

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ADENOMATÖZ KOLON POLİPLERİ VE İNSÜLİN REZİSTANSI
ADENOMATOUS COLON POLYPS AND INSULIN RESISTANCE

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Yaşar YOĞUN

TRABZON – 2014

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ADENOMATÖZ KOLON POLİPLERİ VE İNSÜLİN REZİSTANSI
ADENOMATOUS COLON POLYPS AND INSULIN RESISTANCE

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Yaşar YOĞUN

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Arif Mansur COŞAR

TRABZON – 2014

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	(1)
GENEL BİLGİLER.....	(3)
I-Tanım.....	(3)
II-Sınıflama.....	(3)
II-A Non-neoplastik polipler	(3)
II-A.1 Hiperplastik.....	(4)
II-A.2 Mukozal	(4)
II-A.3 İnflamatuvar psödopolipler.....	(5)
II-B Subepitelyal polipler	(5)
II-C Hamartomatöz polipler	(6)
II-C.1 Juvenil polipler.....	(6)
II-C.2 Juvenil polipozis koli.....	(6)
II-C.3 Peutz Jegher Sendromu.....	(7)
II-C.4 Cronkhite-Canada sendromu.....	(7)
II-D Neoplastik polipler.....	(7)
II-D.1 Serrated polipler.....	(7)
II-D.2 Adenomatöz polipler.....	(9)
II-D.2.i. Adenomatöz kolon poliplerinin epidemiyolojisi.....	(9)
II-D.2.ii Adenomatöz kolon poliplerinin patolojik sınıflaması	(12)

II-D.2.iii Adenomatöz kolon poliplerinin patogenezi	(13)
II-D.2.iv: Adenomatöz kolon poliplerinde klinik görünüm ve doğal seyir...	(15)
II-D.2.v: Adenomatöz kolon poliplerinde saptama yöntemleri	(16)
II-D.2.vi: Adenomatöz kolon poliplerinde tedavi.....	(16)
II-D.2.vii: Adenomatöz kolon poliplerinde izleme programı	(17)
II-D.2.viii: Adenomatöz kolon poliplerinde önleme.....	(19)
MATERYAL METOD.....	(20)
BULGULAR.....	(23)
TARTIŞMA.....	(30)
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	(36)
ÖZET (TÜRKÇE).....	(38)
ÖZET (İNGİLİZCE).....	(39)
KAYNAKLAR.....	(40)

GİRİŞ

Kolon polipleri, kolorektal kanser gelişimindeki öncül lezyonlar olarak kabul edilmektedir. Erken evrede tespit edilip ortadan kaldırılmaları durumunda kolorektal kanserlerin önlenebileceğini destekleyen pek çok çalışma vardır. Çoğunlukla adenom-karsinom sırasıyla oluşan bu kanserler, kolonoskopik muayene (polipektomi ve takip programları) ile önlenilmektedir(1-3). Adenomatöz polipler ile kolorektal kanser gelişim süreci incelendiğinde, adenomdan kansere dönüşümün yaklaşık 7-10 yıl sürdüğü gösterilmiştir. İleri adenomlarda bu progresyon daha hızlıdır(4). Kolorektal kanserler dünyada, akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülen kanserlerdir(5). Sağlık Bakanlığının 2010 yılı istatistiklerine göre ülkemizde kolorektal kanserler, erkeklerde dördüncü (akciğer, prostat ve mesane kanseri sonrası), kadınlarda üçüncü (meme ve tiroid kanserleri sonrasında) sırada yer almaktadır(6).

Kolorektal kanserler için risk faktörlerinin tanımlanması, önleme stratejilerinin geliştirilmesi hedefini kolaylaştırabilir. Bu amaçla; aile öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı, sigara içimi, fiziksel aktivite azlığı ve obezite gibi risk faktörleri tanımlanmıştır(7). Bu risk faktörleri; ülkemizdeki beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri nedeniyle hem tip 2 Diabetes Mellitus (DM), hem de kolorektal kanserler için tehdit unsuru oluşturmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda, tip 2 DM'un özellikle sağ kolon kanserleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(8).

Kolorektal kanserlerde DM'un eşlik etme mekanizması, insülin rezistansı, hiperinsülinemi veya hücrel transformasyon ve proliferasyonda rol oynayan insulin like growth factor (IGF) aksının disregulasyonu ile ilişkili olabilir(9-11). Moleküler düzeyde insülin rezistansı, insülin uyarısının karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine direnç sonucu oluşmaktadır. Bu, artmış serbest yağ asitleri ve yağ dokusundan insülin reseptöründe fosforilasyon etkisini antagonize edebilen Tumor Necrosis Factor -alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin etkisiyle olabilir(12). İnsülin rezistansı nedeni ile pankreas tarafından insülin sentezinin up-regulasyonu, kolon gibi dokularda insülin reseptörlerinin ekspresyonuna yol

açabilir. Yükselmiş insülin, serbest yağ asidi ve glukoz seviyelerine uzun süreli maruziyet; mitojenik ve tümör uyarıcı etkilere sebep olabilir(13).

Homeostasis Model Assessment –Insulin Resistance (HOMA-IR), glukoz klemptestinin sonuçları temelinde oluşturulan ve açlık kan glukozu ve insülin düzeyi ile hesaplanan bir indekstir(14). Bu indeks, insülin direncini yansıtır ve geniş hasta serilerinde kullanımı açısından en kullanışlı indeks olduğu düşünülmektedir.

Obezite, dislipidemi ve insülin rezistansı gibi metabolik sendrom karakteristiklerinin kolorektal kanser riskini arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiş olmasına karşın(15,16); kolorektal adenomlar için sınırlı ve çelişkili veriler mevcuttur.

İnsülin rezistansı ve kanser arasındaki muhtemel ilişki üzerinde epidemiyolojik çalışmalar sayesinde artan kanıtlara rağmen, bu ilişkide rol oynayan moleküler ve hücresel mekanizmalar üzerindeki bilgilerimiz eksik görünmektedir.

Bu bilgiler ışığında; HOMA-IR ile değerlendirdiğimiz, tip 2 DM öncüsü bir klinik durum olan insülin rezistansı varlığı ile kolorektal kanser öncüsü olan adenomatöz kolon poliplerinin ilişkisini inceleme amacı ile eldeki çalışma planlanmıştır. .

GENEL BİLGİLER

I-Tanım:

Kolon polipleri, normal kolon mukozasından lümeneye doğru oluşan kabarıklıklar olarak tanımlanır(17). Poliplerin büyük çoğunluğu benign özellikteyken bazıları malignite gelişimi ile ilişkilidir. Polipler genellikle asemptomatiktir fakat ülser olabilir ve kanayabilir, rektum yerleşimli olanlar tenezzüm yapabilir ve çok büyüdüğünde de intestinal obstrüksiyona yol açabilir. Poliplerle ilgili en önemli endişe olası malignite potansiyelleridir.

Polipler genel görünümü, boyutu, saplı veya sapsız olmaları veya sayıları ile tanımlanmakla birlikte spesifik tanımlama histolojik değerlendirme temelinde yapılmaktadır. Morfolojik / endoskopik olarak polipler, sesil, saplı ve yassı veya deprese olarak sınıflandırılırlar. Saplı polipler, polip ile duvar arasında mukozal bir sap izlenen poliplerdir. Sesil polipler ise kolon duvarı ile tabanı yapışık olan poliplerdir. Küçük polipler (< 5 mm, dimunitif polipler olarak da adlandırılır) genellikle sapsızdır. Yassı (flat) polipler, lezyonun çapının yarısından daha az yüksekliğe sahip olan poliplerdir. Bu tip lezyonların kolonoskopik olarak belirlenmesi genellikle zordur ve maalesef yanlış negatif kolonoskopik değerlendirmelere neden olurlar. Deprese polipler, apoptoz nedeni ile polipin az büyümesi sonucu oluşan çökük lezyonlar olarak görülürler.

II-Sınıflama:

Kolon polipleri histopatolojik değerlendirme kriterlerine göre genellikle; non-neoplastik, hamartomatöz, neoplastik (adenom ve karsinomlar), serrated (neoplastik ve non-neoplastik olabilen) ve subepitelyal (neoplastik ve non- neoplastik olabilen) olarak sınıflandırılırlar(17). (Tablo-1)

Tablo-1: Kolorektal poliplerin sınıflandırılması

<i>A-Nonneoplastik</i>	<i>B-Subepitelyal</i>	<i>C-Hamartomatöz</i>	<i>D-Neoplastik</i>
Hiperplastik polipler	Lipom	Juvenil Polipler	Serrated polipler
Mukozal polipler	Hemanjiom	Juvenil Polipozis Koli	-Hiperplastik
İnflamatuvar	Leiomyom	Peutz Jeghers Polipler	-Serrated Polipozis
Psödopolipler	Karsinoid	Cronkhite-Canada	Sendrom
	Metastatik	Sendromu	-Sesil serrated adenom
	(Malign melanoma)		-Geleneksel serrated adenom
	Diğer		Adenomatöz polipler
			-Tubuler adenom
			-Tubulovillöz adenom
			-Villöz adenom
			Karsinomlar

II-A-Non-neoplastik polipler

Birkaç farklı kategoriye ayrılır.

II-A.1. Hiperplastik

II-B.2. Mukozal

II-C.3. İnflamatuvar psödopolipler

II-A.1.Hiperplastik polipler: Nonneoplastik polipler arasında en sık görülen poliplerdir. Yaş ile hiperplastik polip prevalansı artmaktadır(18). Tarama kolonoskopisi uygulanan 50 yaş üzeri erişkinlerde prevalansın %30'un üzerinde olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen; %9–10 civarında olduğunu bildiren çalışmalar da vardır(19,20).

Hiperplastik polipler, endoskopik değerlendirmede sıklıkla 5 mm'den küçük, sesil ve genellikle rektosigmoid yerleşimli olarak görülürler. Histolojik olarak mukozanın üst 1/3 kısmında, testere benzeri şekilde uzamış bez ve kript yapılarından oluşurlar. Kriptlerin alt 1/3'lük kısmı proliferatif kolumnar epitel içerir(21). Adenomatöz poliplerin karakteristiği olan sitolojik atipi gözlenmemesi ve malign potansiyel taşımamaları temel özellikleridir. Histolojik görünüşleri nedeni ile sesil serrated adenomdan ayırt edilmeleri önemlidir.

II-A.2. Mukozal polipler: Küçük (<5 mm), endoskopik olarak yüzeyi düzgün mukozal kabarıklık şeklinde izlenen, histolojik incelemede normal mukoza olarak tanımlanan fazlalıklardır. Klinik önemleri yoktur.

II-A.3. İnflamatuvar psödopolipler: Mukozal ülserasyon ve rejenerasyon sonucu ortaya çıkan, rezidüel intakt kolon mukozasından düzensiz sınırlarla ayrılmış adacıklardır. Bu polipler tipik olarak çok sayıda, sıklıkla iplik şeklinde/flamentöz görünümde ve kolonun inflame alanlarında dağınık olarak ortaya çıkan, bazen yarı saplı görünümde ve apikal bölgelerinde mukus tıkaçı görülebilen lezyonlardır. Bu polipler neoplastik kitleleri andırır şekilde büyük ve soliter olabildiği gibi lümende mukozal köprüler şeklinde de izlenebilir. Çoklu lezyonlar polipozis sendromları ile karışabilir.

Genellikle kronik inflamatuvar barsak hastalığı (IBH: Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı), amibik kolit, iskemik kolit veya bakteriyel dizanteri gibi ciddi kolit ile seyreden hastalıklarda ortaya çıkan lezyonlardır(22,23). Bu polipler malignite potansiyeli taşımamaktadır ancak malignite potansiyeli taşıyabilen hastalıklar zemininde geliştiklerinden dikkatli değerlendirilmeleri gerekir. Psödopolipler küme halinde olduklarında altta yatan displazi ile ilişkili olabilirler ve bu nedenle biyopsi alınırken dikkatli olunmalıdır. IBH olan hastalarda bu lezyonların varlığı, sadece büyüklüklerinden değil, aynı zamanda vasküler de olmalarından ötürü, kolonoskopik takip stratejilerini karmaşık hale getirir. Tedavi altta yatan durumun tedavisidir(24).

II-B- Subepitelyal polipler

Lenfoid agregatlar, lipomlar, leiomyomlar, hemanjiyomlar, fibromlar, karsinoidler ve metastatik lezyonlar gibi birçok subepitelyal lezyon, mukozada polipoid görünüm oluşturabilir. Endoskopik ultrasonografi bu lezyonların değerlendirilmesi ve şüphe durumunda biyopsi alınması için kullanışlıdır.

Subepitelyal polipler içinde en sık görüleni olan lipomlar; sarı rengi ve biyopsi forsepsi ile nazik bası sonucunda oluşan ‘yastık belirtisi’ olarak tanımlanan yumuşaklığıyla endoskopik olarak tanımlanabilir. Kolonoskopik incelemede polipoid olarak izlenen asemptomatik lezyonlardır. Sıklıkla sağ kolon yerleşimlidir. Histolojik olarak benign, olgun adipositlerden oluşurlar(25).

Gastrointestinal hemanjiyomlar, yaygın olmayan benign tümörlerdir. Soliter veya multiple lezyonlar halinde gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde görülebilir. İntraluminal, kırmızı-mor veya mavimsi renkli polipoid lezyonlar olarak görülürler. Kapiller ve kavernoöz olmak üzere iki tipi vardır. Kapiller hemanjiyomlar, ince duvarlı kapillerlerin

proliferasyonudur. Kavernöz hemanjiyomlar, büyük kan dolu alanlar veya sinüslerle sınırlı bağ dokusu ve değişken oranda düz kastan oluşur. Kavernöz hemanjiyomlar barsağın büyük segmentlerini ve mezenteri infiltre edebilirler(26).

Polipoid leiomyomlar yaygındır ve sıklıkla kolon ve rektumda küçük sesil polipler şeklinde ortaya çıkarlar. Histolojik olarak polipoid kolonik leiomyomlar, muskularis mukozayı oblitere eden, proliferere düz kas hücrelerinin iyi sınırlandığı subepitelyal noduler lezyonlardır(27).

II-C- Hamartomatöz polipler

Normal doku elemanları tarafından oluşturulan ancak büyüyen ve disorganize kitleler oluşturan poliplerdir. Geleneksel olarak non-neoplastik olarak adlandırılmalarına rağmen bazı hamartomatöz polipler, displazi ve sonrasında kolorektal kanser geliştirebilir. Çeşitli kategorilere ayrılabilirler:

II-C.1. Juvenil Polipler

II-C.2. Juvenil Polipozis Koli (JPC)

II-C.3. Peutz Jegher Sendromu

II-C.4. Cronkhite – Canada Sendromu

II-C.1. Juvenil Polipler: Hiperplastik polipler ve adenomatöz poliplerde görülen epitelyal hücre artışından çok, lamina propriya ve dilate kistik bezlerin artışı ile oluşurlar. Bu yüzden hamartom olarak sınıflanırlar. Genişlemiş ve mukusla dolu bezler, inflamatuvar hücreler ve ödemli lamina propriya nedeni ile bazı araştırmacılar tarafından retansiyon polipleri olarak da adlandırılırlar.

