno da bi trebalo posvetiti veliku pažnju osobama sa hiperglikemijom i/ili velikim OS u okviru skrininga za KRK (Esposito *et al.*, 2013). ITM ima svojih nedostataka koje se ogledaju kao nemogućnost utvrđivanja prisustva viška procenta masti u telu, kao i distribucija prisutnog masnog tkiva (Pischon *et al.*, 2006). *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)* je predočila da abdominalna gojaznost, merena kao obim struka ili odnos obima struk/kuk, predstavlja značajan faktor rizika za pojavu KRK (Ahmadi *et al.*, 2015). Štaviše, rezultati ovog istraživanja su u saglasnosti sa prethodno objavljenim studijama, ukazujući na moguću ulogu hiperglikemije i insulinske rezistencije u patogenezi KRK (Esposito *et al.*, 2013; Larsson *et al.*, 2005). Dve meta analize su potvrdile povišen rizik za KRK u pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 (Larsson *et al.*, 2005; Kramer *et al.*, 2012). Insulin je dobro poznat kao jak mitogen agent. On direktno dovodi do aktivacije *insulin growth factor 1* (IGF-1) koji stimuliše proliferaciju epitela debelog creva (Hu *et al.*, 2011). Nakon vezivanja za receptore koji su dosta eksprimovani na površini normalnih, ali i KRK ćelija, započinje transdukcija signala koja za posledicu može stimulisati ćelijsku proliferaciju i suprimovati apoptozu (Pollak, 2008). Takođe, hiperglikemija indukuje produkciju slobodnih kiseoničnih radikala (ROS), koji mogu oštetiti DNK na nekoliko načina, što može potencijalno uticati na nastanak karcinoma (Cowey and Hardy RW, 2006).

Raspodela masnog tkiva se razlikuje između polova. Žene najčešće imaju veći procenat periferno lokalizovanog subkutanog masnog tkiva nasuprot muškarcima kod kojih je prisutno visceralno masno tkivo u većem procentu. Visceralno masno tkivo, opisano i kao endokrini organ, ima ulogu u skladištenju masti, ali isto tako je fiziološki aktivnije u odnosu na periferno subkutano masno tkivo, što posledično dovodi do produkcije hormona i citokina koji imaju zapaljenski i metabolički potencijal (Galic *et al.*, 2010). Hronična subklinička inflamacija proizilazi iz dejstva proinflammatoryh citokina poreklom iz adipocita, koji se u najvećem procentu stvaraju u visceralnom masnom tkivu. Tu spadaju faktor tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6), adiponektin (Trayhurn and Beattie, 2001; Trayhurn i Wood, 2004). Kod gojaznih ljudi ovi procesi mogu stajati u opisu potencijalnog uticaja inflamacije na razvoj MS (Wisse, 2004). Inflammatory citokini provociraju nastanak oksidativnog stresa koji dalje može uzrokovati insulinsku rezistenciju, a takođe su opisani kao potencijalno prokarcinogeni. Dodatno, prekomerna proizvodnja naslaga masti i visoka koncentracija glukoze u krvi, već prepoznatih kao faktori rizika za KRK, stvaraju proinflammatory oksidativno okružene koje može biti povezano sa kolorektalnom karcinogenezom (Esposito *et al.*, 2002; Mohanty *et al.*, 2000). Takođe, ovi citokini indukuju jetru da proizvodi C-reaktivni protein (CRP), koji predstavlja protein akutne faze (Roberts *et al.*, 2010). Opisana je veza između prisustva delova kolona sa hroničnom subkliničkom inflamacijom i pojave sporadičnih kolorektalnih neoplazija. Pokazano je da hronična inflamacija čini glavni predisponirajući factor za pojavu KRK kod osoba sa zapaljenskim bolestima creva (Fayh *et al.*, 2013).

Rezultati nekoliko do sada objavljenih prospektivnih studija, koje su pokušale da ispituju korelaciju između koncentracije predijagnostičkog visoko senzitivnog CRP sa rizikom za KRK, sažeti su u tri meta analize. Prema njihovim rezultatima, povezanost KRK i CRP postoji, ali je povezana sa prisustvom povećane pristrasnosti zbog razlike u uključenim studijama (Zhou *et al.*, 2014; Heikkila *et al.*, 2009; Tsilidis *et al.*, 2008). Rezultati ove studije su pokazali da je vrednost CRP bila povišena kod većine pacijenata sa KRK. Nakon njihove podele prema kriterijumima za MS, nivo CRP je bio neznatno viši kod pacijenata koji su imali dijagnostikovani KRK i MS ( $15.7 \pm 32.7$ ) u odnosu na pacijente koji su imali samo KRK ( $14.9 \pm 31.3$ ). Ovakvi nalazi se podudaraju sa prethodnim istraživanjima u ovoj oblasti, ukazujući na moguću upotrebu CRP kao

markera za KRK, ali sa oprezom uzimajući u obzir da on može biti povišen i usled prisustva MS. Nedovoljno poklapanje između ispitanika u posmatranim grupama može imati uticaja na dobijene rezultate. Takođe, rezultati ove studije su pokazali da tri meseca nakon hirurške intervencije dolazi do smanjenja dobijenih srednjih vrednosti CRP za 2.3 puta u obe grupe pacijenata (bez i sa MS). Ovakvi nalazi, zajedno sa našim prethodno opisanim rezultatima vezanim za opadanje broja ispitanika sa MS i značajnim smanjenjem ITM od  $1 \text{ kg/m}^2$ , su u korelaciji sa prethodnim studijama koje su pokazale da gubitak telesne mase dovodi do utišavanja sistemskih i lokalnih inflamatornih procesa, što se opisuje nižim vrednostima CRP i promenama u kolorektalnoj mukozii (Fayh *et al.*, 2013; Pendyala *et al.*, 2011).

