

代谢综合征与进展期结直肠腺瘤的相关性

石富文, 张雪群

浙江大学医学院附属第一医院消化内科, 浙江 杭州

收稿日期: 2022年4月12日; 录用日期: 2022年5月9日; 发布日期: 2022年5月16日

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见癌症,也是癌症死亡的第二大常见原因,其中约70%~90%由“传统腺瘤-癌”途径发展而来。进展期结直肠腺瘤(Advanced colorectal adenomas)被认为是具有高度恶性转化可能性的结直肠癌癌前病变。近年来大量研究证明了代谢综合征(metabolic syndrome, MS)与CRC的正相关性,然而代谢综合征及其组分与进展期结直肠腺瘤的关系研究仍较少,本文将对此进行综述。

关键词

代谢综合征, 代谢改变, 进展期腺瘤, 高危腺瘤

Associations between Metabolic Syndrome and Advanced Colorectal Adenoma

Fuwen Shi, Xuequn Zhang

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang

Received: Apr. 12th, 2022; accepted: May 9th, 2022; published: May 16th, 2022

Abstract

Colorectal cancer (colorectal cancer, CRC) is the third most common cancer worldwide and the second most common cause of cancer death. The traditional adenoma-carcinoma pathway leads to 70%~90% of colorectal cancers. Advanced colorectal adenomas are generally regarded as adenomas with a high tendency of malignant transformation. Recent years, numerous studies have confirmed a positive association between metabolic syndrome and CRC. However, there are still few studies investigated the associations between metabolic syndrome and its components and advanced colorectal adenoma. This article will review this issue.

Keywords

Metabolic Syndrome, Metabolic Changes, Advanced Adenomas, High-Risk Adenomas

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

进展期结直肠腺瘤(Advanced colorectal adenomas)被认为是具有高度恶性转化可能性的结直肠癌癌前病变, 既往的一些研究中通常将其与高危结直肠腺瘤(high-risk colorectal adenomas)当作同义词使用[1]。代谢综合征是多种代谢危险因素异常集合, 其中包括中心性肥胖、高血压、血脂异常、糖耐量降低、高甘油三酯(TG)水平和低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平, 这些都是众所周知的心血管疾病的高危风险因素[2]。2010年, 我国18岁以上的成年人代谢综合征的患病率已经到达了33.9% [3]。

在中国正常人群中, 进展期结直肠腺瘤的患病率大约在3.1%~3.5%左右[4] [5], 如何早期识别高危腺瘤的危险因素并积极对高危患者进行更积极结肠镜检查具有重要的意义。近年来, 越来越多的研究发现, 代谢综合征与结直肠癌的正相关性[6] [7]。然而代谢综合征及其组分与进展期结直肠腺瘤相关性的研究仍然较少。

2. 代谢综合征与进展期结直肠腺瘤

基于目前的研究, 似乎代谢综合征与进展期腺瘤的关系相对明确。Tal 等人发现, 代谢综合征的病人进展期结直肠腺瘤的患病率更高(14% vs 5%, $P = 0.0099$) [8]。这一结论在 Rampal 等人的研究中得到进一步的支持, 该研究提示在调整混杂因素后, 代谢综合征增加了42%左右的进展期结直肠腺瘤患病率(aPR 1.42, 95%CI 1.14~1.78, $P = 0.002$) [9]。于此同时 Kim 等人的研究中显示, 代谢综合征增加了约99%的结直肠进展期腺瘤风险(OR 1.99, 95%CI 1.41~3.46) [10]。并且这一结论也得到了另一研究的支持[11]。然而, 在一项对于50岁以上人群的相关研究中, Lee 等人发现: 尽管在单因素回归分析中显示了代谢综合征与结直肠进展期腺瘤风险的相关性(OR 1.57, 95%CI 1.07~2.30), 但该相关性在多因素分析中消失(OR 0.88, 95%CI 0.53~1.46) [12]。

同时, 值得注意的是, 在对初次结肠镜检查为阴性的受试者进行后续监测的过程中, Chiu 等人分析中显示, 代谢综合征也可显著增加该人群新发进展期腺瘤的风险(HR 2.07, 95%CI 1.13~3.81, $P = 0.02$), 并将近端进展期肿瘤的风险增加了2倍以上(HR 2.79, 95%CI 1.31~5.93) [13]。而在初次结肠镜检查为阳性(有息肉)并摘除后的患者中, 后续随访发现代谢综合征仍然可对复发为结直肠进展期腺瘤做出积极贡献(HR 2.81, 95%CI 1.86~4.25) [14]。

