
ОБЗОРЫ

УДК:616-006.6-008.9

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЕГО КОМПОНЕНТЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАКА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Ю.П. Никитин, Т.Г. Опенко, Г.И. Симонова

*НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск
630089, г. Новосибирск, ул. Богаткова, 175/1, e-mail: nsk217@rambler.ru*

Метаболический синдром и его отдельные компоненты являются основными предпосылками к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, однако современные исследования показывают, что он также вносит измеримый вклад и в заболеваемость злокачественными новообразованиями. Если метаболический синдром является модифицируемым фактором риска рака, то возникает дополнительная мотивация для его коррекции, в результате может уменьшиться заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: метаболический синдром, злокачественные новообразования.

METABOLIC SYNDROME AND ITS COMPONENTS AS POSSIBLE MODIFIED RISK FACTORS (LITERATURE REVIEW)

Yu.P. Nikitin, T.G. Openko, G.I. Simonova

*Research Institute of Therapy, SB RAMS, Novosibirsk
175/1, Bogatkova Street, 630089-Novosibirsk, Russia, e-mail: nsk217@rambler.ru*

The metabolic syndrome and its individual components have increased risk for developing cardiovascular disease, however, the recent studies show that it also contributes significantly to cancer development. If the metabolic syndrome is a modified risk factor, an additional motivation for its correction takes place resulting in decreased cardiovascular disease and cancer incidence rates.

Key words: metabolic syndrome, cancer.

Метаболический синдром (МС) сопровождается увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией. Критерии МС, предложенные Всероссийским научным обществом кардиологов (2009), Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, 1999), Национальной ассоциацией холестерина США (NCEP ATP III, 2005), Европейской группой изучения инсулинорезистентности (ИР), (EGIR, 2002), несколько различаются, однако само понятие удобно для обозначения совокупности факторов, повышающих риск сахарного диабета, заболеваний сердца и смерти, и поэтому широко используется. Возможная связь с канцерогенезом обсуждается.

Канцерогенез представляет собой, как известно, сложный многостадийный процесс с участием экзогенных (окружающая среда, образ жизни) и эндогенных (генетических, гормональных, имму-

нологических) факторов и их сочетаний, с изменением генетического материала клеток организма и нарушениями в системе иммунитета. Характер и экспрессивность факторов риска способствуют переходу из одной стадии в другую, ускорению или замедлению процесса канцерогенеза [4, 27].

Впервые представления о патогенетической связи метаболических нарушений с иммунологическими и канцерогенезом были сформулированы отечественным онкологом В.М. Дильманом в 70-е годы XX столетия. Выдвинутая им нейроэндокринологическая теория связывала многократное повышение с возрастом риска злокачественных новообразований с формированием возрастных метаболических нарушений, генетически детерминированным снижением чувствительности гипоталамуса к многим регуляторным сигналам [2]. Какие бы экзо- и эндогенные факторы ни лежали в основе злокачественной трансформации клетки,

вероятность появления рака тем больше, чем выше интенсивность деления клеток, ниже активность клеточного иммунитета и слабее система репарации ДНК. В.М. Дильман предложил назвать это состояние канкрофилией. Синдром канкрофилии имеет отношение к развитию, по-видимому, рака любой локализации, в отличие от других факторов риска [3].

При МС последовательно развивается комплекс гормонально-метаболических нарушений, которые, возможно, играют определенную роль в развитии синдрома канкрофилии: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, ожирение, сахарный диабет. Снижение процессов анаболизма и репарации, нарушения в липидном обмене как внутриклеточном, так и в липид-транспортной системе отражаются на содержании холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности. Происходят значительные гормональные сдвиги и снижение активности иммунных процессов, что приводит к формированию метаболической иммунодепрессии [2, 3].