Sporadik juvenil polipler, uzun saplı ve kırmızı, granüler yüzeyle, büyük hamartomatöz lezyonlardır. Polip yüzeyi sıklıkla erozyonedir ve granülasyon dokusu ile yer değiştirmiştir. Genellikle rektum yerleşimli olup, prolapsus, obstrüksiyon ve yüksek orandaki kanama riskleri nedeniyle çıkarılmalıdırlar. Sıklıkla çocukluk çağında görülmelerine karşın her yaşta tanı alabilirler. 5 yaşından küçüklerde en sık görülen kolorektal polip çeşididir. Soliter olduğu durumlarda malign potansiyelleri yoktur ve nüks göstermezler(28). Genellikle sporadiktir ve nadiren Juvenil polipozis koli ile ilişkilidirler.

II-C.2. Juvenil Polipozis Koli (JPC); Otozomal dominant geçişlidir. Tanı kriterleri; >5 juvenil kolorektal polip, gastrointestinal kanal boyunca yerleşimli juvenil polipler veya

Juvenil polipozis aile öyküsü olan hastalarda herhangi bir sayıda polip tespit edilmesi şeklindedir(29). JPC'li hastaların yaklaşık 1/3'ünün birinci dereceden akrabalarında benzer lezyonlar görülür ve Familial Juvenil Polipozis (FJP) olarak tanımlanır.FJP kolorektal kanser gelişimi için bir risk faktörüdür ve genetik zemini olan bazı ailelerde mide kanseri için de artmış risk gösterirler(30).

II-C.3. Peutz Jegher Sendromu; Otozomal dominant geçiş gösteren, gastrointestinal kanalda belirgin hamartozamöz poliplerin gelişimi ve melanotik mukokutanöz pigmentasyon (dudaklar, oral mukoza, genital sistem, parmaklar) ile karakterize bir hastalıktır. Hamartomatöz polipler özofagus dışındaki bütün gastrointestinal kanalda ortaya çıkabilir. Genel olarak bu polipler büyük, lobule ve saplıdır. İntussepsiyon ve kanamaya yol açabilirler. Peutz Jegher sendromlu hastalarda, (özellikle 40-50'li yaşlarda) gastrointestinal ve ekstraintestinal malignite sıklığı artmıştır(29).

II-C.4. Cronkhite – Canada Sendromu; nadir, etiyojisi bilinmeyen, ailesel olmayan bir hastalıktır. Alopesi, kutanöz hiperpigmentasyon, gastrointestinal polipozis, tırnaklarda distrofik değişiklikler ve protein kaybettiren enteropati ile karakterizedir(31). Polipler hamartomatözdür ve neoplastik potansiyel göstermezler. Orta – ileri yaşlarda görülür (ortalama yaş 62). 5 yıllık mortalite %55 kadar olup ölümlerin çoğu gastrointestinal kanama, sepsis ve konjestif kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Tedavi nutrisyonel destek, glukokortikoidler, azathiopurin, asit supresyonu ve antibiyotik tedavisini kapsar ancak spesifik etkili herhangi bir tedavi mevcut değildir(32).

II-D- Neoplastik polipler

Bu grupta değerlendirilen polipler de kendi arasında iki alt başlıkta incelenir.

II-D.1. Serrated polipler

II-D.2. Adenomatöz polipler

II-D.1.Serrated polipler

Hiperplastik polipler, geleneksel serrated adenom (TSA: Traditional Serrated adenom) ve sesil serrated adenom olarak da bilinen sesil serrated polip (SSA/P) bu grubun içinde değerlendirilir(33).

Serrated polipler, değişken malign potansiyel izlenen heterojen polip grubudur. 1990 yılında Longacre ve Fenoglia – Preiser tarafından tanımlanmıştır(34). Hiperplastik ve

adenomatöz kolon poliplerinin özelliklerini içeren poliplerdir. Hiperplastik polipler gibi kolonik kriptlerin testere dişi görünümü olması nedeni ile hiperplastik polip, nükleer atipi göstermeleri nedeni ile de adenomatöz polip özelliklerini taşır ve tanımlanırlar.

Görülme sıklığı tarama kolonoskopisi yapılan hastaların değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada %1–18 arasında değişkenlik göstermektedir. Erkek ve kadınlar için ortalama tespit edilme oranı %5'tir(35). Serrated poliplerin yaklaşık 2/3'ü dimunitif polipler şeklinde izlenmektedir.

SSA/P proksimal kolonda daha yaygın olarak görülen ve tipik olarak klasik displazi gösteren lezyonlardır. Klasik sitolojik displazi odağı bu lezyonda görülür ve kansere dönüşüm basamağı olarak önemli olduğundan patolog tarafından belirtilmelidir. Buna karşın TSA, rektosigmoid bölgede daha yaygın olarak görülür. Diffüz ve sıklıkla hafif displaziye sahiptir. Bu polipler için sınıflandırma sistemleri halen gelişmekte ve histolojik yorumlanması patoloğlar arasında değişkenlik göstermektedir(36). Çalışmaların çoğu TSA ve SSA-P'lerin malign potansiyele sahip olduğu ve takip eden metakron polip geliştirme potansiyeli olduğunu göstermektedir(37,38). Bazı çalışmalarda da SSA/P'nin kolorektal kanser gelişme yönünden adenomatöz poliplere (tubuler, tubulovillöz veya villöz) göre daha yüksek bir riske sahip olduğu gösterilmiştir(39).

Büyük serrated polipler eş zamanlı kolorektal kanser varlığı ile ilişkili olabilirler(40). Aynı zamanda klasik displazi ve fokal kanser alanları da içerebilir. Bir çalışmada bu serrated adenomların %37'sinde belirgin displazi ve %11'inde intramukozal karsinom (high grade displazi) odağı bulunması malign patolojileri ve patolojik dikkatli incelemeyi vurgular(34). TSA ve SSA/P, adenomatöz polipler gibi takip ve tedavi edilirler. Güncel takip kılavuzları serrated polipler için takip aralıklarını belirlemişlerdir(41) (Tablo–2).

Tablo-2: Kolon polipleri için takip stratejisi (41)

BASLANGIÇ KOLONOSKOPİSİ SONUCU	KOLONOSKOPIK KONTROL
1.Rektum ve sigmoid kolonda hiperplastik polip var veya kolonoskopide polip yok ise:	<i>10 yıl sonra önerilir</i>
2.Neoplazi mevcut ise:	
2a—Serrated polipler/lezyonlar	
Serrated polipozis	<i>1 yıl içinde yapılmalıdır</i>
Displazi içeren ya da geleneksel serrated adenom (TSA) veya polip boyutu ≥ 10 mm.	<i>3 yıl içinde yapılmalıdır</i>
Proksimal kolonda <10 mm ve displazi bulunmaması	<i>5 yıl içinde yapılmalıdır</i>
2b—Yüksek riskli adenomlar	
>10 adenom	<i>3 yıldan az sürede yapılmalıdır.</i>
3–10 adenom	<i>3 yıl içinde yapılmalıdır</i>
Villöz adenom/lar veya tubuler adenom/lar ≥ 10 mm	<i>3 yıl içinde yapılmalıdır.</i>
High grade displazili adenom/lar	<i>3 yıl içinde yapılmalıdır</i>
2c—Düşük riskli adenomlar	
1–2 tubuler adenom <10 mm	<i>5–10 yıl içerisinde yapılmalıdır.</i>

Not: Bu zaman aralığı önerileri işlemin çekuma kadar tamamlanması, yeterli kolon temizliği ve bazal kolonoskopide polipin yeterli çıkarılmasını gerektirir.

II-D.2. Adenomatöz Polipler

Neoplastik poliplerdir. Kolonik poliplerin yaklaşık olarak 2/3'ü adenomatöz poliplerdir. Adenomlar displazi ile tanımlanırlar ve malign potansiyele sahiptirler. Kolorektal kanserlerin çoğu adenomlardan köken alır ancak adenomların çok küçük bir kısmı kansere dönüşür (%5 veya daha az). Adenomatöz polip saptanan hastaların yaş ortalamaları ile kolorektal kanserli hastaların yaş ortalamalarını değerlendiren çalışmalar dikkate alındığında adenomdan kansere dönüşüm yaklaşık olarak 7–10 yıl sürmektedir(4).

Bir adenom tespit edilmiş hastaların yaklaşık %30 – 50'sinde eş zamanlı en az bir adenom daha tespit edilmektedir (senkron adenom)(42).

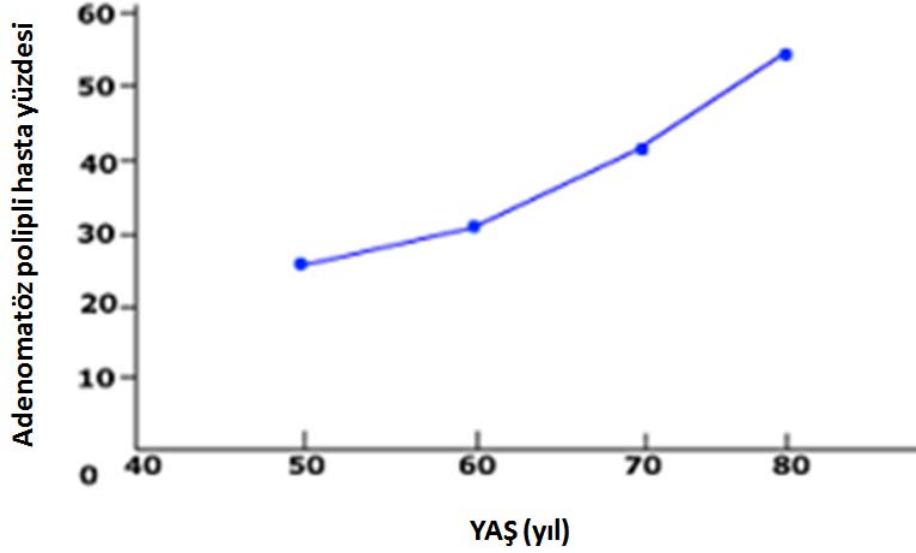
II-D.2.i. Adenomatöz kolon poliplerinin epidemiyolojisi

Adenomatöz poliplerin prevalansı değişkendir ve çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet, ailede kolorektal karsinom öyküsü ve toplumda kolorektal karsinom sıklığı temel risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır(43).

İleri yaş kolonik adenom gelişimi için en önemli risk faktörüdür(44,45). Kolonoskopik tarama çalışmaları, adenom prevalansının 50 yaşında yaklaşık %25–30 olduğunu göstermiştir (4) (şekil-1). Otopsi çalışmaları, yirmili ve otuzlu yaşlarla kıyaslandığında 70

yaşında bu oranın %1–4 aralığından (46), %50'ye kadaryükseldiğini göstermiştir(47). İleri yaş, sağ kolon yerleşimli polipler için de bir risk faktörüdür(48).

Şekil–1: Yaş artışı ile adenomatöz polip sıklığı ilişkisi(47)



Adenomatöz polipler erkeklerde daha sıktır(49). Aynı yaş grubundaki erkeklerde kolon polipi görülme sıklığı kadınlardakinden 1,5 kat fazla saptanmıştır(44). Benzer şekilde yaş eşitlendiğinde saptanan poliplerin yüksek riskli olma olasılığı erkeklerde 1,5 kat fazladır(50).

Ailede kolorektal kanser veya polip öyküsü olan hastalarda adenom prevalansı yüksek tespit edilmiştir(45). Eğer aile öyküsü ile ilişkilendirilen akraba sayısı birden fazla veya genç yaşta ise bu risk artışı daha belirgindir.

Sigara ve alkol kullanımının da kolorektal polip riskini arttırdığı görülmüştür(51).

Artmış vücut kitle indeksi (VKI), kolorektal adenom riskinin artışı ile ilişkilidir. 36 çalışmanın ele alındığı bir metaanalizde, kolorektaladenom riskinin VKI'deki her 5 puan artışla %19 kadar yükseldiği görülmüştür(52). Abdominal visseral yağ dokusu volüm artışı ile belirlenen abdominal obezite, her iki cinste bel çevresi ve VKI'den daha iyi bir belirleyici olabilir(53). Fiziksel aktivite azlığı da bir risk faktörüdür(54).

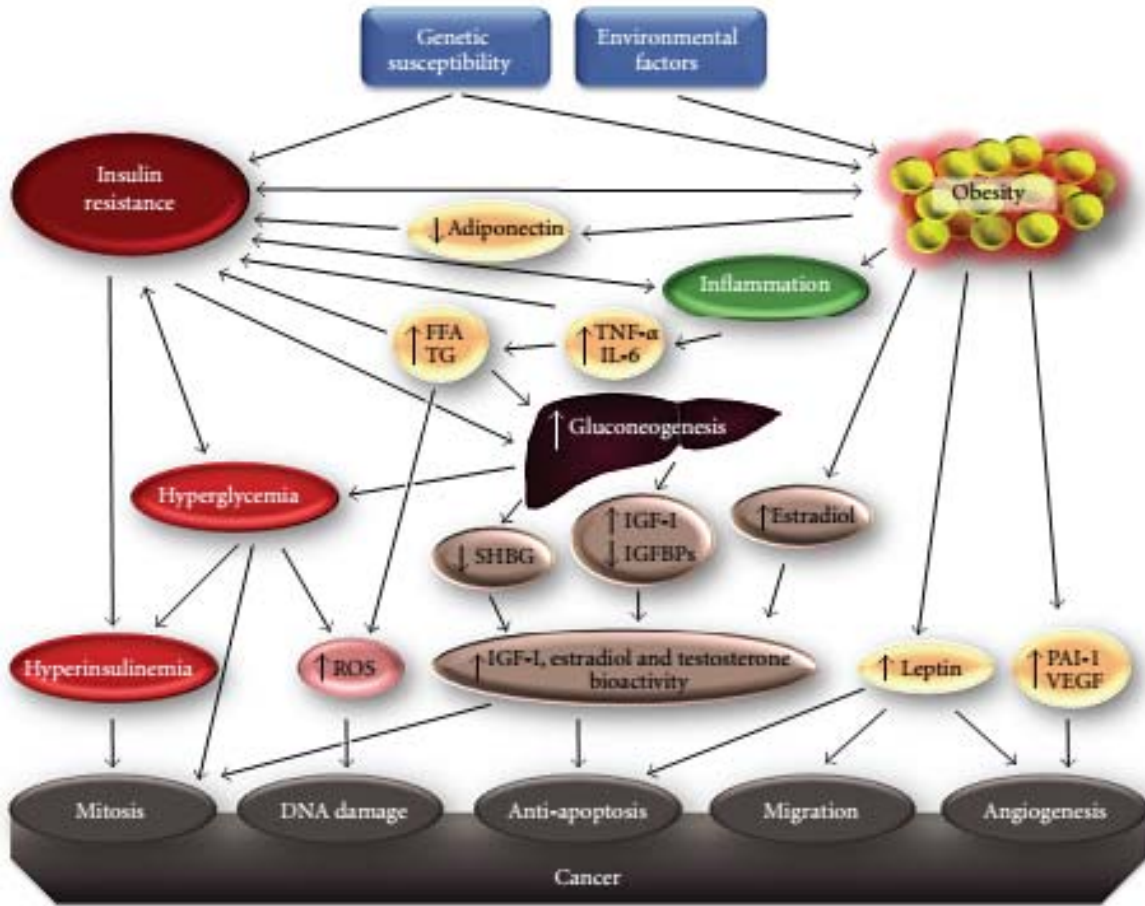
Epidemiyolojik çalışmalarda DM'un kolon kanserleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(55). Kolorektal kanserlerde diyabetin eşlik etme mekanizması, insülin rezistansı, hiperinsülinemi veya hücrel transformasyon ve proliferasyonda rol oynayan IGF aksının disregulasyonu ile ilişkili olabilir(9–11).