目前看来, 大多数研究认为代谢综合征与结直肠进展期腺瘤的发生风险呈正相关。然而, 由于使用的结直肠进展期腺瘤以及代谢综合征定义在各研究中存在一定的差异, 未来或许需要对既往的研究进行更新或进行更多新的对照研究以验证这一结论。同时, 我们看到, 在中国人群中, 满足代谢综合征诊断标准中1条或2条的人群分别为25.2%和24.7%, 虽然低于标准化患病率(31.1%) [15], 但仍然是一个很高的比例, 对于这一部分人群, 我们该如何提出针对进展期结直肠腺瘤的指导性建议仍然值得进一步探讨。因此了解目前代谢综合征的各组成部分与进展期结直肠腺瘤的关系, 同样具有意义。

目前, 针对亚洲人群较好的代谢综合征的诊断标准为 2009 年由日本学者提出的修订版本 NCEP-ATPIII 标准[16], 该标准要求以下五点中满足 3 点或以上可诊断为代谢综合征: 1) 中心性肥胖(根据亚洲人群标准, 男性腰围 ≥ 90 cm, 女性腰围 ≥ 80 cm); 2) 血清甘油三酯升高(high-TG) ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL); 3) 低高密度脂蛋白胆固醇(low-HDL-C) < 1.0 mmol/L (40 mg/dL), 女性 < 1.3 mmol/L (50 mg/dL); 4) 血压升高, 如收缩压 ≥ 130 mmHg 或舒张压 ≥ 85 mmHg 或服用降压药。5) 空腹血糖升高 ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL)或服用降糖药物。其中主要包括了肥胖、脂代谢异常、糖代谢异常及高血压几个核心构成要素。

3. 肥胖与进展期结直肠腺瘤

既往认为, 肥胖引起的慢性炎症状态(Chronic inflammation)、胰岛素抵抗 (Insulin resistance)、脂肪素 (Adipokine)谱系的失调可能通过改变炎症介质(如 IL-6、TNF- α)、循环胰岛素、胰岛素样生长因子 1 (Insulin like growth factor1, IGF-1)、瘦素(Leptin)、脂联素(Adiponectin)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)等因素影响细胞凋亡、细胞增殖、血管生成等过程, 从而在结直肠腺瘤、腺癌的发生和发展中起推动作用[17] [18]。

目前肥胖为大多数的代谢综合征诊断标准中的一环。尽管目前关于肥胖的定义存在差异, BMI、腰围是目前各个代谢综合征诊断标准中常用的两个指标[19]。其中 BMI 在临床中应用更广, 它可以粗略的反应肥胖的程度。近来关于 BMI 与进展期结直肠腺瘤的关系仍存在争议。在 Chung 等人的研究中, 与 BMI < 23 的人群相比, BMI 越高, 进展期腺瘤的患病风险越高(OR 2.9, 95%CI 1.2~6.5; BMI ≥ 25 OR 10.8, 95%CI 4.6~25.3) [20]。同样, Dore 等人的研究发现, 超重/肥胖(BMI ≥ 25 /BMI ≥ 30 kg/m²)与进展期结直肠腺瘤风险呈显著正相关(BMI ≥ 25 OR 1.298, 95%CI 1.092~1.697; BMI ≥ 30 OR 10.8, 95%CI 4.6~25.3) [21]。然而, 在 Waldmann 等人的研究中发现, 在单因素回归分析时, 不论男性或女, 较高 BMI 与较高的进展期腺瘤患病风险显著相关(男性 OR 1.06, 95%CI 0.80~1.42; 女性 OR 2.08, 95%CI 1.52~2.83), 然而多因素回归分析中, 该相关性消失[22]。同样, 在多个研究中, 也并未发现进展期结直肠腺瘤的患病风险与 BMI 具有独立相关性[12] [23] [24]。目前, 似乎仅有少量的研究显示了 BMI 与结直肠进展期腺瘤的负相关性。在 Nakai 等人的研究中提示, 女性、低 BMI (< 25 kg/m²)与结直肠进展期腺瘤的患病风险存在负相关(OR 0.34, 95%CI 0.11~1.02, P = 0.05), 但是在男性中并未观察到这一现象[25]。