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия лежат в основе патогенеза МС. Повышение уровня глюкозы, некоторых аминокислот, жирных кислот и ацетилхолина в крови стимулирует секрецию инсулина [1, 6, 19]. В низких концентрациях инсулин обладает преимущественно метаболическим действием, в более высоких – еще и пролиферативным. Метаболические эффекты приводят к экспрессии генов-активаторов синтеза ДНК, РНК и тканеспецифических белков. Проллиферативные эффекты реализуются через транспорт, обмен и депонирование аминокислот и других молекул, участвующих в процессах пролиферации и дифференцировки тканей. В быстро пролиферирующих тканях проявляется отчетливый митогенный эффект инсулина. Известно, что инсулин усиливает синтез ДНК и митотическую активность, в частности, в тканях молочной железы, в жировой ткани, в регенерирующей печени, в реберном хряще, в эпителии хрусталика глаза, в культурах фибробластов, почечного эпителия, усиливает рост клеточных структур матки и простаты [5]. В тканях, которые не пролиферируют (головной мозг, печень, скелетная мускулатура, сердечная мышца), этот эффект не проявляется. Инсулин стимулирует не только активность ДНК-полимеразы и синтез ДНК в S-фазе митотического

цикла, но и ускоряет переход клеток из G₁-фазы в S-фазу [6].

Сахарный диабет и повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови ассоциированы с риском развития рака поджелудочной железы. Это показано, в частности, в исследованиях Health Professionals Follow-up Study на 46648 мужчинах в возрасте от 40 до 75 лет и Nurses' Health Study, наблюдение с 1976 г. за 117 тыс. женщин от 30 до 55 лет. В этих же исследованиях найдено, что с гиперинсулинемией связано и более частое развитие колоректального рака среди лиц с избыточной массой тела и низкой физической активностью. У мужчин с повышенным потреблением в пищу высокомолекулярных углеводов относительный риск колоректального рака в 1,3 раза выше, а сахарозы или фруктозы – в 1,37 раза выше, чем при низком. Связь намного более сильная у мужчин с индексом массы тела (ИМТ) больше 25 кг/м² [24].

Проспективное наблюдение Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can) (1974–2009 гг., 578700 пациентов с МС, средний возраст – 44 года) выявило связь между МС и риском колоректального рака (относительный риск 1,25 у мужчин и 1,1 у женщин [30]), раком мочевого пузыря [18], раком молочной железы [10] и возможную связь с раком поджелудочной железы [20]. Риск заболеть раком молочной железы у женщин с МС в возрасте моложе 50 лет составил 0,8, а у женщин старше 60 лет – 1,2 [20]. В том же исследовании найден относительный риск карциномы эндометрия у женщин с МС – 1,4 [11]. Риск любого рака при наличии МС увеличивался в 1,2 раза у мужчин и у женщин [12].

В National Health Insurance Corporation Study (Южная Корея) продемонстрировано, что ожирение и инсулинорезистентность являются факторами риска развития ЗНО, причем как первичных, так и повторных. Среди излеченных от рака (n=14181) у пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² риск повторного развития ЗНО толстой кишки в 3,45 раза, а мочеполовой системы – в 3,6 выше, чем у пациентов с меньшим ИМТ. У пациентов с уровнем глюкозы натощак ≥ 126 мг/дл риск ЗНО гепатобилиарной системы увеличен в 3,3 раза. Делается вывод, что избыточная масса тела, ожирение и инсулинорезистентность являются факторами риска для развития последующих самостоятельных опухолей после лечения первой [29].