İnsülin rezistansı, insülinin etkisinin iskelet kası, karaciğer ve adipöz dokuyu içeren periferik hedef dokularda bozulmasını gösteren bir patolojidir. Bu tablo; genetik faktörler ile insülin hedef hücreleri ve dokularında büyüme ve metabolik yanıtı düzenleyen, insülin reseptör uyarı yolundaki kalitatif ve kantitatif değişiklikler ile bağlantılıdır(56).

İnsülin rezistansı olan kişiler özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet ile ilişkili mortalite artışına sahiptir(57). Dahası birçok epidemiyolojik çalışmada özellikle meme, kolorektal, karaciğer ve pankreas kanserleri gibi kanserlerin, insülin rezistansı olan kişilerde arttığı gösterilmiştir(58). Bu bağlantıyı açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür(59). (Şekil-2)

Etkilenen bireylerdeki kronik hiperinsülinemi, büyüme faktörlerine bağlı hücre proliferasyonu ve/veya hücre metabolizmasını etkileyerek, anormal hücre sel sinyal uyarıları yoluyla karsinogenezi uyarabilir. İnsülin; insülin growth factor binding protein -1 ve 2 (IGFBP-1 ve IGFBP-2) üretimini azaltma yoluyla hepatik insülin growth factor-1 (IGF-1) sentezini ve bu sayede biyoaktivitesini artırır(60). Şöyle ki, insülin tümör büyümesini direk olarak tetikleyebilmesine rağmen birçok mitojenik ve antiapoptotik etkisini IGF-1 sistemi yoluyla yürütür. Bu etki yüksek IGF-1 düzeyleri olan bireylerde, özellikle meme ve prostat kanserleri gibi kanserlerin artışı ile gösterilmiştir(61). İnsülin, sex hormone binding globulin (SHBG) düzeylerini azaltarak östrojen biyoyararlanımını artırır ve meme kanseri riskini artırır. İnsülin rezistansının en yaygın sebebi olan obezite; serbest yağ asitleri, interlökin-6, adiponektin, leptin, TNF alfa, Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) ve monosit kemoatraktant protein - 1 (MCP-1) düzeylerini artırarak düşük dereceli inflamatuvar durum ile malign transformasyon ve/veya kanser progresyonunda rol oynayanılır(62). Bu şekilde kronik hiperglisemi ve artmış oksidatif stres, artmış kanser riskine sebep olabilir.

Şekil- 2: İnsülin rezistansı ve inflamasyonun yönettiği düşünülen kanser gelişim modeli(59)



TG: triglycerides; FFA: free fatty acids; TNF- α : tumor necrosis factor α ; IL-6: interleukin-6; ROS: reactive oxygen species; SHBG: sexhormone-binding globulin; IGF-I: insulin-like growth factor I; PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1; IGF1BP3: IGF-I binding proteins; VEGF, vascular endothelial growth factor.

II-D.2.ii Adenomatöz kolon poliplerinin patolojik sınıflaması

Endoskopik olarak adenomlar, sıklıkla zemindeki mukozadan daha kırmızı görülürler. Mikroskopik olarak, yüzeyde displastik, hipersellüler kolonik epitelden oluşan polip epitelinde çekirdek uzamış, büyümüş ve kalem ucu şeklinde, çok katlı ve hiperkromatik olarak görülür. Bütün adenomlar displastiktir. İki displazi derecesi tanımlanmıştır: Yüksek ve düşük (high grade ve low grade). Nükleer pleomorfizm, kompleks mimari yapı ve polarite kaybı gibi özellikler mevcutsa high grade displazi olarak tanımlanır(63). Karsinoma in-situ veya intramukozal adenokarsinom high grade displazi içerisinde tanımlanmaktadır(64). Lamina propriyada lenfatik damarlar olmadığından metastaz ile ilişkili değildir. High grade displazi, low grade adenomatöz polipten kanser gelişimine kadarki süreçte bir ara basamaktır ve bazı çalışmalarda polipektomi yapılan hastalarda takip eden (metakron) kolorektal malignite için risk faktörüdür(65). Tüm adenomatöz

poliplerin %70-86'sını hafif displazi, %18-20'sini orta displazi, %5-10'unu ciddi displazi (karsinoma in situ) ve %5-7'sini invaziv karsinom oluşturmaktadır(66).

Adenomların glanduler mimarisi, tubuler, villöz veya ikisinin karışımı şeklinde olabilir:

- Tubuler adenomlar, dallı adenomatöz epitel ağı ile karakterizedir. Tubuler olarak adlandırılma için tubuler komponentin %75'ten fazla olması gerekir.
- Villöz adenomlar, uzun ve polip yüzeyinden aşağı doğru merkeze uzanan bezler ile karakterizedir. Villöz olarak tanımlama için adenomun en az %75'inin villöz komponentte olması gerekir.
- Tubulovillöz adenomlar, %26–75 arasında villöz komponent içerirler.

Tüm adenomatöz poliplerin %80-86'sını tubüler adenomlar, %8-16'sını tubulovillöz adenomlar ve %3-16'sını villöz adenomlar oluşturur(17). Tubüler adenomlar genellikle küçük ve hafif displazi gösterirken, villöz yapılanmaya daha sıklıkla büyük adenomlarda rastlanır ve displazinin daha ciddi dereceleriyle ilişkilidir.

II-D.2.iii Adenomatöz kolon poliplerinin patogenezi

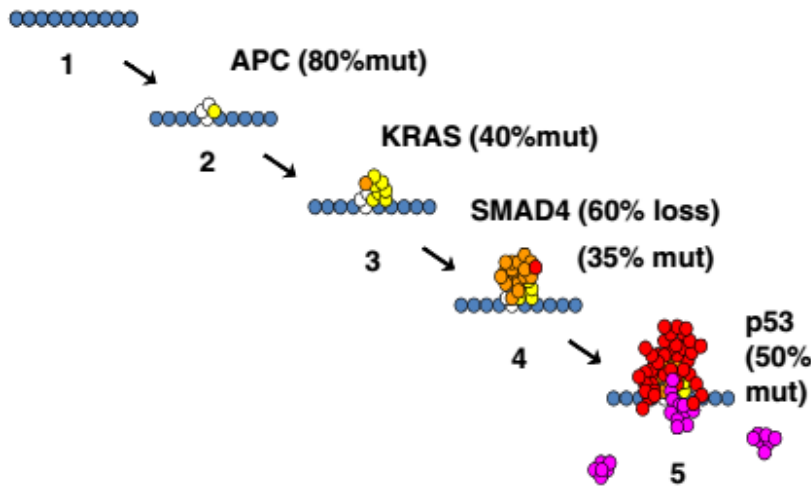
Adenomatöz poliplerin, hücre proliferasyon ve apoptozisinin normal sürecindeki bir ya da birden çok basamaktaki hatadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Esas aberasyonun, proliferatif kompartmanın kript bazaline sınırlanmak yerine tüm kript boyunca genişletilmiş bir kolon kriptinde meydana geldiği görülmektedir. Bu bozukluk bir unikriptal adenom ile sonuçlanır. DNA sentezleyen hücreler normalde olduğu gibi lümene dökülmez ve aşağıya doğru katlanır biçimde birikim göstererek önceden var olan normal kriptlerin arasına girerler. Daha ileri katlanma veya dallanma ile yeni adenomatöz glandlar oluşturulur. Böylece unikriptal adenomun anormal bir hücrenin monoklonal genişlemesinden oluştuğuna inanılmaktadır. Adenom büyüdükçe adenomatöz hücre popülasyonu poliklonal olur. Bu görüş için deliller, çok nadir görülen XO/XY mozaigine sahip bir Familial Adenomatous Polyposis (FAP) hastasının intestinal dokularının çalışılmasından gelmektedir(67). Bu hastanın intestinal mukozasındaki Y kromozom ekspresyonunun analizi ince ve kalın barsağın kriptlerinin hatta unikriptal adenomların bile monoklonal olduğunu (XO veya XY) açığa çıkarmıştır. Öte yandan çok küçük mikroadenomların en az %76'sı poliklonal bulunmuştur. Aynı durumun sporadik adenom gelişiminde de geçerli olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmuş değildir.

Hepsi olmasa da çoğu kolon kanserinin önceki benign adenomlardan köken aldığı kabul edilmektedir. Kolon kanserleri, belirgin yassı nonadenomatöz epitel içerisine nadiren “de novo” gelişim gösterirler. Ancak daha önce de söz edildiği gibi bu lezyonlar bile önceden var olan yassı adenomlar veya serrated poliplerden köken alabilir. Adenom-karsinom sekansı için destekleyici deliller epidemiyolojik, klinik, patolojik ve moleküler çalışmalardan gelir.

Bir popülasyon içerisindeki adenomların ve multipl adenomlu kişilerin prevalansı, coğrafik olarak kolon kanserine paralel bir prevalans göstermektedir. Doğal olarak da adenom prevalansı, kolon kanseri için düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç edenlerde artmaktadır(43). Hem adenomatöz polip hem kanser için prevalans yaşla beraber artar. Yaş dağılım eğrileri adenomların gelişiminin, karsinomlara göre 5 ila 10 yıl kadar erken seyrettiğini göstermektedir(68).

Adenom-karsinom sekansı için en can alıcı delil yüzlerce, binlerce adenomu olan FAP’lı hastalarda kolorektal kanser gelişiminin önlenemez olduğu gerçeğidir. Genel popülasyonda kolon kanserine yönelik kalıtsal bir predispozan faktöre sahip olmayan kişilerde adenomların karsinomlara sebep olduğunun belki de en iyi delili, endoskopik müdahale çalışmalarından gelmektedir. Birleşik Devletler’de yürütülen National Polyp Study (NPS)’de; adenomların kolonoskopik rezeksiyonu ardından meydana gelecek kolorektal kanserlerin, beklenenden çok daha düşük bir insidansı olduğu gösterilmiştir(2). Ek olarak, tarama proktosigmoidoskopisi; rektal kanserin beklenen insidans(69) ve mortalitesini(70) azaltabilir. Dahası, kolondaki yerleşim dağılımı büyük adenomlar ve kolon kanserleri için benzerdir.

Şekil-3: Adenom-karsinom hipotezi (71)



Onkogenler ve tümör sürpesör genler adenom-karsinom sürecini, hücre proliferasyonunu doğrudan uyararak ve apoptozisi inhibe ederek hızlandırır. Fakat stabilite genleri normalde genetik değişimi minimal düzeyde tutar. Mutasyon veya kayıp ile inaktive olduklarında başka hedef genlerdeki mutasyonların daha yüksek bir oranla gerçekleşmesine izin verilir(71). Kolon karsinogenezini iki genel evrede değerlendirmek gerekir: Tümör başlangıcı olarak adlandırılan adenomun formasyonu ve tümör progresyonu olarak adlandırılan adenomun karsinoma ilerlemesi. Hepsinin olmasa da çoğu adenomun bir Adenomatous Polyposis Coli (APC) gen fonksiyon kaybından kaynaklandığına inanılmaktadır.

II-D.2.iv: Adenomatöz kolon poliplerinde klinik görünüm ve doğal seyir

Kolon polipleri olan hastaların çoğunda ya gastrointetinal traktusa yönelik semptomlar yoktur veya nonspesifik gastrointestinal semptomlar mevcuttur. Kolon poliplerine atfedilebilecek semptomları olan kişilerde en yaygın geliş sikayeti gizli veya aşikâr rektal kanamadır. Histopatolojik incelemelere göre kolon karsinomları belirgin bir yüzey erozyonu sergilerken, adenomlar genellikle yüzey epitelinin bütünlüğünü korur ancak polip stromasına kanayabilirler(72). Bu bulgular poliplerin kanamalarının intermitan olduğunu ve gizli fekal kan kaybına veya anemiye sebep olmadığını açıklamaya yardımcı olmaktadır. Kolonik poliplere atfedilen diğer semptomlar konstipasyon, diyare ve gazdır. Konstipasyon veya azalmış dışkı itrahi büyük ihtimalle distal kolondaki büyük lezyonlara bağlıdır. Büyük kolonik polipler intermitan intussusepsiyonlardan kaynaklanan kramp tarzı alt abdominal ağrı ile ilişkilendirilebilir. Bazen hayatı tehdit edici su ve elektrolit kaybının olduğu bir sekretuar ishal sendromu villöz adenomları olan hastalarda izlenebilir(73). Bu sendromu meydana getiren tümörler tipik olarak 3-4cm'den büyük çaptadırlar ve neredeyse daima rektum veya rektosigmoidde lokalizedir. Tümörün distalinde sıvı ve elektrolitlerin reabsorbsiyonu için az bir yüzey alanı vardır. Normal mukozada gözlenen su ve sodyumun emilimi ve potasyumun sekresyonuna karşın sekretuar villöz adenomlar kesintisiz bir su ve sodyum sekresyonuna ve abartılmış bir potasyum sekresyonuna sahiptir.

Bir adenomatöz polipin malign potansiyeli ile korele temel üç özellik; boyut, histolojik tip ve displazi derecesidir. Malignite potansiyeli; daha büyük adenom boyutları, daha fazla villöz histoloji ve daha yüksek displazi dereceleri ile direkt olarak koreledir(74).