鉴于此类不一致的结论, 目前已有大量的研究表明, 相比于 BMI, 中心性肥胖和胰岛素抵抗之间的联系更强, 因此, 在许多代谢综合征的诊断标准中, 大多将腰围作为诊断代谢综合征的要素之一, 尽管由于适用人群的不同, 高腰围的诊断标准可能有所差异。目前, 腰围与结直肠进展期腺瘤相关性的研究也同样较少。在 Kim 等人 2012 年的研究中发现, 高腰围(男性 ≥ 90 cm, 女性 ≥ 85 cm)与进展期结直肠腺瘤风险显著相关(OR 1.40, 95% CI 1.03~1.91) [11]。然而, 在 Lee 等人的研究中, 尽管高腰围独立增加了约 50%的结直肠腺瘤患病风险, 但是不论是单因素或多因素分析, 高腰围均不是进展期结直肠腺瘤的危险因素[12], 这一结论也得到了 Tal 等人的支持[8]。而在对结直肠息肉摘除后患者将近 5 年的中位随访时间内, 有研究发现, 高腰围(≥ 90 cm)增加了约 1.2 倍(OR 2.16, 95%CI 1.31~3.54)复发为进展期腺瘤的风险 [14]。未来, 或许需要更多相关的研究以明确中心性肥胖、腰围与进展期结直肠腺瘤的关系。

4. 糖代谢与进展期结直肠腺瘤

目前胰岛素抵抗被认为是代谢综合征的中心性环节。当胰岛素抵抗存在的情况下, 胰岛素分泌将代偿性增加, 这种高胰岛素血症可能会导致游离胰岛素样生长因子-1 水平(Insulin like growth factor 1, IGF-1)的增加。这是一种抗凋亡和促进有丝分裂的因子, 可以减少细胞凋亡, 促进细胞生长。IGF-1R 的激活还

可以调节细胞的增殖、存活和血管生成, 从而可能导致结肠癌的发生。同时血清胰岛素水平的增加, 似乎也能直接影响细胞增殖和凋亡的过程。从而导致腺瘤或结直肠腺瘤的发生[26]。但是显然, 临床中大规模测量胰岛素抵抗或循环胰岛素水平是比较困难的, 且不利于推广。因此寻找常见的, 且可以反映胰岛素抵抗的替代性指标, 就显得重要起来。空腹血糖是临床中常见的可衡量胰岛素抵抗情况的指标之一, 目前大多数的代谢综合征相关诊断标准中均包含空腹血糖水平。

尽管有较多研究探讨了血糖与结直肠癌与结直肠腺瘤的关系, 目前直接讨论空腹血糖与进展期结直肠腺瘤相关性的研究相对较少, 且大多提示无明确相关性。在 Rampal 等人的研究中, 除在单因素分析中发现了进展期腺瘤与空腹血糖的正相关性外(Q4 vs Q1, PR1.72, 95%CI 1.32~2.25), 多因素调整后并未发现进展期结直肠腺瘤和空腹血糖的相关性(Q4 vs Q1, PR 1.25, 95%CI 0.93~1.68) [25], 这一结论也得到其他两项研究的支持[8] [11]。事实上, 在讨论一般腺瘤与空腹血糖关系时, 似乎也得到了类似的结果。在 2015 年 Yoon 等人对空腹血糖与结直肠腺瘤的荟萃分析过程中[27], 虽然其提示空腹血糖与结直肠腺瘤的正相关性(合并后 OR 1.18, 95%CI 1.08~1.29), 但其纳入的 11 篇相关文献中, 仅有 2 篇显示出了显著的正相关性。这似乎暗示着空腹血糖或许并不能很好的反应胰岛素抵抗的状态, 与之相对的, 循环胰岛素水平、C 肽水平、以及 HOMA-IR 或许是相对更优的选择[27]。然而, 如上述所讲, 这些可能直接反应胰岛素抵抗的指标, 临床并不易得, 因此在实际临床意义以及便利性上的权衡, 仍然是一个需要考量的因素。