D. Michaud et al. [23] показали, что лица с ИМТ \geq 30 кг/м² имеют риск развития рака поджелудочной железы в 1,7 выше, чем лица с ИМТ $<$ 23 кг/м². Физическая активность снижает риск рака поджелудочной железы, особенно у людей, имеющих избыточную массу тела [17]. Японские авторы опубликовали работы о связи между увеличением окружности талии и содержанием адипонектина в крови с повышенным риском колоректального рака. Кроме абдоминального ожирения, факторами риска для развития колоректального рака признаны малоподвижный образ жизни, сахарный диабет, гипергликемия и гиперинсулинемия [25]. В мета-анализе когортных исследований связи ожирения с раком поджелудочной железы показано, что при ИМТ \geq 30 риск рака поджелудочной железы увеличивается в 1,2–3 раза по сравнению с ИМТ \leq 25. Механизм связи ожирения и рака поджелудочной железы пока недостаточно изучен, однако установлено, что важную роль играют возникающая при ожирении гиперинсулинемия, повышение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 и гипергликемия, провоцирующая оксидативный стресс, повреждение и пролиферацию клеток поджелудочной железы [9]. В крупном эпидемиологическом исследовании Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort у 69991 мужчины изучена динамика ИМТ в течение 1982–1992 гг. В 1982–2003 гг. у этих лиц было зарегистрировано 5252 случая рака простаты. Найдено, что избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с увеличением риска высококодифференцированного рака простаты в 1,2, а рака с метастазами – в 1,5 раза [26, 28].

В проведенном в Швеции исследовании у 363992 мужчин (1971–1992 гг.) найдено повышение риска развития рака почки у лиц с высоким ИМТ и АГ. Мужчины средней по ИМТ части когорты имеют риск на 30–60% выше, а при самых высоких значениях ИМТ – в 2 раза выше, чем в нижнем quartile ИМТ. Имеется прямая ассоциация между высоким уровнем АД и риском рака почки, который ещё возрастает с увеличением срока наблюдения [14].

Специальные исследования показали, что абдоминальный жир является органом, секретирующим гормоны, провоспалительные цитокины и адипокины. Преимущественно абдоминальное отложение жира приводит к нарушению секреции адипокинов, высвобождению жирных кислот до уровня их ток-

сичности и к развитию инсулинорезистентности, сахарного диабета и сосудистых нарушений [33]. Адипокины играют важную роль в повышении риска развития злокачественных новообразований. V. Bartella et al. [8] при изучении молекулярных механизмов активации экспрессии адипокина лептина инсулином показали, что лептин оказывает промоторное действие на клетки рака молочной железы, непосредственно способствует прогрессии раковых клеток через лептин-зависимые механизмы. Он активирует рецепторы эстрогенов, при этом оказывает влияние на эстроген-зависимые и эстроген-независимые типы клеток рака молочной железы [32].

Кроме лептина, другие адипокины – адипонектин и фактор роста гепатоцитов (HGF) – тоже участвуют в метаболических процессах, которые могут влиять на риск развития рака молочной железы. HGF стимулирует ангиогенез, способствует клеточной инвазии и усиливает рост клеточной массы опухоли. Адипонектин, наоборот, оказывает прямой ингибирующий эффект на опухолевые клетки, подавляя клеточную пролиферацию и усиливая апоптоз; кроме того, он блокирует связанный с ростом опухоли ангиогенез [7]. Косвенным подтверждением такой роли адипонектина в канцерогенезе являются данные о низкой концентрации адипонектина в крови у тучных людей с раком молочной железы, эндометрия, простаты и толстой кишки, по сравнению с практически здоровыми лицами. Адипонектин может влиять на риск развития рака путем увеличения инсулинорезистентности или путем непосредственного воздействия на опухолевые клетки. Некоторые опухолевые клетки экспрессируют рецепторы адипонектина и взаимодействуют с ним. Низкая концентрация адипонектина в сыворотке крови может рассматриваться как возможный фактор риска злокачественных новообразований у тучных. Изучение иммуногистохимическими методами экспрессии рецепторов адипонектина в нормальных клетках тканей желудочно-кишечного тракта и опухолевых клетках при колоректальном раке показало, что в раковых клетках уровень экспрессии рецепторов *AdipoR1* составляет 95 % и *AdipoR2* – 88 %, в нормальных тканях – 8 % и 0 % соответственно [34].