Adenomatöz poliplerin büyüme hızı değişkendir ve sınırlı bir lineer çizgi izlemez. Küçük poliplerin büyük çoğunluğu minimal büyüme gösterirler (ortalama 0,5 mm/yıl). Prospektif takipler tamamen gerilemenin yaygın olmadığını düşündürmektedir(75). Küçük adenomlarda (<5 mm) ileri histolojik özellikler (high grade displazi ve %25'ten fazla villöz histoloji) yaklaşık %1–2 oranında görülürken, bu oran orta boy adenomlarda (5–10 mm) %7–12 ve büyük adenomlarda ise (>10 mm) %20–30 şeklinde görülmektedir(76,77). Villöz histoloji oranı %25'ten fazla olan adenomatöz polipler, metakron kolorektal kanser gelişimi için risk faktörüdür(78).

Kolonoskopideki adenom sayısı metakron kolorektal kanser için en tutarlı risk faktörüdür(65). Özellikle üç veya daha fazla sayıda adenom sayısı, ileri patolojik özelliklerde metakron adenom gelişimi için tek başına risk faktörüdür(79).

II-D.2.v: Adenomatöz kolon poliplerinde saptama yöntemleri

Kolonoskopi, adenomatöz poliplerin tespiti için optimal muayene yöntemi olarak önerilmektedir. Ayrıca tanı anında terapötik polipektomi yapılabilmesi sayesinde tedavi edici olabilmesi de ek bir avantaj sağlamaktadır. Kolonoskopinin çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi ve bilgisayarlı tomografik kolonoskopiden (sanal kolonoskopi) bir üstünlüğü bu tip yöntemlerle görülemeyen yassı ve dimunitif poliplerin tanımlanabilmesidir(80,81). Küçük polipler nadiren kanadıkları ve gaitada gizli kan testiyle farkedilme oranları düşük olduğu için, incelemelerin tamamlaması açısından sigmoidoskopi veya kolonoskopi önerilmektedir.

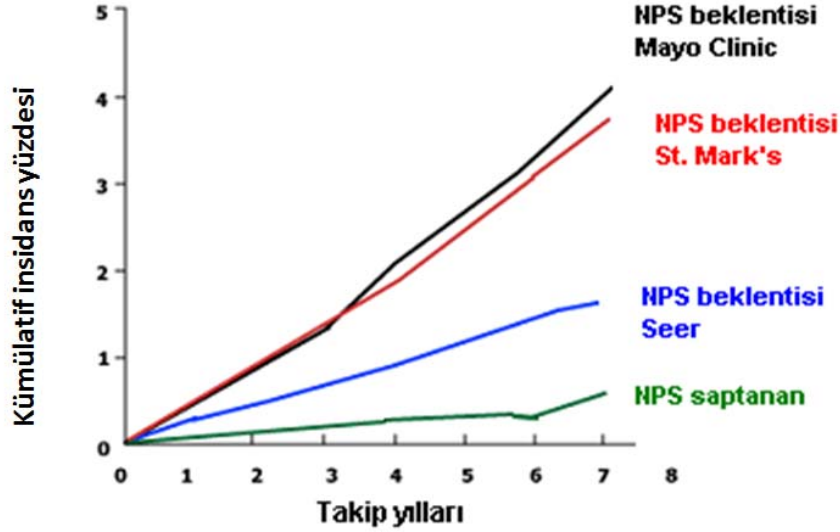
Ne var ki kolonoskopi de mükemmel değildir. Bir çalışmada aynı gün içinde yapılan iki kolonoskopik inceleme uygulanmış olan 183 hastada tanısal hata/gözden kaçma oranı <5 mm adenomlar için %27, 6–9 mm'lik adenomlar için %13 ve >1 cm'lik adenomlar için ise %6 olarak tespit edilmiştir(82). Poliplerin gözden kaçmasını açıklayacak çok sayıda faktör tanımlanmıştır; barsak temizliğinin kalitesi, endoskopistin eğitimi, tecrübesi ve muhtemelen endoskopistin yorgunluk derecesi bunlar arasında sayılabilir. Bazı çalışmalarda kolonoskopistin, kolonoskopu çıkarmada geçirdiği süre, adenom tespiti için güçlü bir belirleyici olarak bildirilmiştir(83).

II-D.2.vi: Adenomatöz kolon poliplerinde tedavi

Kolon adenomlarının eradikasyonu, kanser riski ve mortaliteyi en aza indirmek için önemlidir. Bu durum Amerika Birleşik Devletlerinde geniş tarama programlarının başlaması sonucu kolorektal kanser insidansının azalması ile desteklenir(84).

Küçük poliplerin çıkarılmasının faydası net olarak belirlenmemesine rağmen, NPS'de bütün adenomların çıkarılması ile kanser insidansında %76–90 oranında bir azalma tespit edilmiştir (Şekil-4) (2). Ek olarak NPS uzun süreli takibinde (23 yıldan fazla) adenomları çıkarılmış olan hastalarda kolon kanseri nedenli mortalitede %53'lük bir azalma gösterilmiştir(85).

Şekil-4: Kolonoskopik polipektomi ile kolorektal kanser insidansının değişimi (2)



NPS: National Polyp study

Gaitada Gizli Kan (GGK) testi ile yapılan randomize kontrollü kolorektal kanser taraması çalışmaları ile sadece kolon kanseri nedenli mortalitenin azaltıldığı gösterilmemiştir; aynı zamanda ilerleyen zamanda kolon kanseri insidansında da azalmaya yol açtığı gösterilmiştir(86). Ek olarak, popülasyon bazlı vaka kontrollü bir çalışmada kolonoskopi, kolorektal kanser nedenli ölümlerin azalmasıyla da ilişkili bulunmuştur(87). Bu sonuç, adenomatöz poliplerin, tarama programları ile tespiti ve çıkarılmasının gereği ve faydasına bağlanmıştır..

II-D.2.vii: Adenomatöz kolon poliplerinde izleme programı

Endoskopik olarak çıkarılmış kolorektal adenom öyküsü olan hastalarda, kolorektal ileri adenom veya kanser gelişimini değerlendirmek amacıyla; 'ileri kolorektal neoplazi riskini' değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur(79,88). Bu konuda 8 prospektif çalışmanın değerlendirildiği bir analizde; 9167 hasta alınmış ve 4 yıllık takip süresince ileri kolorektal neoplazi gelişme riski %12 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 58 hastada da (%0,6) invaziv kanser geliştiği tespit edilmiştir(79). En güçlü risk faktörleri ise; başlangıç

kolonoskopisinde ileri neoplazi varlığı, yaş ve önceki adenomların sayısı ve boyutu olarak sıralanmıştır.

Yukarıda özetlenen çalışmalar American Gastroenterological Association (AGA) tarafından onaylanan tarama polipektomisinden sonra 2012 kılavuzları için temel oluşturmuş(89) ve 2014 yılında takip için basitleştirilmiş bir yol oluşturulmuştur(41). (Tablo-2)

Buna göre, bazal kolonoskopide bir ya da iki, küçük (≤ 5 mm) tubuler adenom tespit edildiyse ilk izleme kolonoskopisi 5–10 yıl arasında yapılmalıdır. İlk izleme kolonoskopisinde polip saptanmaz ise ikinci izlem kolonoskopisi 10 yıl içinde yapılmalıdır. Ne var ki düşük riskli bir adenom saptanırsa ikinci izlem kolonoskopisi 5 yıl içerisinde yapılmalıdır. Bazal kolonoskopide ileri adenom (≥ 10 mm, villöz histoloji veya high grade displazi) saptanan hastalarda ilk izlem kolonoskopisi 3 yıl içerisinde yapılmalıdır. İleri adenom sayısı 3–10 arasında olan hastalarda 3 yıl içerisinde kontrol kolonoskopi planlanmalıdır. Avustralya kılavuzu bu tip durumlarda gözden kaçan adenom olasılığı nedeni ile 12 ay sonra tekrar değerlendirme önermektedir(90).

Kolorektal malignitelerden korunmada, kolonoskopik polip taramalarının yararları gösterilmiştir(1-3). Tarama aralığını direk olarak destekleyen veri olmasa da; küçük hiperplastik poliplerin kolorektal kanser riskini arttırmadığı temeline dayanarak, küçük hiperplastik polip (< 10 mm) tespit edilen hastaların bir sonraki kolonoskopik incelemelerinin 10 yıl içinde yapılması önerilmektedir(91). Bu takip yaklaşımı United States- Multi-Society Task Force(US-MSTF) (Birleşik Devletler – Toplum görev gücü) güncellenmiş 2012 kılavuzu ile tutarlıdır(89). Sol kolon yerleşimli hiperplastik polipler hakkındaki genel kanı kanser riski belirteci olmadıkları ve sigmoidoskopide görüldüğünde kolonoskopi için rutin bir endikasyon oluşturmadıkları yönündedir. Ancak endoskopik görünümleri ile adenomlardan ve serrated poliplerden ayırt edilmesi mümkün olmadığından çıkarılmaları önerilmektedir.

Ulusal polip çalışmasının sonuçları, ileri adenomatöz polipli hastaların çoğu için izlem kolonoskopisinin 3 yıl sonra yapılmasının güvenli ve maliyet etkin olduğunu göstermiştir(2). Düşük riskli adenomlarda takip intervalleri daha uzun olabilir(65).

Birçok kolonoskopik takip incelemesinin önerilen zaman aralığından daha kısa sürelerde yapıldığı bilinmektedir. Centers for Medicare and Medical Services (CMS)-Medicare verilerine bakıldığında normal bazal kolonoskopiye rağmen hastaların %30'undan

fazlasında 5 yıl içerisinde tekrar kolonoskopisi yapılmıştır(92). Benzer bir çalışmada 1-2 küçük tubuler adenomu olan hastaların %50'sinin 5 yıl içerisinde kolonoskopik takibinin yapıldığı görülmüştür(93). Erken incelemenin, uzun zaman aralığını yeterince desteklenmemesini de içeren birçok sebebi olabilir.

II-D.2.viii: Adenomatöz kolon poliplerinde önleme

Sınırlı veri olmasına rağmen düşük yağlı, yüksek miktarda lifli meyve, sebze ile beslenme önerilir(94). Turpgillerden olan sebzeler ve işlenmemiş tahıl liflerinin avantajları olabilir.

Düzenli ekzersiz ve kalori kısıtlaması yoluyla normal vücut ağırlığının idamesi, diyete kalsiyum replasmanı, sigara içilmemesi ve özellikle bira olmak üzere aşırı alkol kullanımından kaçınılması önerilir. Kalsiyum çalışmaları özellikle metakron adenom oluşumuna odaklanmıştır; kalsiyum kullanımının kolorektal kanser önlenmesi üzerine faydası gösterilememiştir.

Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitörleri, celecoxib ve rofecoxib ile yapılan büyük çalışmalar, bu ilaçların özellikle yüksek dozları ile (örneğin celecoxib 800 mg/gün) ileri adenom ve metakron adenomlarda anlamlı düşüş göstermiştir(95). Ne var ki serebral ve kardiyovasküler olaylar bu ilaçların kemoprevansiyon amacıyla kullanımını önlemektedir(96).

Aspirinin metakron adenom ve kanser gelişimini önlediği gösterilmiştir(97).

MATERYAL - METOD

Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTU) Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğinde Eylül 2013- Mart 2014 arasında değerlendirilerek tıbbi endikasyon nedeni ile kolonoskopi işlemi planlanan hastalar, aydınlatılmış onamı alınarak çalışmaya dahil edildi ve prospektif olarak değerlendirildi. Etik kurul onayı, 2013/66 sayı ve 29.08.2013 tarihinde, KTU Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurul Başkanlığından alındı. Herhangi bir nedenle kolonoskopi planlanarak işlemin yapılmasını kabul eden, işlem sırasında biyopsi alınmasını engelleyecek koagulasyon bozukluğu olmayan >18 yaş hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri tablo-3'te belirtilmiştir.

Tablo-3: Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

1. <18 yaş
2. Hastanın işlemi kabul etmemesi
3. Koagulasyon bozukluğu (INR>1,5 ve Trombosit <80000) nedeniyle biyopsi alınamayacak hastalar
4. Geçirilmiş polipektomi öyküsü
5. Tamamlanamayan kolonoskopi
6. Herhangi bir malign neoplazm öyküsü veya varlığı
7. İnflamatuvar barsak hastalığı varlığı
8. Kolektomi öyküsü
9. İnsülin tedavisi
10. Renal replasman tedavisi

Toplamda 525 hasta çalışma için değerlendirildi. İşlemden önce hastaların klinik ve demografik değerlendirilmeleri kayıt edildi. Çalışmaya alınmama kriterlerini taşıyan hastalar çıkarıldıktan sonra kalan 351 hasta çalışmaya dahil edildi.

Kolonoskopi işlemi yapıldığında endoskopist, polip varlığı, lokalizasyonu, boyutu, sayısı, sap durumunu not ederek histopatolojik inceleme için gönderdi. Bu süreç rutin işlemlerin bir parçası olarak uygulandı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan poliklinik muayenesi esnasında planlanan rutin tetkikler kaydedildi ve açlık glukoz düzeyi, lipid paneli ve

insülin düzeyi için kan alınarak Biyokimya laboratuvarına gönderildi. Belirtilen prospektif tetkiklerin maliyeti, KTU Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından karşılandı.

Ayrıca hastaların fizik muayene bulguları (boy, kilo, VKI, bel çevresi, tansiyon ölçümü vb), sigara ve alkol kullanımı ve eğitim durumu kayıt edildi. Bel çevresi iliyak kristanın en yüksek noktasından ölçüldü.

Hastaların çalışmaya katılımı sona erdikten sonra, klinik takibi ve tedavisi gastroenteroloji polikliniği tarafından gerçekleştirildi.

Değerlendirme sonucu elde edilen demografik ve antropometrik ölçümler, rutin laboratuvar tetkikleri, kolesterol paneli, hesaplanan HOMA-IR değerleri ile kolonoskopik ve histopatolojik değerlendirme sonrasında elde edilen veriler karşılaştırıldı. HOMA-IR, açlık kan glukozu ve insülin düzeyi ile hesaplanmaktadır (glukoz (mg/dL) x insülin (uIU/mL) / 405). Bu hesaplama ile HOMA-IR $\geq 2,5$ ölçülen vakalarda insülin rezistansı olduğu kabul edilmiştir(14).

Saptanan poliplerin lokalizasyonu açısından proksimal kolon: Çekum, çıkan kolon, hepatic fleksura ve transvers kolon; distal kolon: İnen kolon, sigmoid kolon ve rektum olarak tanımlandı. Poliplerin boyutu <5 mm, 5-9 mm ve ≥ 10 mm olarak sınıflandı.

Metabolik sendrom tanı kriterleri International Diabetes Federation 2005 (IDF) kullanılarak değerlendirildi(98). Bu kriterlere göre geniş bel çevresi (Erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm) ile birlikte aşağıdaki 4 kriterden iki veya daha fazlasının varlığı metabolik sendrom olarak adlandırıldı.