5. 脂代谢异常与进展期结直肠腺瘤

目前关于在代谢综合征的常见诊断标准中, 脂代谢异常主要包含了高甘油三酯水平以及低高密度脂蛋白水平[28]。脂类作为内源性介质, 参与细胞信号转导、细胞凋亡、细胞增殖和膜转运等多种生理功能[29]。脂类稳态调节异常已成为多种肿瘤的重要标志, 除大肠癌之外, 进展期结直肠腺瘤患者脂代谢紊乱也已得到一些研究的证实。进展期结直肠腺瘤患者的粪便代谢组学研究发现, 与对照组相比, 进展期结直肠腺瘤患者的一些生物活性脂类(包括多不饱和脂肪酸、二十二酸、甘油三酯、甘油磷脂、甾脂和鞘磷脂)水平显著改变[30] [31]。然而, 血清学的脂质代谢情况与进展期结直肠腺瘤的相关性, 仍然存在争议。

在 Coppola 等人的研究中显示, 第四分位数与第一分位数相比, 甘油三酯显著地增加了约 170% 的进展期腺瘤患病率。然而在该研究中似乎并未发现明显的剂量反应关系。当第二分位数、第三分位数与和第一分位数相比时, 甘油三酯对进展期腺瘤的贡献更大(Q2 vs Q1 OR 3.7, 95%CI 1.44~9.52; Q3 vs Q1 OR 3.99, 95%CI 1.49~10.66) [32]。在 Kim 等人的研究中, 也同样发现高甘油三酯血症与结直肠腺瘤呈正相关, 其增加了约 47% (OR 1.47, 95%CI 1.06~2.04) 的结直肠腺瘤患病风险[11]。然而, 在 Lee 人的研究中, 单因素分析时, 高甘油三酯血症被发现与结直肠进展期腺瘤风险的相关性(OR 1.76, 95%CI 1.32~2.33), 但是多因素分析中, 相关性消失[12]。同样, 也有较多地研究认为高甘油三酯水平与结直肠进展期腺瘤无明显相关性[8] [25]。

高密度脂蛋白胆固醇被认为是心血管疾病中的保护因素, 因此降低的高密度脂蛋白胆固醇也被认为是代谢综合征的一个表现。在 Coppola 等人的研究中发现, 血浆高密度脂蛋白水平与进展期结直肠腺瘤形成的风险呈负相关(Q4 vs Q1, OR 0.22, 95%CI 0.09~0.54) [32]。然而在 Yang 等人的研究中, 该相关性仅在单因素回归分析中被发现(OR 0.52, 95%CI 0.40~0.68)。多变量调整后, 这种关联被逆转, 导致高密度脂蛋白胆固醇与进展期腺瘤之间的相关性消失(OR 0.84, 95%CI 0.60~1.18) [33]。与此同时, 也有多个研究明确了 HDL-C 与进展期结直肠腺瘤不存在相关性[8] [11]。

尽管目前有研究显示, 高密度脂蛋白胆固醇是结直肠癌的保护性因素。但其的具体机制仍不明确, 在关于机制的讨论中发现, 高密度脂蛋白胆固醇浓度的降低与促进炎症的细胞因子如白介素 6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 受体循环浓度升高有关, 而抗炎细胞因子如 IL-10 浓度升高与高密度脂蛋白胆固醇

浓度升高有关[34]。这些促炎细胞因子可刺激细胞生长和细胞增殖并抑制细胞凋亡[35], 而抗炎细胞因子抑制这些促炎细胞因子的产生及[36]。这些观察表明, 高密度脂蛋白可能通过炎症途径调节结肠癌的发生。另一种被提出的途径是通过调节氧化应激, 因为高密度脂蛋白具有抗氧化活性, 并被认为提供了对低密度脂蛋白-胆固醇氧化的保护[37] [38]。低浓度的高密度脂蛋白会导致更多的低密度脂蛋白-胆固醇被氧化, 这已被描述为细胞内氧化应激增加的原因[39], 这一过程也可能参与了肿瘤的发生发展。