Trenutno u svetu, koristi se veliki broj tumorskih biomarkera za rano otkrivanje, dijagnozu i prognozu KRK, kao i za predviđanje delotvornosti različitih terapijskih protokola, stope preživljavanja i otkrivanja recidiva. Još uvek ne postoji TM sa dovoljno visokom specifičnošću i senzitivnošću koji bi se mogao koristiti u skriningu celokupne populacije za nastanak KRK (Newton *et al.*, 2012). Najčešće su u upotrebi metode koje koriste monoklonska antitela koja se koriste za određivanje specifičnog antigena (TM) u serumu, koji stvaraju tumorske ćelije ili ćelije koje stimulišu tumorske ćelije domaćina (Perkins *et al.*, 2003).

CEA je jedan od najčešće upotrebljivanih TM koji se dovodi u vezu sa KRK. Otkriven je 1965. godine od strane Gold-a i Freedman-a (1965) kad je njegova prisutnost dokazana u fetalnom crevnom tkivu, te u tumorima digestivnog trakta. CEA je nadalje otkriven u krvotoku bolesnika i prepoznat kao serumski TM KRK (Gold and Freedman, 1965). Dosadašnja istraživanja pokazuju da specifičnost CEA za KRK iznosi oko 90 %, dok je senzitivnost procenjena između 40 % i 75 % (Duffy *et al.*, 2003). Međutim, upotreba CEA pokazuje i određena ograničenja. Naime, CEA može biti produkovan od strane drugih benignih i malignih epitelnih tumora, pri čemu se njegova koncentracija u serumu može povećati i u zapaljenskim bolestima creva, pankreatitisu, bolestima jetre i infekcijama plućnog parenhima (Rockall *et al.*, 1999). Studija Hererea i saradnika pokazala je da preoperativno povećan nivo CEA predstavlja pokazatelj uznapredovalog KRK niskog stepena diferentovanosti (Herrera *et al.*, 1976). Međutim, dokazano je da je nivo CEA značajno povećan među pušačima (Sajid *et al.*, 2007) i u toku hemoterapije (Li *et al.*, 2009), što dodatno ograničava njegovu upotrebu.

CA 19-9 je prvi put opisan 1979. godine od strane Koprowskog (1979) kao dodatni TM u praćenju KRK (Koprowski et al., 1979.) Iako je najspecifičniji za karcinom pankreasa i žuči (od 70 do 90 %) (Safi et al., 1990), njegove visoke koncentracije pojavljuju se i u drugim malignim tumorima digestivnog trakta (KRK i karcinom želuca) (Safi et al., 1987). Istraživanja su pokazala da CA 19-9 ima manju specifičnost i senzitivnost od CEA u analizi KRK. Takođe, vrednosti CA 19-9 povećane su u svega 35 do 40 % pacijenata sa uznapredovalim karcinomom (Filella et al., 1992). Upotreba CA 19-9, takođe, pokazuje određena ograničenja. Naime, u 5 do 10 % svetske populacije nije moguće odrediti vrednosti CA 19-9 zbog postojanja mutiranog tzv. Luisov gena (le/le genotipa) koji onemogućava sintezu CA 19-9. Takođe, nemogućnost detektovanja CA 19-9 povezan je sa nedostatkom enzima fukozil-transferaze koji je neophodan za njegovu normalnu produkciju (Narimatsu et al., 1996; Narimatsu et al., 1998). Za razliku od CEA, vrednost CA 19-9 je značajno niža kod pušača (Sajid et al., 2007), a vrednosti mogu biti povećane kod pacijenata sa slabo regulisanom šećernom bolešću bez obzira na prisustvo maligniteta (Nakamura et al., 1986).

Pored CEA i CA 19-9, AFP je, takođe, primenjivan kao tumorski biomarker u analizi KRK. AFP je prvi put opisan 1963. godine od strane Abeleva i saradnika (1963). Stvara se tokom gestacije i proizvode ga fetalna jetra i žumančana kesa. Uglavnom se koristi kao TM u dijagnozi hepatocelularnog karcinoma, hepatoblastoma i tumora žumančane kese (McIntire et al., 1975). U literaturi se opisuje i kao TM u dijagnostikovanju tumora koji potiču iz organa koji se razvijaju iz tzv. endoderma zadnjeg creva, kao što je KRK (Anzai et al., 2015).

U našem istraživanju određiva je vrednosti TM, AFP, CEA i CA 19-9, kod pacijenata sa KRK i ispitivana je njihova veza sa prisustvom MS kod ovih pacijenata. Rezultati ukazuju da su vrednosti AFP i CEA markera bile povećane među pacijentima sa KRK. Iako su vrednosti AFP i CEA markera bile više u grupi pacijenata sa MS ( $10.3 \pm 9.7$ ;  $4.7 \pm 9.7$ , resp.) u odnosu na grupu bez MS ( $9.1 \pm 9.3$ ;  $4.3 \pm 1.8$ , resp.), međutim uočene razlike nisu bile statistički značajne. Vrednosti CA 19-9 bile su ispod graničnih vrednosti od 39 U/mL u obe ispitivane grupe. Međutim, vrednost CA 19-9 u grupi pacijenata sa MS ( $21.3 \pm 13.5$ ) bile su statistički značajno veće ( $p=0,046$ ) u odnosu na grupu pacijenata bez MS ( $17.0 \pm 10.1$ ).