1. Trigliserid >150 mg/dL (veya bu gerekçeyle ilaç kullanımı)
2. High Density Lipoprotein–Kolesterol (HDL-K) (Erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL)
3. Kan basıncı $\geq 130/85$ veya hipertansiyon tanısı
4. Glukoz ≥ 100 mg/dL veya diyabet tanısı

Glukoz enzimatik UV testi (heksokinaz) ile Kolesterol, HDL-K, LDL-K ve Trigliserid enzimatik kolorimetrik yöntem ile Beckman AU 5800 cihazında kendi orijinal kitleri kullanılarak çalışıldı. İnsülin, kemilüminesan immunoassay yöntemiyle Siemens İmmulite 2000 XPi cihazında kendi orijinal kitleri kullanılarak çalışıldı. Çalışmada değerlendirilen diğer laboratuvar testleri retrospektif olarak dosya verilerinden elde edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 13.0 paket programı ile yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Chi-Square testi kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uymadığında Mann-Whitney U, uyuyorsa Student t testi yapıldı. Gruplar arasındaki sayısal verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uyuyorsa Anova, uymuyorsa Kruskal-Wallis testi uygulandı. Post-hoc test olarak Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi uygulandı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov-Z testi ile test edilmiştir. Parametreler arası ilişkinin derecesinin belirlenmesinde veriler normal dağılıma uyuyorsa Pearson, normal dağılıma uymuyorsa Spearman testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 171 Erkek (%48,7), 180 (%51,3) kadın toplam 351 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşları 52,95 (± 10.98) idi. 90 hastada adenomatöz polip, 27 hastada nonadenomatöz polip saptanırken 234 hastada polip tespit edilmedi. Adenomatöz polipler arasında yapılan değerlendirmede 70 tubuler adenom, 15 tubulovillöz adenom ve 5 adet villöz adenom mevcuttu (Tablo-4). Diğer olarak gruplandırılan hastaların 2 tanesi inflamatuvar psödopolip, biri mukozal polip diğeri de inflamatuvar fibroid polipti.

Tablo-4: Kolon poliplerinin dağılımı

	Sayı	Toplam (%)	Polip (%)	Adenomatöz polip (%)
Tubuler adenom	70	19.9	59.8	77.8
Tubulovillöz adenom	15	4.3	12.8	16.7
Villöz adenom	5	1.4	4.3	5.5
Hiperplastik polip	23	6.6	19.7	
Diğer polipler	4	1.1	3.4	
Polip yok	234	66.7		

Hastaların %16,5'inde tip 2 DM, %31,9'unda hipertansiyon öyküsü mevcut idi, %58,8'i sigara kullanmıyor, %19,4'ü sigara içiyor ve %20,8'i sigarayı bırakmış idi.

Hastaların %39,9'unda International Diabetes Foundation (IDF) 2005 metabolik sendrom tanı kriterlerine göre metabolik sendrom mevcuttu. Vücut kitle indeksi değerlendirildiğinde hastaların %26,2'si 18,5–25 arasında (normal), %40,2'si 25–30 arasında (kilolu) ve %33,6'sı ≥ 30 (obez) olarak tespit edildi. Bel çevresi (kadınlar için normal değer ≤ 80 cm ve erkekler için normal değer ≤ 94 cm) normal olan hasta oranı %26,5 tespit edildi. Hastalar eğitim durumlarına göre değerlendirildiğinde %39,1'inin lise ve üstü, geri kalanların okur-yazar olmayan veya ilk-ortaokul düzeyinde olduğu görüldü.

Aktif alkol kullanım oranı %6 düzeyinde idi.

Temel demografik veriler kolon polipi durumu açısından değerlendirildiğinde (Tablo-5); adenomatöz kolon polipi olan hastaların yaş ortalaması, polipi olmayan hastaların yaş ortalamasından daha yüksek tespit edildi ($p < 0.001$). Adenomatöz kolon poliplerinde erkek cinsiyet %61,1 olarak görülürken polip olmayan hastalarda erkek cinsiyet %44,9 oranında

görüldü (p=0.013). Ayrıca yapılan değerlendirmede erkeklerin %34,4'ünde kadınların ise %21'inde adenomatöz kolon polipi saptandı (p=0.009).

Adenomatöz kolon polipi olan hastalarda sigara içme oranı, polipi olmayan hastalara kıyasla daha yüksek tespit edilmiştir (p=0.004). Sigara içimi miktarı ile adenomatöz kolon polipi arasında istatistiksel açıdan pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. İçilen sigara miktarı arttıkça adenomatöz kolon polipi saptanma sıklığı da artmaktadır. Sigara içen adenomatöz kolon polipli hastalarda ortalama paket yılı 33.96 (±29.42) saptanırken; sigara içen ve kolon polipi saptanmayan hastalarda ortalama paket yılı 19.77 (±19.80) olarak tespit edilmiştir (p<0.001). Sigara içmeyen hastalarda adenomatöz kolon polipi %20 oranında görülürken, sigara içenlerde bu oran %39,5 tespit edilmiştir (p<0.001).

Aynı şekilde tip 2 DM ve hipertansiyon sıklığı, polip olanlarda polip olmayanlara göre daha fazla idi (p değeri sırasıyla 0.01 ve 0.001). Adenomatöz polip olan hastalarda metabolik sendrom, polip olmayanlarla kıyaslandığında daha sık gözlenmektedir (p=0.032 ve sırasıyla % 48.9 - %35.9). Hastaların bel çevresi ve eğitim durumu ile polip sıklığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

Tablo-5: Kolon polipleri varlığı ile ilişkili temel demografik veriler

Demografik veriler	Bütün hastalar (Ortalama/sıklık)	Nonadenomatöz polip (Ortalama/sıklık)	Adenomatöz polip (Ortalama/sıklık)	Polip yok (Ortalama/sıklık)	P *
Yaş	52.95 (±14.16)	58.26(±13.02)	59.42 (±10.98)	49.85 (±14.39)	<0.001
Cinsiyet	%48.7 Erkek %51.3 Kadın	%40.7 E %59.3 K	%61.1 E %38.9 K	%44.9 E %55.1 K	0.013
Tip 2 DM	%16.5 Var %83.5 Yok	%29.6 Var %70.6 Yok	%26.7 Var %73.3 Yok	%11.1 Var %88.9 Yok	0.01
Hipertansiyon	%31.9 Var %68.9 Yok	%37.0 Var %63.0 Yok	%46.7 Var %53.3 Yok	%25.6 Var %74.4 Yok	0.001
Sigara	%58.8 içmiyor %19.4 içiyor %20.8 Bırakmış	%55.6 içmiyor %22.2 içiyor %22.2 Bırakmış	%43.3 içmiyor %24.4 içiyor %32.2 Bırakmış	%66.7 içmiyor % 17.1 içiyor %16.2 Bırakmış	0.004
Metabolik sendrom	%39.9 Var %60.1 Yok	%44.4 Var %55.6 Yok	%48.9 Var %51.1 Yok	%35.9 Var %64.1 Yok	0.032
Vücut Kitle İndeksi	%26.2 Normal %40.2 Kilolu %33.6 Obez	%25.9 Normal %33.3 Kilolu %40.7 Obez	%17.8 Normal %38.9 Kilolu %43.3 Obez	%29.5 Normal %41.5 Kilolu %29.1 Obez	0.023
Bel Çevresi	%26.5 Normal %73.5 Yüksek	%25.9 Normal %74.1 Yüksek	%21.1 Normal %78.9 Yüksek	%28.6 Normal %71.4 Yüksek	0.38
Eğitim Durumu	%60.1 İlköğretim %39.1 Lise- üstü	%70.4 İlköğretim %29.6 Lise- üstü	%66.7 İlköğretim %33.3 Lise-üstü	%56.4 İlköğretim %43.6 Lise-üstü	0.39

*: p değeri adenomatöz polip varlığı ve polip olmaması arasında yapılmıştır.

Metabolik sendrom kriterleri (Tablo-6) tek tek ele alındığında bel çevresi ve HDL kolesterol düzeyi adenomatöz polip varlığı ile ilişkisiz görünmektedir. Glukoz kriteri ele

alındığında, adenomatöz polipi olan vakalarda %41,1 oranında glukoz yüksekliği saptanmışken polip olmayanlarda bu oran %20,5'tir ($p<0.001$). Hipertansiyon kriteri ele alındığında ise adenomatöz polipli hastaların %63,3'ü kriteri sağlarken polipi olmayan vakalarda %39,3 vaka kriteri tamamlamıştır ($p=0.001$). Trigliserit düzeyi adenomatöz polipli hastalarda ortalama 148 iken polipi olmayan vakalarda 133 saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (Tablo-6). Ancak bir metabolik sendrom kriteri olarak ele alındığında istatistiksel anlamlılık ortadan kalkmaktadır.

Tablo-6: Metabolik sendrom kriterleri ile polip sıklığı ilişkisi

Metabolik Sendrom Kriteri	(Bütün hastalar (Ortalama/sıklık))	Nonadenomatöz polip (Ortalama/sıklık)	Adenomatöz polip (Ortalama/sıklık)	Polip yok (Ortalama/sıklık)	P
Glukoz*	%27.4 Var %72.6 Yok	%40.7 Var %59.3 Yok	%41.1 Var %58.9 Yok	%20.5 Var %79.5 Yok	<0.001
Bel Çevresi	%26.5 Normal %73.5 Yüksek	%25.9 Normal %74.1 Yüksek	%21.1 Normal %78.9 Yüksek	%28.6 Normal %71.4 Yüksek	0.38
Hipertansiyon**	%46.2 Var %53.8 Yok	%48.1 Var %51.9 Yok	%63.3 Var %36.7 Yok	%39.3 Var %60.7 Yok	0.001
Trigliserid >150	%67.8 Normal %32.2 Yüksek	%59.3 Normal %40.7 Yüksek	%63.3 Normal %36.7 Yüksek	%70.5 Normal %29.5 Yüksek	0.28
HDL Kolesterol (E<40, K<50 mg/dL)	%49.9 Normal %50.1 Düşük	%55.6 Normal %44.4 Düşük	%51.1 Normal %48.9 Düşük	%48.7 Normal %51.3 Düşük	0.76
Trigliserit (mg/dL)	137.11 (± 71.39)	136.62 (± 51.66)	147.95 (± 73.77)	132.99 (± 72.23)	0.037
HDL (mg/dL)	46.41 (± 11.36)	45.29 (± 8.96)	44.72 (± 10.78)	47.20 (± 11.78)	0.389

*: IDF 2005 metabolik sendrom tanı kriterlerine göre glukoz ≥ 100 veya tip II DM tanısı olması

** : IDF 2005 metabolik sendrom tanı kriterlerine göre TA $\geq 130/85$, veya hipertansiyon tanısı

Ayrıca metabolik sendromda hastaların kriter sayısı arttıkça polip sıklığı da artmaktadır (Tablo-7).

Tablo-7: Metabolik sendrom kriter sayısı ile adenomatöz polip sıklığı arasındaki ilişki

Kriter sayısı	Adenomatöz Polip (+)% (sayı)	Polip (-) % (sayı)
0	%14.6 (6)	%85.4 (35)
1	%23.9 (17)	%76.1 (54)
2	%26.8 (22)	%73.2 (60)
3	%31.3 (20)	%68.7 (44)
4	%28.9 (13)	%71.1 (32)
5	%57.9 (11)	%42.1 (8)

HOMA-IR kullanılarak yapılan insülin rezistansı değerlendirilmesinde HOMA-IR $\geq 2,5$ olan ve insülin rezistansı varlığı ifade edilen hasta sayısı 80 (%22,8) tespit edilmiştir.

HOMA-IR ortalama değeri adenomatöz polipli hastalarda polip olmayan hastalarla kıyaslandığında daha yüksek tespit edilmiştir (Tablo–8). Buna göre adenomatöz polipli hastalarda ortalama HOMA-IR değeri 3.05 (\pm 3.88), polipi olmayan hastalarda 1.85 (\pm 2.21) ve nonadenomatöz polipli hastalarda 2.26 (\pm 1.64) tespit edilmiştir ($p=0.012$).

Tablo–8: Ortalama HOMA-IR'nin polip saptanmasına göre değerlendirilmesi

	Adenomatöz polip	Nonadenomatöz polip	Polip yok	P
HOMA-IR ortalama	3.05 (\pm 3.88)	2.26 (\pm 1.64)	1.85 (\pm 2.21)	0.012

Kolon polipi saptanmayan hastalarda insülin rezistansı %17,1 oranında saptanırken; adenomatöz polipi olanlarda %35,6 ve nonadenomatöz polipi olanlarda %29,6 olarak bulundu ($p:0.001$). Benzer şekilde insülin rezistansı olan hastaların adenomatöz polipli hasta oranı %44,4 iken, insülin rezistansı saptanmayan hastalarda %23'tür ($p=0.001$) (Tablo–9).

Tablo–9: İnsülin rezistansı varlığına göre adenomatöz polip oranı

	Adenomatöz polip (sayı-%)	Polip yok (sayı-%)	P
HOMA-IR \geq2,5	32 (%44,4)	40 (%55,6)	0.001
HOMA-IR <2,5	58 (%23)	194 (%77)	

Açlık kan şekeri düzeyi, adenomatöz polip olmayanlarda ortalama 92 iken adenomatöz polip olanlarda 106 saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.015$)

Adenomatöz polip tespit edilenlerde trigliserid düzeyi anlamlı olarak daha yüksektir. Adenomatöz polip olmayan hastalarda ortalama TG düzeyi 133 mg/dL iken polip olan hastalarda bu değer 148 mg/dL tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak görüldü ($p=0.037$).

Adenomatöz polip olan hastalarda HDL-kolesterol düzeyi ortalama 44 saptanmışken olmayan hastalarda ortalama değer 47 mg/dL'dir. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p:0.175$). Adenomatöz polip olmayan hastaların ortalama insülin düzeyleri 7,6 iken olanlarda bu değer 10,1'dir. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.02$).

Adenomatöz polipli hastaların %44,4'ünde insülin rezistansı saptanırken, polipi olmayan hastalarda insülin rezistansı oranı %23'tür ($p<0.001$).

Adenomatöz polip olan hastalarda, retrospektif olarak değerlendirilen hemoglobin, GGT düzeyi ve beyaz küre sayısı; polip olmayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek, trombosit sayısı da daha düşük saptanmıştır (Tablo–10).