6. 高血压与进展期结直肠腺瘤

既往的研究认为高血压与腺瘤、腺癌相关性已经相对明确。如 Xuan 等人的 meta 中, 提示高血压与结直肠癌的风险呈正相关, 其合并 RR 值为 1.15 (95%CI: 1.08, 1.23)。其中男性高血压患者发生结直肠癌的风险增加 13% (95%CI: 1.06, 1.20), 然而这一关联性却未在女性人群中发现[40]。而在 Wu 等人的 meta 分析显示, 高血压总体上增加了约 11% 的结直肠腺瘤患病率(OR 1.11, 95% CI 1.02~1.20) [41]。然而可以看到的是, 该 meta 纳入的 10 篇研究中, 只有其中 2 篇提示了明确的正关联[11] [42]。

目前直接探讨高血压与结直肠进展期腺瘤存在直接相关性的研究较少。2021 年, Park 等人在探讨心率和结直肠进展期腺瘤相关性的研究中发现, 尽管在单因素回归分析中高血压似乎可显著增加进展期腺瘤的风险(OR 1.213, 95%CI 1.026~1.434), 但该相关性在调整混杂因素后消失(OR 1.116, 95%CI 0.932~1.338) [43]。类似的, 当使用收缩压 ≥ 130 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 85 mmHg 作为截点值时(代谢综合征诊断中所使用的截点值), Kim 等人并未发现高血压与进展期腺瘤间的明确关联(OR 1.15, 95%CI 0.84~1.57) [11], 且这一结论得到了另一研究的支持[8]。

上述结果似乎与既往的机制认识不一致。既往有研究认为, 高血压对结直肠恶性肿瘤发生、发展的促进作用, 主要集中在肾素-血管紧张素-醛固酮(RAS)系统上。血管紧张素(Angiotensin, Ang)可以通过作用于某些特定血管紧张素受体(angiotensin receptors, AT)起到促进血管生成、细胞增殖、炎症和纤维化等作用从而参与癌症的发生发展[44]。在动物试验中, 与正常血压大鼠相比, 高血压大鼠结肠癌前病变和异常隐窝灶(ACF)的发展明显加快。高血压大鼠结肠黏膜氧化应激诱导, 炎症加重。与未治疗组相比, 血管紧张素转换酶抑制剂的应用显著减少了 ACF 的总数和大小, 表明它可能通过抑制肾素-血管紧张素系统激活、减轻炎症和氧化应激来防止 ACF 的发展[45]。与此同时, 也有研究显示, 胰岛素抵抗与高血压的明确相关性。而高胰岛素血症可剂量依赖性地促进结直肠上皮细胞的增殖, 同时胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)可刺激结直肠癌细胞有丝分裂并抑制其凋亡从而促进肿瘤的发生[46]。未来, 需要更多研究进一步探讨高血压与结直肠进展期腺瘤的相关性问题, 并进一步探讨其具体机制。

7. 展望

综上, 我们发现, 除代谢综合征外, 其他各代谢综合征组成部分当中, 均未发现非常确切且统一的结论。这似乎与既往较多研究是一致的[11] [42] [47], 在既往的研究中发现, 随着代谢综合征组成与结直肠腺瘤的患病风险似乎存在剂量依赖关系, 满足条件的组成部分越多, 其患病风险越高。其似乎暗示了在某种程度上代谢综合征中的各因素存在协同的可能性, 也因此强调了同时控制这些因素的重要性。

1988 年, Reaven 提出: 胰岛素抵抗可能是一系列异常的中心组成部分, 这些异常包括高胰岛素血症、血糖异常、高甘油三酯、低 HDL 胆固醇和高血压。而这一中心环节不仅会增加 2 型糖尿病的风险, 而且会成为心血管结局的复杂危险因素, 即使在没有 2 型糖尿病的情况下也是如此[48]。当时他将这一系列异常命名为 X 综合征, 并在随后称为过胰岛素抵抗综合征, 并逐渐改称为我们目前熟知的代谢综合征[48] [49] [50]。而其当初提出这一状态的根本目的, 主要是为了更早地识别心血管疾病和 2 型糖尿病高危人群以强调健康的生活方式在降低风险方面的重要性。