Rezultati ispitivanih markera tri meseca nakon hirurške intervencije ukazuju na smanjenje vrednosti AFP i CEA u obe grupe pacijenata (bez i sa MS). Prikazana smanjenja vrednosti ispitivanih markera u postoperativnom periodu nisu bila statistički značajna ( $p=0.377$ ;  $p=0.435$ ). Vrednosti CA 19-9 markera bile su veće u obe ispitivane grupe tri meseca nakon hirurške intervencije. Međutim, ni u ovom slučaju izmerene vrednosti CA 19-9 nisu prelazile graničnu vrednost od 39 U/ml. Izmerene vrednosti ukazuju da je CA 19-9 i postoperativno bio statistički značajno ( $p=0.005$ ) povišen u grupi sa MS ( $29.8 \pm 19.3$ ) u odnosu na grupu bez MS ( $25.2 \pm 23.3$ ).

Dosadašnja istraživanja na svetskom nivou nisu ispitivala potencijalnu razliku u vrednosti tumorskih biomarkera kod pacijenata sa KRK kod kojih je dijagnostikovano i MS. Prikazani rezultati govore u prilog da su vrednosti AFP i CEA povećani iznad graničnih vrednosti u grupama sa MS u odnosu na grupu bez MS. Međutim, razlike u vrednostima između ispitivanih grupa nisu bile statistički značajne. Sa druge strane, vrednost CA 19-9 bile su značajno različite pre i posle hirurške intervencije između grupa sa i bez MS, ali su izmerene vrednosti bile ispod graničnih vrednosti za CA 19-9.

Treba napomenuti da su postojeći TM našli primenu i u praćenju recidiva KRK. Meta-analiza Tan-a i saradnika (2009) ispitivala je preciznost CEA markera kao parametra za detekciju KRK recidiva. Za ovaj tumor marker pokazana je senzitivnost od samo 63.9 % i specifičnost od 90.4 %. Ovo ukazuje na veliki značaj i potrebu za utvrđivanjem relevantnog testa koji bi omogućio pravovremeno identifikovanje pacijenata koji su u riziku za ponovno pojavljivanje tumora. Poslednja studija, koja je obuhvatila oko 28 % pacijenata sa karcinomom u SAD, ukazala je na veliki broj dokaza koji govore u prilog tome da povišen nivo CEA pre započetog lečenja ukazuje na ukupno preživljavanje kod pacijenata sa rektalnim karcinomom prvog stepena (Tarantino *et al.*, 2016). Probst i saradnici (2016) su, takođe, pokazali da pacijenti u stadijumum II i III KRK i sa visokim vrednostim CEA pre lečenja imaju manju šansu za potpuni odgovor na terapiju, regresiju tumora, smanjenje stadijuma, kao i povećanje procenta preživljavanja.

Istraživači su pokazali da CA 19-9, takođe, može biti upotrebljen kao prognostički marker nakon hirurške resekcije kod pacijenata sa KRK (Stiksma *et al.*, 2014). Najnovija studija predložila je CA 19-9 kao dovoljan prediktivni marker za recidiv i prognozu kod pacijenata sa IV stadijumom KRK (Sato *et al.*, 2016). U okviru

analizirane literature pronašli smo svega jedan rad koji je ispitivao značajnost utvrđivanja nivoa CEA, AFP i CA 19-9 zajedno u dijagnozi KRK. Rezultati ovog istraživanja su pokazali značajno povišene nivoe sva tri TM kod KRK u poređenju sa pacijentima sa nemalignim bolestima debelog creva, a među njima CEA je pokazao najveću senzitivnost i specifičnost. (Wang *et al.*, 2014).

Buduća istraživanja, koja bi obuhvatala više ispitanika, treba da budu usmerena u pravcu otkrivanja međuzavisnosti TM KRK i prisustva MS. Takođe, potrebno je utvrditi da li se druge vrste specifičnih tumor markera mogu koristiti u skriningu pacijenata sa MS na prisustvo KRK.

## **6. ZAKLJUČCI**

---

Na osnovu dobijenih rezultata ove studije doneti su sledeći zaključci:

- između metaboličkog sindroma (MS) i nastanka kolorektalnog karcinoma (KRK) postoji povezanost. Indeks telesne mase, obim struka, sistolni pritisak, trigliceridi i glukoza kao komponente MS su značajno povišene u grupi pacijenata sa KRK, dok su vrednosti HDL-holesterola značajno snižene. Svaki parametar MS nezavisno od ostalih može predstavljati faktor rizika za oboljevanje od KRK. Isto tako, prisustvo tumora može uticati na pogoršanje ovih parametara. Tome u prilog govori naša analiza komponenti MS koja pokazuje da se broj pacijenata sa poremećenim vrednostima ovih parametara značajno smanjuje tri meseca nakon hirurškog lečenja KRK;
- prisustvo KRK i MS ne utiču na vrednosti ispitivanih biohemijskih parametara: alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, alkalne fosfataze, direktnog i ukupnog bilirubina, ukupnih proteina, uree i kreatinina;
- C-reaktivni protein (CRP), kao marker aktune inflamacije, predstavlja značajan parametar pri postavljanju dijagnoze KRK. S obzirom da zapaljenski procesi leže u osnovi hroničnih metaboličkih poremećaja, njegov porast može biti i odraz prisustva MS. Hirurški tretman tumora doveo je do značajnog smanjenja u broju pacijenata sa MS. Lečenje tumora, kao i poboljšanje u metaboličkim parametrima podudaraju se sa smanjenjem koncentracije CRP, što dodatno govori u prilog ulozi zapaljenja u razvoju ovih bolesti;
- vrednosti AFP i CEA bile su povišene i iznad graničnih vrednosti kod pacijenata sa KRK, nezavisno od prisustva MS. Ovi tumor markeri se nisu pokazali kao siguran izbor u okviru skrininga među osobama koje se nalaze u rizičnoj grupi za oboljevanje od KRK, ali mogu biti od pomoći pri postavljanju dijagnoze ovog tumora. S obzirom da se njihove vrednosti nisu značajno smanjile tri meseca nakon hirurškog lečenja, i da su i dalje bile iznad opsega, ovi parametri ne bi bili adekvatni za praćenje pacijenata nakon operacije. Neophodno je učiniti poređenje između vrednosti ovih tumor markera i nekih imidžing metoda pre i postoperativno kako bi se što tačnije mogla opisati povezanost hirurškog tretmana i vrednosti AFP i CEA.
- iako su se vrednosti CA 19-9 značajno razlikovale pre- i postoperativno, one nisu bile iznad graničnih vrednosti, te se ovaj tumor marker u našem istraživanju