Tablo–10: Adenomatöz polipler ile ilişkili laboratuvar verileri

	Adenomatöz polip	Polip yok	P
Trigliserid (mg/dL)	147.95±73.77	132.99±72.23	0.037
HDL-Kol (mg/dL)	44.72±10.78	47.20±11.78	0.175
LDL-Kol(mg/dL)	156.76 (±39.32)	159.32 (±39.11)	0.601
Total Kol(mg/dL)	205.82 (±45.29)	208.32 (±44.32)	0.687
İnsülin (uIU/mL)	10.1±81	7.60±5,7	0.02
HOMA-IR ≥2,5	%44.4	%23	<0.001
Glukoz (mg/dL)	106.51±43.88	92.37 ±18.80	0.015
ALT (U/L)	25.31 (±14.66)	24.88 (±18.31)	0.52
Hemoglobin (g/dL)	13.75 (±1.52)	13.17 (±2.10)	0.018
GGT (U/L)	29.30 (±19.15)	25.42 (±19.29)	0.025
WBC (/ml)	7345 (±1906)	6738 (±1856)	0.011
Trombosit	233048 (±66823)	256588 (±71024)	0.006

Yaşı 50 ve üzerinde olan hastalarda insülin rezistansı sıklığı %27 olup 50 yaş altındaki hastalarda %16,2'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.026). İnsülin rezistansı olan hastaların yaş ortalaması 52, insülin rezistansı olmayan hastalarda ise 56'dır (p=0.011).

Yaş artıkcı obezite artmaktadır (Tablo–11). 50 yaşın altındaki hastalarda obez gruba giren hasta oranı %27,2 iken; 50 yaşın üzerindeki hastalarda bu oran %37,7'dir (p<0.001). Buna karşılık yaş ile insülin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır (r=0.08, p=0.133).

Kolon polipleri arasında tubuler poliplerde insülin rezistansı oranı %20,7 saptanmışken villöz komponent içeren adenomlarda bu oran %25 tespit edilmiştir. Bu oranlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p=0.837)

Tablo–11: Yaş grubu ile Vücut Kitle İndeksi arasındaki ilişki

Yaş Grubu/VKI	Normal	Kilolu	Obez
≥50 yaş	%18.1	%44.2	%37.7
<50 yaş	%39	%33.8	%27.2
Bütün hastalar	%26.2	%40.2	%33.6

Cinsiyet, sigara içimi ve eğitim durumunun insülin rezistansı üzerinde istatistiksel anlamlı etkisi tespit edilmedi (Tablo–12).

VKI değerlendirmesinde insülin rezistansı olan hastalarda obezite oranı % 62,5, kilolu hasta % 30 ve normal olan hasta oranı sadece %7,5'tir (p <0.001). İnsülin rezistansı olmayan hastalarda obezite oranı %25,1, kilolu hasta oranı %43,2 ve normal vücut kitle indeksine sahip hasta oranı %31,7 tespit edildi.

İnsülin rezistansı olan hastalarda normal bel çevresine sahip hasta oranı sadece % 6,3 iken bu oran insülin rezistansı olmayan hastalarda %32,5'tir (p<0.001).

Metabolik sendrom varlığı ile insülin rezistansı pozitif koreledir. Metabolik sendrom tespit edilenlerin %40,7'sinde insülin rezistansı saptanırken olmayanlarda %10,9 tespit edilmiştir (p<0.001).

Tablo–12: HOMA-IR ile ilişkili demografik veriler

Demografik Veriler	Ortalama / Sıklık (Bütün hastalar)	HOMA-IR ≥2,5	HOMA-IR<2,5	P
Yaş	52.95 (±14.16)	56.04 (±13.36)	52.04 (±14.28)	0.011
Cinsiyet	%48.7 E %51.3 K	%48.8 E %51.2 K	%48.7 E %51.3 K	1
TİP 2 DM	%16.5 Var %83.5 Yok	%38.8 Var %61.2 Yok	%10 Var %90 Yok	<0.001
Hipertansiyon	%31.9 Var %68.9 Yok	%50 Var %50 Yok	%26.6 Var %73.4 Yok	<0.001
Sigara	%58.8 içmiyor %19.4 içiyor %20.8 Bırakmış	%63.8 içmiyor %16.3 içiyor %19.9 Bırakmış	%58.7 içmiyor %20.3 içiyor %21 Bırakmış	0.66
Metabolik Sendrom	%39.9 Var %60.1 Yok	%71.3 Var %28.7 Yok	%30.6 Var %69.4 Yok	<0.001
Vücut Kitle İndeksi	%26.2 Normal %40.2 Kilolu %33.6 Obez	%7.5 Normal % 30 Kilolu %62.5 Obez	%31.7 Normal %43.2 Kilolu %25.1 Obez	<0.001
Bel Çevresi	%26.5 Normal %73.5 Yüksek	%6.3 Normal %93.7 Yüksek	%32.5 Normal %67.5 Yüksek	<0.001
Eğitim Durumu	%60.1 İlköğretim %39.1 Lise ve üstü	%67.5 İlköğretim %32.5 Lise ve üstü	%57.9 İlköğretim %42.1 Lise ve üstü	0.07

Kolon polipleri ile ilişkili olarak kolon polipinin histolojik tipi, polip boyutu, polip sayısı, sap varlığı ve lokalizasyonu ile insülin rezistansı arasında korelasyon tespit edilmedi (Tablo–13).

Tablo-13: Kolon polip özellikleri ile insülin rezistansı arasındaki ilişkiler

DEĞİŞKEN	Bütün hastalar	HOMA-IR $\geq 2,5$	HOMA-IR $< 2,5$	P
Polip tipi	%22.2 Villöz %77.8 Tubuler	%25 Villöz %75 Tubuler	%20.7 Villöz %79.3 Tubuler	0.83
Polip boyutu	%57.3 < 5 mm %19.7 5–9 mm %23.1 > 9 mm	%52.5 < 5 mm %25.0 5–9 mm %22.5 > 9 mm	%59.7 < 5 mm %16.9 5–9 mm %23.4 > 9 mm	0.56
Polip sayısı	%65 1 adet %12 2 adet %23 ≥ 3 adet	%65 1 Adet %12.5 2 Adet %22.5 ≥ 3 Adet	%64.9 1 Adet %11.7 2 Adet %23.4 ≥ 3 Adet	0.98
Sap varlığı	%17.9 Var %82.1 Yok	%15 Var %85 Yok	%19.5 Var %80.5 Yok	0.73
Lokalizasyon	%17.9 Proksimal %65 Distal %17.1 Her ikisi	%20.0 Proksimal %60 Distal %20.0 Her ikisi	%16.9 Proksimal %67.5 Distal %15.6 Her ikisi	0.71

İnsülin rezistansı olan hastalarda ortalama trigliserid düzeyi 172 mg/dL iken, insülin rezistansı olmayan grupta 126 mg/dL'dir ($p < 0.001$) (Tablo-14). Ortalama HDL-Kolesterol düzeyi de insülin rezistansı olan grupta daha düşük saptanmıştır (47.70 ve 42.07, $p < 0.001$). Total kolesterol, HDL-Kolesterol, hemoglobin düzeyi ve trombosit ve lökosit sayısı bakımından insülin rezistansı olan grup ile olmayan grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. İnsülin rezistansı olan hastalarda ALT ve GGT düzeyi daha yüksek ($p = 0.005$ ve $p < 0.001$) saptanmıştır.

Tablo-14: HOMA-IR ile bazı laboratuvar verileri arasındaki ilişki

	HOMA-IR $\geq 2,5$	HOMA-IR $< 2,5$	P
Trigliserid (mg/dL)	172.38 (± 89.74)	126.69 (± 61.43)	< 0.001
HDL-Kol (mg/dL)	42.07 ± 10.76	47.70 ± 11.24	< 0.001
LDL-Kol(mg/dL)	161.41 (± 39.75)	156.70 (± 38.42)	0.29
Total Kol(mg/dL)	208.38 (± 44.71)	206.20 (± 43.84)	0.73
ALT (U/L)	29.84 (± 20.88)	23.25 (± 15.43)	0.005
Hemoglobin (g/dL)	12.97 (± 2.22)	13.41 (± 1.93)	0.139
GGT (U/L)	35.23 (± 24.99)	24.20 (± 6.97)	< 0.001
WBC (/ml)	7159 (± 2049)	6811 (± 1812)	0.20
Trombosit	254.297	249.964	0.79

TARTIŞMA

Kolorektal kanser dünyada kanser mortalitesinin önde gelen sebeplerinden biridir. Kolorektal kanser için risk faktörlerini anlamak, önlenmesine yönelik stratejilere rehberlik edebilir. Kolorektal kanserler için çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır (108) (Tablo-15).

Tablo-15: Kolorektal kanserler için risk faktörleri (7,8,44,45,49,99-109)

1. İleri yaş (44,45)
 2. Erkek cinsiyet (49,99,109)
 3. Ailede kolorektal kanser öyküsü (100)
 4. Kolon poliplerinin varlığı (7)
 5. İnflamatuvar barsak hastalıkları (101)
 6. Kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi (102)
 7. Liften fakir beslenme (103)
 8. Obezite (104)
 9. Düşük fiziksel aktivite (105)
 10. Sigara tüketimi (106)
 11. Aşırı alkol tüketimi (107)
 12. Tip 2 DM varlığı (8)
-

Kolorektal kanser gelişmesini önlemede bu gün için en etkin yöntem; adenomatöz kolon poliplerinin erken tespit edilerek tedavi edilmesi şeklinde ifade edilmektedir. Bu nedenle polip oluşumu ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi; hem erken tanı, hem de bu amaçla tarama yapılacak popülasyonun tespiti açısından oldukça faydalı olacaktır. Sonuçta kolorektal kanser morbidite ve mortalitesi üzerindeki olumlu sonuçlara ek olarak ciddi bir ‘cost-effectivite’ de sağlanacaktır. Bu amaçla malign transformasyonlarla ilişkili insülin

direnci varlığı ile kolon polipleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladığımız çalışma sonuçlarımız, güncel literatür eşliğinde şu şekilde sıralanabilir.

İleri yaş, adenomatöz polip gelişimi için en önemli risk faktörüdür(44,45). Bulgularımız da bu durumu desteklemiştir. Adenomatöz polip olan hastaların yaş ortalaması, polip olmayan hastalarla kıyaslandığında yaklaşık olarak 10 yıl daha fazla saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo-5).

Aynı şekilde literatür ile uyumlu olarak adenomatöz polipli hastalarımızda sigara içme oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir. Sigara içen adenomatöz kolon polipli hastalarda içilen sigara miktarı, sigara içen ve kolon polip saptanmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksektir. Bu sonuçlar sigara içiminin yanında miktarının da adenomatöz kolon polipi gelişimi açısından önemli olduğunu düşündürmüştür (Tablo-5). Alkol kullanan hasta oranımız düşük olduğundan bu konuda istatistiksel veri elde edilememiştir.

Erkek cinsiyette adenomatöz polip görülme sıklığı daha fazladır(49, 99, 109). Çalışmamızda erkeklerde adenomatöz kolon polipi görülme sıklığı, kadınlara oranla daha yüksek tespit edilmiştir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo-5). Kilo alımı ile kadınlarda erkeklerden daha az visceral yağlanma olduğundan, cinsiyet ilişkili kolon kanseri ilişkisi farklılığı açıklanabilir.

Obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve dislipidemi gibi metabolik sendrom kriterlerinin epidemiyolojik çalışmalarda kolorektal kanser ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(8,15,16,110). Toplum bazlı bir çalışmada, metformin kullanan hastalarda kanser riskinin azaldığı ortaya konulmuştur(111). Diğer yandan, tip 2 diyabet ile artmış kolon, prostat, endometriyum ve over kanseri riski arasında bir ilişki olduğunu gösteren kanıtlar da gün geçtikçe artmaktadır(112-114).

Enflamasyon, oksidatif stres ve insulin direnci yoluyla, obezite ve diyabetteki karsinogenez mekanizması açıklanabilir(115). Obezite ile kolorektal kanser arasındaki ilişki hakkında kanıt elde eden birkaç çalışma vardır(16,116). Bu çalışmalarda obezite varlığında kolorektal kanser riskinin yaklaşık 1,5–3 kat arttığı gösterilmiştir(116). Abdominal obezite,

visseral yağ depolanmasını gösterir ve bu durum insülin rezistansı ve yüksek IGF-1 ile ilişkilidir. İnsülin ve IGF-1 yolağı, proliferasyon ve apoptoz için temel unsurlardır ve hücre proliferasyonu artışı ve apoptozis inhibisyonu ile karsinogenez oluşturulabilir (117,118). Artmış VKI, kolorektal adenom riskinin artışı ile de ilişkilidir. Bir metaanalizde 36 çalışma ele alınmış ve kolorektal adenom riskinin VKI'deki her 5 puan artışla %19 kadar yükseldiği bildirilmiştir(52).

Çalışmamızda, kolon polipli hastalar arasında VKI >30 olan hasta oranı %43,3 saptanırken polipi olmayan hastalarda bu oran %29,1'dir (Tablo-5). Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olup literatür ile uyumludur. Benzer şekilde yakın zamanda yapılan bir çalışmada ileri yaşlı, sigara içen, erkek ve obez hastalarda kolorektal adenomatöz polip görülme sıklığı yüksek tespit edilmiştir(109).

Kolorektal karsinogenez, multifaktöriyel ve çok aşamalı olarak meydana gelen genetik mutasyonlar sonucunda oluşmaktadır(119). Bu mutasyonlar eksojen veya endojen mutajenler ile olabilir. Pek çok bağımsız araştırmacı insülin rezistansı ile ilişkili metabolik hastalıklarda enerji dengesi ve kanser arasında bir bağlantı olduğunu söylemiştir. Bu etki kanser hücrelerinde insülin reseptör ekspresyonunun artması ve insülin seviyesindeki değişimler ile açıklanmıştır(120). Bir metaanaliz, istemli kilo kaybı ve kanser riskinin azalması arasındaki bağlantıyı değerlendirmiştir(121). Bu çalışmanın bulguları, hem diyet ayarlaması hem de bariatrik cerrahinin randomize kontrollü çalışmaları ve gözlemsel kohort çalışmalarının neredeyse hepsinde, istemli kilo kaybını müteakiben kanser insidansının azaldığını göstermiştir. İnsülin rezistansı durumlarında gözlenen anormal yüksek growth faktörler, adipokininler, reaktif oksijen türleri, adezyon faktörleri ve proinflamatuvar sitokinler, kanser kök hücre gelişimi ve neoplastik dokunun devamlılığı için uygun ortam oluşturmaktadır(122,123).

Biz bu çalışmamızda, insülin direnci ile geleneksel adenom-kanser sekansı yoluyla kolorektal kanser geliştirme eğilimi olan kolorektal adenomatöz polipler arasındaki birlikteliğe odaklandık. HOMA-IR ile değerlendirilen insülin rezistansı ve kolon karsinogenezi arasındaki ilişkide çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda hiperinsülinemi ve kolorektal karsinogenez arasında ilişki saptanırken(124,125), diğer bazı

çalışmalarda ilişki bulunmamıştır(126,127). Bu çalışmamızda HOMA-IR'nin adenomatöz polipler için önemli bir risk faktörü olduğunu gösterdik. İnsülin rezistansı olan grupta kolon polipi görülme oranı %44,4 olarak saptandı ve bu oran insülin rezistansı olmayan grupta %23 idi. Bunu destekleyen çalışmalar mevcut olmakla birlikte(128), Yamamoto ve ark.(129) HOMA-IR'nin kolon adenomlu hastalarda kontrol grubundan farklı olmadığını ve adenomatöz polipler için risk faktörü olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ortalama HOMA-IR düzeyi de adenomatöz polipi olanlarda olmayanlara kıyasla yüksek tespit edilmiştir. Bu bulgu en azından insülin rezistansı saptanmış olan hastaların, tarama programlarına daha sıkı bir şekilde alınması gerektiğini gösterebilir.