但需要强调的是, 在代谢综合征的诊断标准制定时, 各个切点值的确定, 均是以能否更早地识别心血管疾病和 2 型糖尿病高危人群作为目标的。因此, 相比于传统结肠直肠癌以及进展期结肠腺瘤的危险因素, 在此类标准下所诊断的代谢综合征, 可能并不一定适合于这两种病变及其他疾病高危人群的识别, 或者说不是最好的预测方式。未来, 随着代谢综合征与各个疾病相关性的讨论不断增加, 或许会出现适合于更广泛的疾病风险分层的诊断标准。

同时我们需要注意的是, 代谢综合征之所以被命名为综合征, 实际上仅代表了某种风险或病理改变的集合体, 而不是某个特定的疾病实体。其定义仍未统一, 病理生理机制仍然不清楚, 因此代谢综合征是否可以单独治疗也仍不明了。而目前的治疗主要集中在代谢综合征的各个组成部分上, 其总体目标是降低或预防代谢综合征可能导致的一些疾病风险如腺瘤、癌症、心血管疾病、2 型糖尿病等。这也意味着, 最好的治疗建议, 似乎是出现任何代谢综合征相关的异常时, 首先进行积极的生活方式的干预[28]。

参考文献

- [1] Gupta, S., Lieberman, D., Anderson, J.C., *et al.* (2020) Recommendations for Follow-Up after Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *The American Journal of Gastroenterology*, **115**, 415-434. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000544>
- [2] Alberti, K.G., Zimmet, P. and Shaw, J. (2006) Metabolic Syndrome—A New World-Wide Definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*, **23**, 469-480. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
- [3] Lu, J., Wang, L., Li, M., *et al.* (2017) Metabolic Syndrome among Adults in China: The 2010 China Noncommunicable Disease Surveillance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **102**, 507-515.
- [4] Hong, W., Dong, L., Stock, S., *et al.* (2018) Prevalence and Characteristics of Colonic Adenoma in Mainland China. *Cancer Management and Research*, **10**, 2743-2755. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S166186>
- [5] Chen, H.D., Li, N., Ren, J.S., *et al.* (2019) Participation and Yield of a Population-Based Colorectal Cancer Screening Programme in China. *Gut*, **68**, 1450-1457. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317124>
- [6] Esposito, K., Chiodini, P., Colao, A., Lenzi, A. and Giugliano, D. (2012) Metabolic Syndrome and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Care*, **35**, 2402-2411. <https://doi.org/10.2337/dc12-0336>
- [7] Chen, H.Y., Zheng, X.B., Zong, X.Y., *et al.* (2021) Metabolic Syndrome, Metabolic Comorbid Conditions and Risk of Early-Onset Colorectal Cancer. *Gut*, **70**, 1147-1154. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321661>
- [8] Tal, S., Melzer, E., Chsherbakov, T. and Malnick, S. (2014) Metabolic Syndrome Is Associated with Increased Prevalence of Advanced Colorectal Polyps. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, **18**, 22-25. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0360-9>
- [9] Rampal, S., Yang, M.H., Sung, J., *et al.* (2014) Association between Markers of Glucose Metabolism and Risk of Colorectal Adenoma. *Gastroenterology*, **147**, 78-87.E3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.006>
- [10] Kim, J.H., Lim, Y.J., Kim, Y.H., *et al.* (2007) Is Metabolic Syndrome a Risk Factor for Colorectal Adenoma? *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **16**, 1543-1546. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0199>
- [11] Kim, B.C., Shin, A., Hong, C.W., *et al.* (2012) Association of Colorectal Adenoma with Components of Metabolic Syndrome. *Cancer Causes & Control*, **23**, 727-735. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-9942-9>
- [12] Lee, S.E., Jo, H.B., Kwack, W.G., *et al.* (2016) Characteristics of and Risk Factors for Colorectal Neoplasms in Young Adults in a Screening Population. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 2981-2992. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i10.2981>
- [13] Chiu, H.M., Lee, Y.C., Tu, C.H., *et al.* (2015) Effects of Metabolic Syndrome and Findings from Baseline Colonoscopies on Occurrence of Colorectal Neoplasms. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **13**, 1134-1142.E8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.10.022>
- [14] Kim, M.C., Jung, S.W., Kim, C.S., *et al.* (2012) Metabolic Syndrome Is Associated with Increased Risk of Recurrent Colorectal Adenomas in Korean Men. *International Journal of Obesity*, **36**, 1007-1011. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.177>
- [15] Yao, F., *et al.* (2021) Prevalence and Influencing Factors of Metabolic Syndrome among Adults in China from 2015 to 2017. *Nutrients*, **13**, No. 12.
- [16] Alberti, K.G., Eckel, R.H., Grundy, S.M., *et al.* (2009) Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and

- Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, **120**, 1640-1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
- [17] Bardou, M., Barkun, A.N. and Martel, M. (2013) Obesity and Colorectal Cancer. *Gut*, **62**, 933-947. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304701>
- [18] Olefsky, J.M. and Glass, C.K. (2010) Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance. *Annual Review of Physiology*, **72**, 219-246. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135846>
- [19] Zafar, U., Khaliq, S., Ahmad, H.U., *et al.* (2018) Metabolic Syndrome: An Update on Diagnostic Criteria, Pathogenesis, and Genetic Links. *Hormones*, **17**, 299-313. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0051-3>
- [20] Chung, Y.W., Han, D.S., Park, Y.K., *et al.* (2006) Association of Obesity, Serum Glucose and Lipids with the Risk of Advanced Colorectal Adenoma and Cancer: A Case-Control Study in Korea. *Digestive and Liver Disease*, **38**, 668-672. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2006.05.014>
- [21] Dore, M.P., Longo, N.P., Manca, A. and Pes, G.M. (2020) The Impact of Body Weight on Dysplasia of Colonic Adenomas: A Case-Control Study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **55**, 460-465. <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1746393>
- [22] Waldmann, E., Heinze, G., Ferlitsch, A., *et al.* (2016) Risk Factors Cannot Explain the Higher Prevalence Rates of Precancerous Colorectal Lesions in Men. *British Journal of Cancer*, **115**, 1421-1429. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.324>
- [23] Jung, Y.S., Park, J.H., Park, D.I., *et al.* (2016) Weight Change and Obesity Are Associated with a Risk of Adenoma Recurrence. *Digestive Diseases and Sciences*, **61**, 2694-2703. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4194-2>
- [24] Stegeman, I., de Wijkerslooth, T.R., Stoop, E.M., *et al.* (2013) Colorectal Cancer Risk Factors in the Detection of Advanced Adenoma and Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiology*, **37**, 278-283. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.02.004>
- [25] Nakai, K., Watari, J., Tozawa, K., *et al.* (2018) Sex Differences in Associations among Metabolic Syndrome, Obesity, Related Biomarkers, and Colorectal Adenomatous Polyp Risk in a Japanese Population. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **63**, 154-163.
- [26] Kasprzak, A. (2021) Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) Signaling in Glucose Metabolism in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 6434. <https://doi.org/10.3390/ijms22126434>
- [27] Yoon, Y.S., Keum, N., Zhang, X., *et al.* (2015) Hyperinsulinemia, Insulin Resistance and Colorectal Adenomas: A Meta-Analysis. *Metabolism*, **64**, 1324-1333. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.06.013>
- [28] Cornier, M.A., Dabelea, D., Hernandez, T.L., *et al.* (2008) The Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*, **29**, 777-822. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0024>
- [29] Grunt, T.W. (2018) Interacting Cancer Machineries: Cell Signaling, Lipid Metabolism, and Epigenetics. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **29**, 86-98. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.11.003>
- [30] Kim, M., Vogtmann, E., Ahlquist, D.A., *et al.* (2020) Fecal Metabolomic Signatures in Colorectal Adenoma Patients Are Associated with Gut Microbiota and Early Events of Colorectal Cancer Pathogenesis. *mBio*, **11**, e03186-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.03186-19>
- [31] Cubiella, J., Clos-Garcia, M., Alonso, C., *et al.* (2018) Targeted UPLC-MS Metabolic Analysis of Human Faeces Reveals Novel Low-Invasive Candidate Markers for Colorectal Cancer. *Cancers*, **10**, Article No. 300. <https://doi.org/10.3390/cancers10090300>
- [32] Coppola, J.A., Shrubsole, M.J., Cai, Q., *et al.* (2015) Plasma Lipid Levels and Colorectal Adenoma Risk. *Cancer Causes & Control*, **26**, 635-643. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0555-y>
- [33] Yang, M.H., Rampal, S., Sung, J., *et al.* (2013) The Association of Serum Lipids with Colorectal Adenomas. *American Journal of Gastroenterology*, **108**, 833-841. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.64>
- [34] Esteve, E., Ricart, W. and Fernández-Real, J.M. (2005) Dyslipidemia and Inflammation: An Evolutionary Conserved Mechanism. *Clinical Nutrition*, **24**, 16-31. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.08.004>
- [35] Kim, S., Keku, T.O., Martin, C., *et al.* (2008) Circulating Levels of Inflammatory Cytokines and Risk of Colorectal Adenomas. *Cancer Research*, **68**, 323-328. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2924>
- [36] van Exel, E., Gussekloo, J., de Craen, A.J.M., *et al.* (2002) Low Production Capacity of Interleukin-10 Associates with the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: The Leiden 85-Plus Study. *Diabetes*, **51**, 1088-1092. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.4.1088>
- [37] Avramoglu, R.K., Basciano, H. and Adeli, K. (2006) Lipid and Lipoprotein Dysregulation in Insulin Resistant States. *Clinica Chimica Acta*, **368**, 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.12.026>
- [38] Kontush, A., de Faria, E.C., Chantepie, S. and Chapman, J. (2005) A Normotriglyceridemic, Low HDL-Cholesterol