nije pokazao kao relevantan za postavljanje dijagnoze i praćenje pacijenata sa kolorektalnim karcinomom.

## **7. LITERATURA**

---

- Abelev GI, Perova SD, Khramkova NI, et al. Production of embryonal alpha-globulin by transplantable mouse hepatomas. *Transplantation* 1963; 1:174-80.
- Ahmadi A, Noroozi M, Pourhoseingholi MA, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on survival in colorectal cancer: a prospective study. *J Renal Inj Prev* 2015; 4(1):15-9.
- Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, et al. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer* 2006; 107(1):28-36.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23:469-80.
- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2012*. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
- Amini AQ, Samo KA, Memon AS. Colorectal cancer in younger population: our experience. *J Pak Med Assoc* 2013; 63(10):1275-7.
- Anzai H, Kazama S, Kiyomatsu T, et al. Alpha-fetoprotein-producing early rectal carcinoma: a rare case report and review. *World J Surg Oncol* 2015; 13:180.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79-83.
- Astler VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139:846.
- Baglietto L, English DR, Hopper JL, et al. Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. *Breast cancer Res Treat* 2009; 115:171-9.
- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16:442-3.

- Bastelica D, Morange P, Berthet B, et al. Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1-producing cells in human fat: evidence of difference between visceral and subcutaneous deposits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:173-8.
- Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, et al. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(2):426-31.
- Bayerdorffer E, Mannes GA, Richter WO, et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and increased low-density cholesterol levels in patients with colorectal adenomas. *Ann Intern Med* 1993; 118(7):481-7.
- Benson AB. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(Suppl6C):5-18.
- Bird CL, Ingles SA, Frankl HD, et al. Serum lipids and adenomas of the left colon and rectum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5(8):607-12.
- Bjorntorp, P. Etiology of the metabolic syndrome. In: Bray GA; Bouchard C; James WPT, editors. *Handbook of Obesity*. New York: Marcel-Dekker, Inc; 1998. p: 573-600.
- Borena W, Stocks T, Jonsson H, et al. Serum triglycerides and cancer risk in the metabolic syndrome and cancer (Me-Can) collaborative study. *Cancer Causes Control* 2011; 22(2):291-9.
- Bosman FT, Carniero F, Hruban RH, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System (4th Edition), IARC; Lyon 2010: 132-146.
- Bowers K, Albanes D, Limburg P, et al. A prospective study of anthropometric and clinical measurements associated with insulin resistance syndrome and colorectal cancer in male smokers. *Am J Epidemiol* 2006; 164(7):652-64.
- Brkic T, Grgic M. Kolorektalni karcinom. *MEDICUS* 2006; 15(1):89-97.

- Cammà C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284(8):1008-15.
- Camus JP. Gout, diabetes, hyperlipemia: a metabolic trisynndrome. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1966; 33:10–4 (French).
- Cascio S, Bartella V, Auriemma A, et al. Mechanism of leptin expression in breast cancer cells: role of hypoxia-inducible factor-1a. *Oncogene* 2008; 27:540-7.
- Chiu HM, Lin JT, Shun CT, et al. Association of metabolic syndrome with proximal and synchronous colorectal neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(2):221–9.
- Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, et al. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(4):385-91.
- Combs TP, Berg AH, Obici T, et al. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2002; 108:1875–81.
- Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(7):979-94.
- Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003; 16(4):376-88.
- Coulston AM, Peragallo-Dittko V. Insulin resistance syndrome: a potent culprit in cardiovascular disease. *J Am Diet Assos* 2004; 104:176-9.
- Coway S, Hardy RW. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer? *Am J Pathol* 2006; 169:1505-22..
- Dahl J and Greenson JK. Colon. In: Mills SE et al. *Histology for Pathologists*.(3rdEdn). Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2007. p:627-48.

- Danaei G, VHoorn S, Lopez A, Murray C, Ezzati M and the Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005; 366(9499):1784–2143.
- DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161(3): 397-405.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-94.
- Dimitrijević Srećković V, Colak E, Đorđević P, et al. Prothrombotic factors and reduced antioxidative defense in the children and adolescents with pre-metabolic and metabolic syndrome. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2007; 45(9):1140-4.
- Draganić V. Sadržaj peritonealne duplje. In: Mijač M, Draganić V i sar. *Anatomija čoveka-abdomen i mala karlica. Drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje*, Beograd; Savremena administracija; 2004. p:92-106.
- Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39(6):718-27.
- Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bact* 1932; 35:323-32.
- Đurđević S, Đurđević J. Tumorski marker. In: Đurđević S, Đurđević J. *Tumorski marker u ginekološkoj onkologiji*. Beograd: Monografija društva biohemičara Srbije;1998. p:36-61.
- Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine* 2013; 44:634-47.