Türkiye'den bir çalışmada HOMA-IR düzeyinin hem kolorektal adenomatöz polipler, hem de kolorektal kanserler için kontrol grubundan farklı olmadığı gösterilmiş ancak serum IGF-1 düzeyleri her iki hasta grubunda kontrol grubundan yüksek tespit edilmiştir(130). Belirtilen çalışmada değerlendirilen hasta sayısı çalışmamıza kıyasla daha az sayıdaydı (27 adet kolorektal adenomlu ve 30 kontrol hastası) ve temel çalışma düzeni serum IGF-1 düzeyi ile kolorektal adenom – karsinom arasındaki ilişkiyi tespit etmektir. Bizim çalışmamızda kolorektal adenomlu hasta grubunda insülin rezistansı anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Çalışmamızda serum IGF-1 düzeylerinin çalışılmamış olması bu hususu açıkta bırakmaktadır.

HOMA-IR ile adenomatöz kolon polipleri arasında histopatolojik tip, sap varlığı, lokalizasyon, boyut ve sayı ilişkisini de araştırdık. Bütün bu değerlendirmeler açısından HOMA-IR düzeyleri arasında farklılık yoktu. Villöz histolojili polip sayısının az olması beklenen ilişkiyi oluşturmamış olabilir. Belirtilen değişkenler ile özellikle metabolik sendrom kriterlerinin değerlendirildiği bir çalışmada poliplerde boyut, villöz histoloji ve displazi ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır(131).

Artmış insülin düzeyinin kolorektal tümörlerin apoptozunu önlediği bilinmektedir(132,133). Abdominal obezite, fiziksel inaktivite ve tip 2 DM, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir. İnsülin, hepatik insülin growth factor-1 (IGF-1) sentezini; insülin growth factor binding protein -1 ve 2 (IGFBP-1 ve IGFBP-2) üretimini azaltma yoluyla arttırarak IGF-1'in biyoaktivitesini arttırır (60). Çalışmamızda adenomatöz

kolon polipli hastalardaki insülin düzeyi ortalaması, polipi olmayan hastalarla kıyaslandığında daha yüksek tespit edilmiştir. Bu bulgu hiperinsülineminin karsinogenez sürecindeki etkisini desteklemektedir. Ancak belirtildiği üzere insülin temel etkilerini IGF-1 üzerinden gerçekleştirmektedir.

Bu çalışma aynı zamanda metabolik sendromun adenomatöz kolon polipleri için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Metabolik sendromun kendisine ek olarak, NCEP-ATPIII kriterlerine göre metabolik sendrom komponentlerinin sayıca fazlalığının kolorektal adenom riskini arttırdığı gösterilmiştir (128). Buna karşın Tsilidis ve ark. (134) metabolik sendrom komponentlerinin sayısı ile kolorektal adenom riski artışı arasında bağlantı olmadığını göstermiştir. Çalışmamızda adenomatöz polip riski metabolik sendrom komponentlerinin toplam sayısı ile ilişkili bulunmuştur: Metabolik sendrom kriterlerinin tamamını karşılayan hastalar arasında adenomatöz kolon polipi görülme oranı %60 düzeyindedir. Metabolik sendrom kriterleri teker teker değerlendirildiğinde sadece glukoz düzeyi ve hipertansiyon kriterinin adenomatöz polip ile ilişkisini gösterebildik. Bazı çalışmalarda bel çevresinin tek başına adenomatöz polip sıklığını arttırdığı gösterilmiştir(135). Ne var ki biz bel çevresi ile adenomatöz polip varlığı arasında herhangi bir bağlantı bulamadık. Hastalarımızın büyük çoğunluğunun bel çevresinin normalin üzerinde olması aradaki değerlendirmeyi istatistiksel açıdan etkilemiş olabilir.

Hipertrigliserideminin tek başına kolon polip sıklığını etkileyen bir faktör olarak değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Tabuchi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipertrigliserideminin özellikle erkeklerde kolon polipleri için risk faktörü olduğu ancak kolon kanseri için benzer bulguların saptanmadığı görüldü(136). Çalışmamızda adenomatöz kolon polipli hastaların ortalama trigliserid düzeylerini anlamlı olarak yüksek tespit ettik. Bu bulgu adenomatöz kolon polipi saptanmış olan hastaların polip saptanmayan hastalara göre obez, yaşlı ve erkek cinsiyetli olmaları ile açıklanabilir. Bir metabolik sendrom kriteri olarak 150 mg/dL üstü ve altı olarak sınıflandığında bu anlamlılık ortadan kalkmaktadır. Trigliserid düzeyi ile adenomatöz kolon polipleri arasındaki ilişkinin öneminin geniş toplum çalışmalarında değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız.

Sonuç olarak insülin rezistansı varlığında adenomatöz polip görülme olasılığının artmış olduğunu tespit ettik. Adenomatöz polip görülmesi açısından en güçlü belirtecin yine de yaş olduğu ortaya çıkmaktadır. İnsülinin dokudaki temel etkilerinin IGF-1 ve insülin reseptörleri üzerinden olduğu gösterilmiştir. Patogenez üzerindeki çalışmaların özellikle serum IGF-1 düzeyleri ve dokudaki insülin reseptörleri üzerinde yoğunlaşması gereklidir.

Tarama kolonoskopileri ile kolorektal kanser prevansiyonu sağlanabilmekte, kolorektal kanser nedeni morbidite ve mortalite önlenmektedir. Ancak bu taramaların kolonoskopi ile yapılması pahalıdır ve bütün toplumu taramak için sağlık personeli sayısı yetersizdir. Eldeki imkanları rasyonel kullanmak için risk altındaki popülasyonu en doğru şekilde tespit etmek ve önceliği bu gruplara vermek gereklidir. Bu çalışmanın bir sonucu, insülin rezistansı saptanan hastaların tarama kolonoskopi programlarına, diğer risk faktörleri olmasa da öncelikli olarak alınması önerisi olabilir. Bu konuda çok merkezli, prospektif toplum çalışmalarına gereksinim vardır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Kolorektal adenomatöz polipler ile metabolik sendrom karakteristiklerinin ilişkisini değerlendirmek üzere adenomatöz kolon polipli hastalarda Homeostasis Model Assessment –Insulin Resistance (HOMA-IR) ile saptadığımız insülin rezistansını durumunu araştırdık. Çalışmaya 351 hasta alınmış ve 90 hastada adenomatöz polip tespit edilmiştir. Bu hastaların elde edilen verileri ile özetle;

1. Adenomatöz kolon polipleri olan hastaların yaş ortalaması daha yüksek saptanmıştır.
2. Erkek cinsiyette kolon polipleri görülme sıklığı daha fazla saptanmıştır.
3. Adenomatöz kolon polipi olan hastalarda sigara içme oranı, polipi olmayan hastalara kıyasla daha yüksek tespit edilmiştir.
4. Adenomatöz polip olan hastalarda metabolik sendrom, polip olmayanlarla kıyaslandığında daha sık gözlenmektedir. Ayrıca metabolik sendromda hastaların kriter sayısı arttıkça polip sıklığı da artmaktadır.
5. HOMA-IR ortalama değeri adenomatöz polipli hastalarda polip olmayan hastalarla kıyaslandığında daha yüksek tespit edilmiştir.
6. Kolon polipi saptanmayan hastalarda insülin rezistansı %17,1 oranında saptanırken; adenomatöz polipi olanlarda %35,6 olarak bulundu. İnsülin rezistansı olan hastalar arasında adenomatöz polipli hasta oranı %44,4 iken, insülin rezistansı saptanmayan hastalarda %23'tür.
7. Adenomatöz polipli hastaların vücut kitle indeksleri daha yüksektir.
8. Ortalama açlık kan şekeri düzeyi, adenomatöz polip olmayanlarda 92 iken adenomatöz polip olanlarda 106 saptanmıştır.
9. Adenomatöz polip tespit edilenlerde trigliserit düzeyi daha yüksektir.
10. Adenomatöz polipli hastaların ortalama açlık insülini düzeyleri polip saptanmayanlara göre yüksektir.

Sonuç olarak insülin rezistansı varlığında adenomatöz polip görülme olasılığının artmış olduğunu tespit ettik. Adenomatöz polip görülmesi açısından en güçlü belirtecin yine de yaş olduğu ortaya çıkmaktadır. İnsülinin dokudaki temel etkilerinin IGF-1 ve insülin reseptörleri üzerinden olduğu gösterilmiştir. Patogenez üzerindeki çalışmaların özellikle serum IGF-1 düzeyleri ve dokudaki insülin reseptörleri üzerinde yoğunlaşması gereklidir.

Tarama kolonoskopileri ile kolorektal kanser prevansiyonu sağlanabilmekte, kolorektal kanser nedeni morbidite ve mortalite önlenabilmektedir. Ancak bu taramaların kolonoskopi ile yapılması pahalıdır ve bütün toplumu taramak için sağlık personeli sayısı yetersizdir. Eldeki imkanları rasyonel kullanmak için risk altındaki populasyonu en doğru şekilde tespit etmek ve önceliği bu gruplara vermek gereklidir. Bu çalışmanın bir sonucu, insülin rezistansı saptanan hastaların tarama kolonoskopi programlarına, diğer risk faktörleri olmasa da öncelikli olarak alınması önerisi olabilir. Bu konuda çok merkezli, prospektif toplum çalışmalarına gereksinim vardır.

ÖZET

ADENOMATÖZ KOLON POLİPLERİ VE İNSÜLİN REZİSTANSI

Kolon polipleri, kolorektal kanser gelişimindeki öncül lezyonlar olarak kabul edilmektedir. Obezite, dislipidemi ve insülin rezistansı gibi metabolik sendrom karakteristiklerinin kolorektal kanser riskini arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiş olmasına karşın; kolorektal adenomatöz polipler için sınırlı ve çelişkili veriler mevcuttur. Biz, bu ilişkiyi değerlendirmek üzere adenomatöz kolon polipli hastalarda Homeostasis Model Assessment –Insulin Resistance (HOMA-IR) ile saptadığımız insülin rezistansını durumunu araştırdık.

Çalışmaya herhangi bir nedenle kolonoskopi işlemi uygulanan hastalar alındı. Toplam 351 hastanın metabolik sendrom kriterleri International Diabetes Foundation (IDF) 2005 kriterlerine göre değerlendirildi. Hastalardan açlık insülin, glukoz ve kolesterol paneli için kan alındı. HOMA-IR değeri $\geq 2,5$ ölçülen hastaların insülin rezistansı olduğu kabul edildi.

Toplamda alınan 351 hastanın 90'ında adenomatöz kolon polipi tespit edildi. Adenomatöz kolon polipli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde insülin rezistansı olduğu tespit edildi. Aynı şekilde ortalama HOMA-IR ve insülin düzeyi de yüksek tespit edildi. Adenomatöz kolon polipi olan hastalar, daha yaşlı, daha obez ve daha çok sigara içicisi idi.

Sonuç olarak insülin rezistansı varlığında adenomatöz polip görülme olasılığının artmış olduğunu tespit ettik. Adenomatöz polip görülmesi açısından en güçlü belirtecin yine de yaş olduğu ortaya çıkmıştır. Bu çalışmanın en önemli sonucu, insülin rezistansı saptanan hastaların tarama kolonoskopi programlarına, diğer risk faktörleri olmasa da öncelikli olarak alınması önerisi olabilir.

ABSTRACT

ADENOMATOUS COLON POLYPS AND INSULIN RESISTANCE

Colon polyps are considered as precursor lesions in the development of colorectal cancer. In many studies it has been shown that metabolic syndrome characteristics such as obesity, insulin resistance and dyslipidemia, increase the risk of colorectal cancer. But limited and conflicting data are available for colorectal adenomatous polyps. In this study, we were investigated the insulin resistance by Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance (HOMA- IR) in patients with adenomatous colon polyposis.

Patients undergoing colonoscopy for any reason were taken in this study. Total 351 patients were evaluated due to metabolic syndrome criteria of International Diabetes Foundation (IDF) 2005. Patient's blood samples were taken for fasting insulin, glucose, and cholesterol panel. If patient's measured HOMA-IR value $\geq 2,5$, it was considered to have insulin resistance.

In 90 of enrolled totally 351 patients were found adenomatous colon polyps. It has been found that the insulin resistance was in a statistically significant manner in patients with adenomatous colon polyps. Likewise average levels of HOMA- IR and insulin were determined as high, too. Patients with adenomatous colon polyps were older, more obese and smokers.

As a result, we detected that adenomatous polyps are increased in the presence of insulin resistance. It has emerged that the age is still the most powerful predictor of adenomatous polyps. The most important result of this study is the recommendation of "the patients with insulin resistance must have priority in the screening colonoscopy programs, although there isn't other risk factors".