- Phenotype Is Characterised by Elevated Oxidative Stress and HDL Particles with Attenuated Antioxidative Activity. *Atherosclerosis*, **182**, 277-285. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.001>
- [39] Napoli, C., de Nigris, F. and Palinski, W. (2001) Multiple Role of Reactive Oxygen Species in the Arterial Wall. *Journal of Cellular Biochemistry*, **82**, 674-682. <https://doi.org/10.1002/jcb.1198>
- [40] Esposito, K., Chiodini, P., Capuano, A., *et al.* (2013) Colorectal Cancer Association with Metabolic Syndrome and Its Components: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Endocrine*, **44**, 634-647. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9939-5>
- [41] Wu, H., Zhang, J. and Zhou, B. (2021) Metabolic Syndrome and Colorectal Adenoma Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **45**, Article ID: 101749. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101749>
- [42] Fliss-Isakov, N., Zelber-Sagi, S., Webb, M., *et al.* (2017) Distinct Metabolic Profiles are Associated with Colorectal Adenomas and Serrated Polyps. *Obesity*, **25**, S72-S80. <https://doi.org/10.1002/oby.22001>
- [43] Park, J., Han, J.S., Jo, H.J., *et al.* (2021) Resting Heart Rate Is Associated with Colorectal Advanced Adenoma. *PLoS ONE*, **16**, e0254505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254505>
- [44] Ager, E.I., Neo, J. and Christophi, C. (2008) The Renin-Angiotensin System and Malignancy. *Carcinogenesis*, **29**, 1675-1684. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn171>
- [45] Kochi, T., Shimizu, M., Ohno, T., *et al.* (2013) Enhanced Development of Azoxymethane-Induced Colonic Preneoplastic Lesions in Hypertensive Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**, 14700-14711. <https://doi.org/10.3390/ijms140714700>
- [46] Sandhu, M.S., Dunger, D.B. and Giovannucci, E.L. (2002) Insulin, Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I), IGF Binding Proteins, Their Biologic Interactions, and Colorectal Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **94**, 972-980. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.13.972>
- [47] Liu, C.S., Hsu, H.S., Li, C.I., *et al.* (2010) Central Obesity and Atherogenic Dyslipidemia in Metabolic Syndrome Are Associated with Increased Risk for Colorectal Adenoma in a Chinese Population. *BMC Gastroenterology*, **10**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-51>
- [48] Reaven, G.M. (1988) Banting Lecture 1988. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*, **37**, 1595-1607. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
- [49] DeFronzo, R.A. and Ferrannini, E. (1991) Insulin Resistance. A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*, **14**, 173-194. <https://doi.org/10.2337/diacare.14.3.173>
- [50] Haffner, S.M., Valdez, R.A., Hazuda, H.P., *et al.* (1992) Prospective Analysis of the Insulin-Resistance Syndrome (Syndrome X). *Diabetes*, **41**, 715-722. <https://doi.org/10.2337/diab.41.6.715>