- Esposito K, Chiodini P, Colao A, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2012; 35:2402–11.
- Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106(16):2067–72.
- Facchini FS, Stoohs RA, Reaven GM. Enhanced sympathetic nervous system activity. The linchpin between insulin resistance, hyperinsulinemia, and heart rate. *Am J Hypertens* 1996; 9(10 Pt 1):1013–7.
- Fayh AP, Lopes AL, da Silva AM, et al. Effects of 5 % weight loss through diet or diet plus exercise on cardiovascular parameters of obese: a randomized clinical trial. *Eur J Nutr* 2013; 52(5):1443-50.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide*. IARC Cancer Base, Globocan 2008, No 10, 1027-56, IARC Lyon.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5):E359-86.
- Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24(3):278–301.
- Filella X, Molina R, Grau JJ, et al. Prognostic value of CA 19.9 levels in colorectal cancer. *Ann Surg* 1992; 216(1):55-9.
- Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome Defined by the International Diabetes Federation among Adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28:2745-9.
- Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:375–80.
- Frezza EE, Wachtel MS, Chiriva-Internati M. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut* 2006; 55(2):285–91.

- Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(4):287-301.
- Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, et al. Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90(12):1580-5.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316(2):129–39.
- Gemsenjager E. The classification system of Dukes and its modification for rectal and colonic cancers. *Helv Chir Acta* 1981; 48(1-2):265-72.
- Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122(3):467-81.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109(3):433-8.
- Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-1 and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:48-60.
- Guyton AC. Probavni sustav. Guyton AC. *Medicinska fiziologija*. Beograd:Savremena administracija; 2005. p:1071-98.
- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41(6):715–22.
- Haggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22(4):191-7.
- Haller H, Hanefeld M, Naumann HJ, et al. Statistical studies on the pathogenesis of the fatty liver in diabetics. *Z Gesamte Inn Med* 1967; 22(2):41–8.



- Halligan S, Altman DG, Taylor SA, et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005; 237(3):893-904.
- Han E, Powell LM. Effect of food prices on the prevalence of obesity among young adults. *Public Health* 2011; 125(3):129–35.
- Heikkila K, Harris R, Lowe G, et al. Associations of circulating C-reactive protein and interleukin-6 with cancer risk: findings from two prospective cohorts and a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2009; 20(1):15–26.
- Hermanek P, Sobin LH. Colorectal carcinoma. In: Hermanek P, Gospodarowicz M, Henson DE, et al ed. *Prognostic Factors in Cancer*, New York: Springer-Verlag; 1995. P 64-79.
- Herrera MA, Chu TM, Holyoke ED. Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1976; 183(1):5-9.
- Horton JK, Tepper JE. Staging of colorectal cancer: past, present, and future. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 4(5):302-12.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95:2409-15.
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/).
- Hu NC, Chen JD, Lin YM, et al. Stepwise relationship between components of metabolic syndrome and risk of colorectal adenoma in a Taiwanese population receiving screening colonoscopy. *J Formos Med Assoc* 2011; 110(2):100-8.

- Iagata M, Motoshima H, Tsuruzoe K, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase suppresses vascular smooth cell proliferation through the inhibition of cell cycle progression. *Circ Res* 2005; 97:837-44.
- Ignjatovic D, Sund S, Stimec B, et al. Vascular relationships in right colectomy for cancer: clinical implications. *Tech Coloproctol* 2007; 11(3):247-50.
- Inoue M, Noda M, Kurahashi N, et al. Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: results from a large-scale population based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18(3):240-7.
- Irving MH, Catchpole B. ABC of colorectal diseases. Anatomy and physiology of the colon, rectum, and anus. *BMJ* 1992; 304:1106-8.
- Ishida H, Iwama T, Tomita N. Diagnosis and management of hereditary colorectal cancer according to the JSCCR Guidelines 2012 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer. *Nihon Rinsho* 2014; 72(1):143-9.
- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2):69-90.
- Jiang BH, Agani F, Passanti A, et al. V-SRC induces expression of hypoxia-inducible factor 1(HIF-1) and transcription of genes encoding vascular endothelial growth factor and enolase 1: involvement of HIF-1 in tumor progression. *Cancer Res* 1997; 57:5328-35.
- Jinjuvadia R, Lohia P, Jinjuvadia C, et al. The association between metabolic syndrome and colorectal neoplasm: systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47:33-44.
- Jong Seob Park, MD, Jung Wook Huh et al. Prognostic Comparison Between Mucinous and Nonmucinous Adenocarcinoma in Colorectal Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(15): 658.
- Josep J. Centelles. General Aspects of Colorectal Cancer. *ISRN Oncol* 2012; 2012:139268.

- Jovanović N. Polimorfizmi gena lipidnog metabolizma kod pacijenata sa metaboličim sindromom(doktorska disertacija). Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 2014. p: 27-9.
- Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149(7):1514–20.
- Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008; 358:2039-49.
- Khono H, Tanaka T, Kawabata K, et al. Silymarin, a naturally occurring polyphenolic antioxidant flavonoid, inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Int J Cancer* 2002; 101(5):461–8.
- Kim BC, Shin A, Hong CW, et al. Association of colorectal adenoma with components of metabolic syndrome. *Cancer Causes Control* 2012; 23(5):727–35.
- Kim JH, Lim YJ, Kim YH, et al. Is metabolic syndrome a risk factor for colorectal adenoma? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(8):1543–6.
- Kim JY, Jung YS, Park JH, et al. Different risk factors for advanced colorectal neoplasm in young adults. *World J Gastroenterol* 2016; 22(13):3611-20.
- Kim JY, Park DI, Yu J, et al. Increased Risk of Advanced Colorectal Neoplasia among Korean Men With Metabolic Abnormality and Obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 22(16):3084-92.
- Klos CL, Montenegro G, Jamal N, et al. Segmental versus extended resection for sporadic colorectal cancer in young patients. *J Surg Oncol* 2014; 110(3):328-32.
- Kodner IJ, Fry RD, Fleshman JW et al. Colon, Rectum and Anus. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. *Principles of surgery*. New York: McGraw-Hill.Inc: 1994. p: 1271-2.

- Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 1979; 5(6):957-71.
- Kramer HU, Schottker B, Raum E, et al. Type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer: meta-analysis on sex specific differences. *Eur J Cancer* 2012; 48(9):1269–82.
- Krivokapić Z, Čeranić M, Šaranović Đ, i sar. (Radna grupa za izradu vodiča). Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka kolona i rektuma. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2012. Available from [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/).
- Kulbe H, Thomson R, Wilson JL, et al. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor- $\alpha$  generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67:585-92.
- Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(5):70-7.
- Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 121:856-62.
- Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(22):1679–87.
- Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, et al. Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects on biosynthesis and surface translocation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4712-20.
- Li YH, An X, Xiang XJ, et al. Clinical significance of a transient increase in carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in patients with metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy. *Ai Zheng* 2009; 28(9):939-44.

- Lindsay RS, Howard BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2004; 4:63-8.
- Liu CS, Hsu HS, Li CI, et al. Central obesity and atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome are associated with increased risk for colorectal adenoma in a Chinese population. *BMC Gastroenterol* 2010; 10:51.
- Lorenzo C, Williams K, Hunt JK, et al. The National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(1):8-13.
- Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(2):161-71.
- Mahmoud N, Rombeau J, Ross HM, Try RD. Colon and Rectum. In: Townsend CM, Bouchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston Textbook of Surgery*. London: International edition: Elsevier; 2004:965-1020.
- Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1102-7.
- Mark A, English MA, Kane KF, et al. Loss of estrogen inactivation in colonic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6):2080–5.
- Mayers MG, Backer JM, Sun XJ, et al. IRS-1 activates phosphatidylinositol 3-kinase by associating with src homology 2 domains of p85. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:10350-4.
- McIntire KR, Waldmann TA, Moertel CG, et al. Serum alpha-fetoprotein in patients with neoplasms of the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1975; 35(4):991-6.
- Misiakos EP, Karidis NP, Kouraklis G. Current treatment for colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2011; 17(36):4067–75.

- Mladenović M. Pregled istraživanja o relacijama fizičke aktivnosti i metaboličkog sindroma. [Diplomski rad]. Beograd: Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja Univerziteta u Beogradu; 2005.
- Mohanty P, Hamouda W, Garg R, et al. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(8):2970–3.
- Morita T, Tabata S, Mineshita M, et al. The metabolic syndrome is associated with increased risk of colorectal adenoma development: the Self-Defense Forces health study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6(4):485–9.
- Nakamura N, Aoji O, Yoshikawa T, et al. Elevated serum CA19-9 levels in poorly controlled diabetic patients. *Jpn J Med* 1986; 25(3):278-80.
- Nam SY, Kim BC, Han KS, et al. Abdominal visceral adipose tissue predicts risk of colorectal adenoma in both sexes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(5):443–50.
- Narimatsu H, Iwasaki H, Nakayama F, et al. Lewis and secretor gene dosages affect CA19-9 and DU-PAN-2 serum levels in normal individuals and colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1998; 58(3):512-8.
- Narimatsu H, Iwasaki H, Nishihara S, et al. Genetic evidence for the Lewis enzyme, which synthesizes type-1 Lewis antigens in colon tissue, and intracellular localization of the enzyme. *Cancer Res* 1996; 56(2):330-8.
- Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:583-96.
- Nestler JE. Insulin resistance syndrome and polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9(2):86–9.
- Newton KF, Newman W, Hill J. Review of biomarkers in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2012; 14(1):3-17.

- Nickerson T, Chang F, Lorimer D, et al. In vivo progression of LAPC-9 and LNCaP prostate cancer models to androgen independence is associated with increased expression of insulin-like growth factor I(IGF-I) and IGF-I receptor (IGF-IR). *Cancer Res* 2001; 61:6276-80.
- Nikolić A, Nikolić D, Stanimirović V. Metabolički sindrom X ili sindrom insulinske rezistencije. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64:445- 51.
- Ogden C, Carroll M, Kit B, et al. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA* 2012; 307(5):483–90.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107:671-4.
- Park SK, Joo JS, Kim DH, et al. Association of serum lipids and glucose with the risk of colorectal adenomatous polyp in men: a case-control study in Korea. *J Korean Med Sci* 2000; 15(6):690–5.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2):74-108.
- Pendyala S, Neff LM, Suarez-Farinas M, et al. Diet-induced weight loss reduces colorectal inflammation: implications for colorectal carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(2):234–42.
- Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. *Am Fam Physician* 2003; 68(6):1075-82.
- Petridou E, Belechri M, Dessypris N, et al. Leptin and body mass index in relation to endometrial cancer risk. *Ann Nutr Metab* 2002; 46:147-51.
- Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291(14):1730–7.

- Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(13):920–31.
- Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(12):915–28.
- Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:505-18.
- Pradhan A. Sex Differences in the Metabolic Syndrome: Implications for Cardiovascular Health in Women. *Clinical Chemistry* 2014; 60(1):44–52.
- Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, et al. Watch and Wait? - Elevated Pretreatment CEA Is Associated with Decreased Pathological Complete Response in Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg* 2016; 20(1):43-52.
- Ramos EJ, Xu Y, Romanova I, et al. Is obesity an inflammatory disease? *Surgery* 2003; 134:329-35.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
- Reaven GM. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease: syndrome X revisited. *Handbook of Physiology. The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism*. New York, NY: Oxford University Press, 2001: 1169-97.
- Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women study: cohort study. *BMJ* 2007; 335:1134.
- Robbins DC, Andersen L, Bowsher R, et al. Report of the American Diabetes Association's Task Force on standardization of the insulin assay. *Diabetes* 1996; 45(2):242–56.



- Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 2010; 61:301–16.
- Rockall TA, McDonald PJ. Carcinoembryonic antigen: its value in the follow-up of patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1999; 14(1):73-7.
- Rosai J. Colon. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Elsevier, 2004; 9:776-855.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-33.
- Safi F, Bittner R, Roscher R, et al. The value of CA 19-9 in gastric and colorectal carcinoma. *Cancer Invest* 1987; 5(5):401-7.
- Safi F, Roscher R, Beger HG. The clinical relevance of the tumor marker CA 19-9 in the diagnosing and monitoring of pancreatic carcinoma. *Bull Cancer* 1990; 77(1):83-91.
- Sajid KM, Parveen R, Durr-e-Sabih, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc* 2007; 57(12):595-9.
- Sakorafas GH, Zouros E, Peros G. Applied vascular anatomy of the colon and rectum: clinical implications for the surgical oncologist. *Surg Oncol* 2006; 15(4):243-55.
- Sato H, Kotake K, Sugihara K, et al. Study Group for Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer By the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Clinicopathological Factors Associated with Recurrence and Prognosis after R0 Resection for Stage IV Colorectal Cancer with Peritoneal Metastasis. *Dig Surg* 2016; 33(5):382-91.

- Savva SC, Lamnisis D, Kafatos AG. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6:403-19.
- Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, et al. Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(13):1147–54.
- Scott LK. Insulin resistance syndrome in children. *Pediatr Nurs* 2006; 32(2):119–24, 143.
- Singhal A. Nutritional interventions in infancy and childhood for prevention of atherosclerosis and the metabolic syndrome. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2006.
- Smirčić-Duvnjak L. Patofiziologija metaboličkog sindroma. *Medicus* 2004; 13:15-25.
- Somer Lj. Et al. Digestivni trakt. In: Bumbaširević V, Lačković V. *Histologija sa embriologijom*. Beograd: Medicinski fakultet, 2005. p:255-9.
- Souza MR, Diniz MdeF, Medeiros-Filho JE, et al. Metabolic syndrome and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol* 2012; 49(1):89-96.
- Sowers JR, Frohlich ED. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2004; 88:63–82.
- Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003; 37:115.
- Stevović DM. Kolon. In: *Hirurgija za studente i lekare*. Beograd: Savremena administracija: 2000. p: 543-73.
- Stikma J, Grootendorst DC, van der Linden PW. CA 19-9 as a marker in addition to CEA to monitor colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2014; 13(4):239-44.
- Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287(11):1420–6.

- Sturmer T, Buring JE, Lee IM, et al. Metabolic abnormalities and risk for colorectal cancer in the physicians' health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(12):2391-7.
- Sun L, Wu H, Guan YS. Colonography by CT, MRI and PET/CT combined with conventional colonoscopy in colorectal cancer screening and staging. *World J Gastroenterol* 2008; 14(6):853-63.
- Szumlowicz UM et al. Colonic Physiology. In : D.E. Beck et al. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. New York:Springer Science+Business Media; 2011. P 26-39.
- Tabuchi M, Kitayama J, Nagawa H. Hypertriglyceridemia is positively correlated with the development of colorectal tubular adenoma in Japanese men. *World J Gastroenterol* 2006; 12(8):1261-4.
- Tan E, Gouvas N, Nicholls RJ, et al. Diagnostic precision of carcinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. *Surg Oncol* 2009; 18(1):15-24.
- Tarantino I, Warschkow R, Schmied BM, et al. Predictive Value of CEA for Survival in Stage I Rectal Cancer: a Population-Based Propensity Score-Matched Analysis. *J Gastrointest Surg* 2016; 20(6):1213-22.
- Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001; 60(3):329-39.
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92(3):347-55.
- Trevisan M, Liu J, Muti P, et al. Markers of insulin resistance and colorectal cancer mortality. Risk Factors and Life Expectancy Research Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(9):937-41.
- Tsilidis KK, Branchini C, Guallar E, et al. C-reactive protein and colorectal cancer risk: a systematic review of prospective studies. *Int J Cancer* 2008; 123(5):1133-40.

- Tsushima M, Nomura AM, Lee J, et al. Prospective study of the association of serum triglyceride and glucose with colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2005; 50(3):499-505.
- Ugrešić N. A guide for pharmacotherapy. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; 2005.
- Ulmer H, Borena W, Rapp K, et al. Serum triglyceride concentrations and cancer risk in a large cohort study in Austria. *Br J Cancer* 2009; 101(7):1202-6.
- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Obes Res* 1996; 4(2):204-12.
- Valle TT, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Type 2 diabetes can be prevented by life style changes. *Duodecim* 2001; 117(15):1517-8. (Finnish).
- Van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Calligaro M, et al. Blood lipid and lipoprotein concentrations and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Gut* 2011; 60(8):1094-102.
- Wang YR, Yan JX, Wang LN. The diagnostic value of serum carcino-embryonic antigen, alpha fetoprotein and carbohydrate antigen 19-9 for colorectal cancer. *J Cancer Res Ther* 2014; 10(Suppl):307-9.
- Wang YY, Lin SY, Lai WA, et al. Association between adenomas of rectosigmoid colon and metabolic syndrome features in a Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(9):1410-5.
- Weisberg SP, Mc Cann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112:1796-808.
- Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(11):2792-800.