KAYNAKLAR

1. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al, Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525–532
2. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al, Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329:1977–1981
3. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G, Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000; 343:162–168
4. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, et al. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1272
5. World Health Organisation Globocan 2012 statistics
6. TC Sağlık Bakanlığı, Sağlık istatistikleri yılı 2010. Bölüm 3: Morbidite. Cinsiyete göre en sık görülen 10 kanser türünün insidansı, Sağlık Bakanlığı yayın no:832. Ankara, 2011 28-29
7. Chiu HM, Lin JT, Shun CT et al, Association of metabolic syndrome with proximal and synchronous colorectal neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:221–229
8. Limburg PJ, Anderson KE, Johnson TW et al, Diabetes mellitus and subsite-specific colorectal cancer risks in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:133–137
9. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE, The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* 2000; 21:215–244
10. Prisco M, Romano G, Peruzzi F, Valentini B, Baserga R, Insulin and IGF-I receptors signaling in protection from apoptosis. *Horm Metab Res* 1999; 31:80–89
11. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E et al, Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:620–625
12. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87 – 91
13. Tran TT, Medline A, Bruce WR. Insulin promotion of colon tumors in rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:1013 – 5
14. Matthews, D.R., Hosker J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., Turner, R.C. Homeostasis model assesment: insulin resistance and beta-cell function from

- fasting plasma glucose and insulin concentrations in man *Diabetologia* 1985; 28: 412-419
15. Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, Rosamond WD, Folsom AR. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer* 2006; 107:28–36
 16. Murphy TK, Calle EE, Rodriguez C, Kahn HS, Thun MJ. Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol* 2000; 152:847–854
 17. Sleisenger and Fordtrans *Gastrointestinal and Liver Disease* 9th Edition Chapter 122 Colonic Polyps and polyposis Syndromes
 18. Ahlquist DA: Aggressive polyps in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: Targets for screening. *Gastroenterology* 1995; 108:1590-1592
 19. Liljegren A, Lindblom A, Rotstein S, et al: Prevalence and incidence of hyperplastic polyps and adenomas in familial colorectal cancer: correlation between the two types of colon polyps. *Gut* 2003; 52:1140-1147
 20. Rex DK, Lehman GA, Hawes RH, et al: Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk persons with negative fecal occult blood tests. *Gastroenterology* 1991; 100:64-67
 21. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 2005; 47:32
 22. Teague RH, Read AE: Polyposis in ulcerative colitis. *Gut* 1975; 16:792-795
 23. Berkowitz D, Bernstein LH: Colonic pseudopolyps in association with amebic colitis. *Gastroenterology* 1975; 68:786-789
 24. Odze RD, Goldblum JR. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009
 25. Zhang H, Cong JC, Chen CS, Qiao L, Liu EQ. Submucous colon lipoma: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2005;11:3167-3169
 26. Levy AD, Abbott RM, Rohrmann CR Jr, Frazier LL, Kende A. Gastrointestinal hemangiomas: imaging findings with pathologic correlation in pediatric and adult patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;17:1073-1081
 27. Rittershaus AC, Appelman HD. Benign gastrointestinal mesenchymal BUMPs. A brief review of some spindle cell polyps with published names. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:1311-1319
 28. Nugent KP, Talbot IC, Hodgson SV, et al: Solitary juvenile polyps: not a marker for subsequent malignancy. *Gastroenterology* 1993; 105:698-700
 29. Montgomery E. Colorectal polyps: sporadic and syndromic. *Int J Surg Pathol*. 2010;18(3):56-61
 30. Calva D, Howe JR: Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin North Am* 2008; 88:779-817
 31. Daniel ES, Ludwig SL, Lewin KJ, et al: The Cronkhite-Canada syndrome: an analysis of the pathologic features and therapy in 55 patients. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61:293-309

32. Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK, et al. Clinicopathologic features and treatment outcomes in Cronkhite-Canada syndrome: support for autoimmunity. *Dig Dis Sci* 2012; 57:496
33. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1315
34. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas: a distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:524–37
35. Kahi CJ, Li X, Eckert GJ, et al. High colonoscopic prevalence of proximal colon serrated polyps in average-risk men and women. *Gastrointest Endosc* 2012; 75:515–20
36. Khalid O, Radaideh S, Cummings OW, et al. Reinterpretation of histology of proximal colon polyps called hyperplastic in 2001. *World J Gastroenterol* 2009; 15:3767
37. Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology* 2010; 139:1497
38. Salama M, Ormonde D, Quach T, et al. Outcomes of endoscopic resection of large colorectal neoplasms: an Australian experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:84
39. Jass JR. Serrated route to colorectal cancer: back street or super highway? *J Pathol* 2001; 193:283
40. Hiraoka S, Kato J, Fujiki S, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 139:1503
41. Lieberman DA. Colon Polyp Surveillance: Clinical decision tool *Gastroenterology*. 2014 Jan; 146(1):305-6
42. Carlsson G, Petrelli NJ, Nava H, et al. The value of colonoscopic surveillance after curative resection for colorectal cancer or synchronous adenomatous polyps. *Arch Surg* 1987; 122:1261
43. Correa P: Epidemiology of polyps and cancer. In: Morson BC, ed. *The pathogenesis of colorectal cancer*, Philadelphia: WB Saunders; 1978:126
44. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al: Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002; 346:1781-1785,
45. Burt RW: Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000; 119:837-853
46. Pendergrass CJ, Edelstein DL, Hyland LM, et al. Occurrence of colorectal adenomas in younger adults: an epidemiologic necropsy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1011
47. Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool. *Gut* 1982; 23:835
48. Patel K, Hoffman NE. The anatomical distribution of colorectal polyps at colonoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33:222

49. Nguyen SP, Bent S, Chen YH, Terdiman JP. Gender as a risk factor for advanced neoplasia and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:676
50. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, et al: Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355:1863-1872
51. Lieberman DA, Prindville S, Weiss DG, Willet W; VA Cooperative Study Group. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA* 2003; 380:2959-2967
52. Ben Q, An W, Jiang Y, et al. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 142:762
53. Nam SY, Kim BC, Han KS, et al. Abdominal visceral adipose tissue predicts risk of colorectal adenoma in both sexes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:443
54. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA. Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2011; 104:882
55. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen S E, Corley D A, Tei Y, and Buffler P A, "Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer?" *The American Journal of Gastroenterology*. 2011;106: 1911–1921
56. Semple R.K, Savage D.B, Cochran E.K, Gorden P, and O’Rahilly S, "Genetic syndromes of severe insulin resistance," *Endocrine Reviews* 2011; 32: 498–514
57. Resnick H.E, Jones K, Ruotolo G et al., "Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: The Strong Heart Study," *Diabetes Care* 2003; 26:861–867
58. Cowey S and Hardy R.W, "The metabolic syndrome: a highrisk state for cancer?" *American Journal of Pathology* 2006; 169; 1505–1522
59. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo M T, Ventura V, Foti D, Chiefari E, and Brunetti A, *Insulin Resistance and Cancer Risk: An Overview of the Pathogenetic Mechanisms*, *Exp Diabetes Res* 2012; 2012:789174
60. Pollak M, "Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia," *Nature Reviews Cancer* 2008; 8: 915–928
61. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, and Vigneri R, "Diabetes and cancer," *Endocrine-Related Cancer*, 2009; 16:1103–1123
62. Giovannucci E, Harlan D.M, Archer M.C et al., "Diabetes and cancer: a consensus report," *Diabetes Care* 2010; 33:1674–1685
63. Mansoor S, Dolkar T, El-Fanek H., Polyps and polypoid lesions of colon, *Int J Surg Pathol*. 2013 Jun;21(3):215-23
64. Rex DK, Bond JH, Winawer S, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1296
65. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326:658

66. Konishi F, Morson BCJ: Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey. *J Clin Pathol* 1982; 35:830-841
67. Novelli MR, Williamson JA, Tomlinson IPM, et al: Polyclonal origin of colonic adenomas in an XO/XY patient with FAP. *Science* 1996; 272:1187-1190
68. Kozuka S, Nogaki M, Ozeki T, et al: Premalignancy of the mucosal polyp in the large intestine: II. Estimation of the periods required for malignant transformation of mucosal polyps. *Dis Colon Rectum* 1975; 18:494-500
69. Müller AD, Sonnenberg A: Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy: a case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* 1995; 123:904-910
70. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry Jr CP, et al: A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 326:653-657
71. Vogelstein B, Kinzler KW: Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004; 10:789-799
72. Sobin LH: The histopathology of bleeding from polyps and carcinomas of the large intestine. *Cancer* 1985; 55:577-581
73. Shnitka TK, Friedman MHW, Kidd EG, et al: Villous tumors of the rectum and colon characterized by severe fluid and electrolyte loss. *Surg Gynecol Obstet* 1961; 112:609
74. Shinya H, Wolff WI: Morphology, anatomic distribution, and cancer potential of colonic polyps. *Ann. Surg* 1979; 190:679-683
75. Bersentes K, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS. Lack of spontaneous regression of tubular adenomas in two years of follow-up. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1117
76. Butterly LF, Chase MP, Pohl H, Fiarman GS. Prevalence of clinically important histology in small adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:343
77. Lieberman D, Moravec M, Holub J, et al. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology* 2008; 135:1100
78. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 28:901
79. Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009; 136:832
80. Wayne JD. What is a gold standard for colon polyps. *Gastroenterology* 1997; 112:292
81. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1766

82. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112:24
83. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, et al. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355:2533
84. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:175
85. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366:687
86. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1603
87. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009; 150:1
88. Cottet V, Jooste V, Fournel I, et al. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut* 2012; 61:1180
89. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143:844
90. Von Karsa L, Segnan N, Patnick J. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis, *Endoscopy* 2013; 45(1): 51-9
91. Laiyemo AO, Murphy G, Sansbury LB, et al. Hyperplastic polyps and the risk of adenoma recurrence in the polyp prevention trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:192
92. Goodwin JS, Singh A, Reddy N, et al. Overuse of screening colonoscopy in the Medicare population. *Arch Int Med*.2011;171:1335–1343
93. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Utilization of surveillance colonoscopy in community practice. *Gastroenterology*.2010;138:73–81
94. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3053
95. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006; 131:1674
96. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352:1092
97. Din FV, Theodoratou E, Farrington SM, et al. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer. *Gut* 2010; 59:1670
98. George K., Alberti MM., Zimmet P, Shaw J., The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome, *The Lancet*, September 2005, 366; 9491: 1059-1062

99. Rex DK. Colonoscopy: a review of its yield for cancers and adenomas by indication. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:353
100. Slattery M.L, Kerber R.A. Family History of Cancer and Colon Cancer Risk: the Utah Population Database *J Natl Cancer Inst* (1994) 86 (21): 1618-1626
101. Kountouras J, Kouklakis G, Zavos C, et al. Apoptosis, inflammatory bowel disease and carcinogenesis: overview of international and Greek experiences. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 249–58
102. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T *PLoS One*. 2011; 6(6):e20456.
103. Howe GR, Benito E, Castelleto R, Cornée J, Estève J, Gallagher RP, Iscovich JM, Deng-ao J, Kaaks R, Kune GA. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst*. 1992 Dec 16; 84(24):1887-96.
104. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL, Review A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev*. 2010 Jan; 11(1):19-30.
105. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM, Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009 Feb 24; 100(4):611-6.
106. Jacobson JS, Neugut AI, Murray T, Garbowski GC, Forde KA, Treat MR, Wayne JD, Santos J, Ahsan H, Cigarette smoking and other behavioral risk factors for recurrence of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Causes Control*. 1994 May; 5(3):215-20.
107. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*. 2004 Apr 20; 140(8):603-13.
108. Durko L, Panas E.M. Lifestyle Modifications and Colorectal Cancer *Colorectal Cancer Rep* (2014) 10:45–54
109. Ashktorab H, Paydar M, Yazdi S, Namin HH, et al. BMI and the risk of colorectal adenoma in African-Americans. *Obesity*. 2014 Jan 13. doi: 10.1002/oby.20702
110. Schiel R, Muller UA, Braun A, Stein G, Kath R. Risk of malignancies in patients with insulin-treated diabetes mellitus: results of a population-based trial with 10-year follow-up (JEVIN). *Eur J Med Res* 2005;10:339 – 44
111. Suissa S Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *American Journal of Epidemiology* 2008; 167:492–499
112. Alvino CL, Ong SC, McNeil KA, Delaine C, Booker GW, Wallace JC & Forbes BE. Understanding the mechanism of insulin and insulin-like growth factor (IGF) receptor activation by IGF-II. *PLoS One* 2011; 6
113. Mu N, Zhu Y, Wang Y, Zhang H & Xue F Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2012;125: 751–757
114. Tan BX, Yao WX, Ge J, Peng XC, Du XB, Zhang R, Yao B, Xie K, Li LH, Dong Het al. Prognostic influence of metformin as first-line chemotherapy for advanced nonsmall cell lung cancer in patients with type 2 diabetes. *Cancer* 2011; 117: 5103–5111
115. Jee SH, Kim HJ, Lee J. Obesity, insulin resistance and cancer risk. *Yonsei Med J* 2005;46:449 – 55

116. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625 – 38
117. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001;131:3109 – 20
118. Frezza EE, Wachtel MS, Chiriva-Internati M. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut* 2006;55:285 – 91
119. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759—67
120. Algire C, Amrein L, Bazile M, David S, Zakikhani M & Pollak M. Diet and tumor LKB1 expression interact to determine sensitivity to anti-neoplastic effects of metformin in vivo. *Oncogene* 2011; 30: 1174–1182
121. Byers T & Sedjo RL 2011 Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2011; 13: 1063–1072
122. Seke Etet PF, Vecchio L & Nwabo Kamdje AH Interactions between bone marrow stromal microenvironment and B-chronic lymphocytic leukemia cells: any role for Notch, Wnt and Hh signaling pathways? *Cellular Signalling* 2012; 24: 1433–1443
123. Pollak M The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nature Reviews. Cancer* 2012; 12: 159–169
124. Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, et al. Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1147—54
125. Limburg PJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Vierkant RA, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and incident colorectal cancer in male smokers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1514—21
126. Saydah SH, Platz EA, Rifai N, et al. Association of markers of insulin and glucose control with subsequent colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:412—8,
127. Palmqvist R, Stattin P, Rinaldi S, et al. Plasma insulin, IGF binding proteins-1 and -2 and risk of colorectal cancer: a prospective study in northern Sweden. *Int J Cancer* 2003;107:89—93
128. Takeshi Sato, Hiroaki Takeda, Yu Sasaki & Sumio Kawata, Increased Homeostasis Model Assessment-Insulin resistance is a risk factor for colorectal adenoma in Japanese Males, *Tohoku J. Exp. Med.*, 2011, 223, 297-303)
129. Yamamoto, S., Nakagawa, T., Mathushita, Y., Kusano, S., Hayashi, T., Irokawa, M., Aoki, T., Korogi, Y., Mizoue, T. Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia. *Diabetes Care*. 2010; 33: 184-189
130. Eraslan E, Coşkun Y, Türkay C, Köktener A, Aydoğan T. IGF-I levels and visceral fat accumulation in colonic neoplasia. *Clinics and research in hepatology*. 2013 article in pres
131. Kim JH, Lim YJ, Kim YH, Sung IK, Shim SG, Oh SO, Park SS, Yang S, Son HJ, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC, Choi YH Is metabolic syndrome a risk factor for colorectal adenoma? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Aug; 16(8):1543-6

132. Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol* 2000;183:1—9,
133. Keku, T.O, Lund P.K, Galanko J., Simmons J.G, Woosley J.T & Sandler R.S. (2005) Insulin resistance, apoptosis and colorectal adenoma risk. *Cancer Epidem. Biomar.* 2005; 14: 2076-2081
134. Tsilidis, K.K, Brancati F.L, Pollak M.N, Clipp S.L, Hoffman-Bolton J. Helzlsouer, K. J.& Platz , E. A. Metabolic syndrome components and colorectal adenoma in the CLUE II cohort. *Cancer Cause Control*, 2010; 21: 1-10
135. Ashbeck, E.L., Jacobs, E.T., Martinez M.E., Gerner, E.W., Lance, P. &Thompson, P.A. Components of metabolic syndrome and metachronous colorectal neoplasia. *Cancer Epidem. Biomar.* 2009; 18; 1134-1143
136. Tabuchi M, Kitayama J, Nagama H. Hypertriglyceridemi a is positively correlated with the development of colorectal tubular adenoma in Japanese men. *World J Gastroenterol* 2006 28; 12(8):1261-1264