- Wong JH, Severino R, Honnebier MB, et al. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(9):2896-900.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112:1821-30.
- Yamada K, Araki S, Tamura M, et al. Relation of serum total cholesterol, serum triglycerides and fasting plasma glucose to colorectal carcinoma in situ. *Int J Epidemiol* 1998; 27(5):794-8.
- Yamada T, Hara K, Kadowaki T. Chewing betel quid and the risk of metabolic disease, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *Plos One* 2013; 8(8):706-9.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7:941-6.
- Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, et al. Prevalence of hyperinsulinemia in patients with high blood pressure. *J Intern Med* 1992; 231(3):235-40.
- Zhou B, Shu B, Yang J, et al. C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2014; 25(10):1397-405.

# SKRAĆENICE

MS -metabolički sindrom

KRK -kolorektalni karcinom

DM - dijabetes melitus

KVB - kardiovaskularne bolesti

FAP - porodična adenomatozna papilomatoza

NNKK - nasledni nepolipozni kolorektalni karcinom

FOBT - test na okultno krvarenje

TM - tumor markeri

AFP - alfa feto protein

CEA - karcinoembrionalni antigen

CRP - C reaktivni protein

HT - hemoterapija

RT - radioterapija

CT - kompjuterzovana tomografija

NMR - nuklearna magnetna rezonanca

IR - insulinska rezistencija

TNF  $\alpha$  - tumorski faktor nekroze  $\alpha$

PAI 1 - inhibitor aktivatora plazminogena 1

u PA -aktivator plazminogena

GSH- Px - glutation peroksidaza

IL 6 - interleukin 6

VERF - vaskularni endotelni faktor rasta

MMP - matriks metaloproteinaza

MCP 1 - monocitni hemotaktički protein

HIF 1 $\alpha$  - hipoksija induktivni faktor 1 $\alpha$

IGF-1- insulinski faktor rasta 1

OGTT - test opterećenja glukozom

BMI - body mass index

ITM – indeks telesne mase

IFG – glikemija na tašte

IGT – intolerancija na glukozu

SBP - systolic blood pressure – sistolni krvni pritisak

DBP- diastolic blood pressure – dijastolni krvni pritisak

## BIOGRAFIJA AUTORA

JASNA STOŠIĆ, udato GAČIĆ rođena 10.07.1971. god. u Beogradu. Osmogodišnju školu i Gimnaziju završila u Kruševcu sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet upisala školske 1990/91.godine i diplomirala 1996. sa prosečnom ocenom 8,00.

Specijalističke studije iz opšte hirurgije započela 1997.god. a specijalistički ispit položila 2003.god sa odličnom ocenom. U toku specijalističkog staža radila u Kliničkom centru Srbije- I i II hirirška klinika, na Institutu za kardiovaskularne bolesti "Dedinje" i u Klinickom centru "Bezanijska kosa". Mentori su bili vodeći opšti hirurzi Srbije.

Poslediplomske magistarske studije iz vaskularne hirurgije sa angiologijom upisala 1996.god. Od 2000.do 2002.god. provela na stručnom usavršavanju iz vaskularne hirurgije na IKVB "Dedinje". Usmeni magistarski ispit položila oktobra 2000 god, sa ocenom 9, a magistarsku tezu pod nazivom "Hlamydia pneumoniae u aterosklerotskom plaku karotidne arterije", odbranila 2004.god. sa odličnom ocenom, pod mentorstvom vaskularnog hirurga Prof. dr Djordja Radaka.

Subspecijalizaciju iz digestivne hirurgije započela 2012.godine.

Kao klinički lekar radila od 1996.g. na Klinici za hirurgiju KBC "Bežanijska kosa",na odeljenju opšte hirurgije, koja ima odseke ezofagogastrične, hepatobilopankreatičene, koloproktologije, urgentne i vaskularne hirurgije. Na ovoj klinici u stalnom random odnosu od 1998.god. Na odseku za hepatobiliopankreatičnu hirurgiju radila 8 god. Sada raspoređjena na mestu šefa jedinice poluintenzivne nege.

Od 1999. god. radi u Melanoma centru KBC "Bežanijska kosa".

Svoje studentske, stručne i naučne radove predstavljala na domaćim i internacionalnim kongersima. Osim toga veći broj radova objavila u domaćim i stranim časopisima.



**Prilog 1.**

**Izjava o autorstvu**

Potpisana Jasna Gačić

broj upisa \_\_\_\_\_

**Izjavljujem**

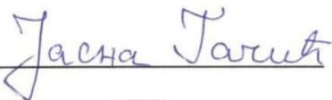
da je doktorska disertacija pod naslovom

Ispitivanje povezanosti metaboličkog sindroma sa kolorektalnim karcinomom

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30.05.2016.

  
\_\_\_\_\_

## Prilog 2.

### Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora : Jasna Gačić

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program: hirurgija

Naslov rada : Ispitivanje povezanosti metaboličkog sindroma sa klorektalnim karcinomom

Mentor : Prof. Dr Tomislav Randjelović, komentor: Prof. Dr Vesna Dimitrijević - Srećković

Potpisana Jasna Gačić

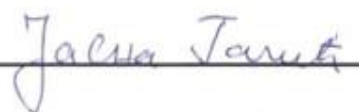
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30.05.2016.



### Prilog 3.

#### Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**Ispitivanje povezanosti metaboličkog sindroma sa kolorektalnim karcinomom**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

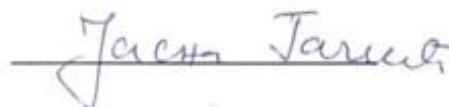
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30.05.2016.



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.