Исследования D.B. Boyd [13] показали, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста IGF-1 ускоряют деление клеток опухоли. Автор сделал

вывод о том, что МС, сопровождающийся провоспалительными изменениями и нарушениями в системе цитокинов, способствует опухолевой прогрессии при раке толстой кишки, простаты, поджелудочной и молочной желез.

Существуют доказательства связи между концентрацией некоторых гормонов и факторов роста в плазме или сыворотке крови с риском развития рака молочной железы, его стадией и прогнозом. Высокий уровень эстрогенов в плазме крови сопряжен с повышенным риском развития рака в постменопаузе [31]. Положительная корреляция между уровнем инсулина после приема пищи и риском рака молочной железы и его прогнозом отражена также в работах D.A. Lawlor et al. [22].

В кросс-секционном исследовании Norwegian Energy Balance and Breast Cancer Aspect study (EBBA) у 206 практически здоровых женщин 25–35 лет с низкой физической активностью и метаболическим синдромом найден более высокий уровень 17β -эстрадиола и повышенный риск рака молочной железы [15]. Низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности оказался связан с высоким уровнем эстрогенов, что позволяет рассматривать этот показатель как вероятный биомаркер риска рака молочной железы, особенно у тучных. Женщины с $ИМТ \geq 23,6$ кг/м² и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности в крови имеют более высокий уровень эстрадиола в слюне, чем женщины с меньшими значениями ИМТ. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности обратно пропорционален уровню лептина, инсулина и дегидроандростендиона сульфата в сыворотке крови, а ИМТ является сильным предиктором уровня эстрадиола [16]. В постменопаузальном периоде наибольший вклад в риск рака молочной железы и его прогрессию вносят эстрон и эстрадиол, в избыточном количестве образующиеся в жировой ткани при ожирении [21].

Заключение

В настоящее время нет сомнений в том, что метаболический синдром и его компоненты являются основными предпосылками к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Наряду с этим имеется немало сообщений о наличии связи между метаболическим синдромом, его компонентами и раком. Показано, что метаболический синдром вносит заметный вклад в заболеваемость злокачественными

новообразованиями разных локализаций, особенно раком молочной железы и колоректальным раком. Между развитием новообразований и метаболическими нарушениями есть определенные патогенетические связи. Канцерогенез является длительным многостадийным процессом, происходящим на фоне возрастных изменений в репродуктивной, адаптационной и метаболической системах, которые играют ключевую роль в развитии иммунодепрессии и формировании условий для опухолевого роста. Метаболический синдром сопровождается комплексом гормонально-метаболических нарушений, которые благоприятствуют развитию ЗНО. Популяционные исследования подтвердили, что риск развития злокачественных опухолей различных локализаций выше среди лиц, имеющих некоторые метаболические нарушения, входящие в кластер МС. Учитывая рост распространенности лиц с ожирением, сахарным диабетом, АГ, следует ожидать и увеличения заболеваемости и смертности от рака. Однако этот прирост может быть не очевиден на фоне улучшения профилактики рака, его ранней диагностики и более эффективного лечения.

Составляющие МС метаболические нарушения могут быть в разной степени скорректированы. Однако идея коррекции МС с точки зрения профилактики заболеваний сердца, являющаяся очень популярной сама по себе, тем не менее не приводит к радикальным изменениям образа жизни отдельных индивидуумов, поскольку МС до развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы не снижает качества жизни. Поэтому взгляд на МС и его компоненты как на дополнительные модифицируемые факторы риска рака может дать определенный практический результат. Улучшение метаболических параметров может стать составляющей первичной профилактики рака. С этой точки зрения идея коррекции МС и его компонентов становится более привлекательной, появляется дополнительная мотивация для приложения больших усилий в борьбе с ним. Практический результат может быть представлен как в виде уменьшения заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями и злокачественными новообразованиями, так и снижением экономического бремени общества на их лечение и реабилитацию, что позволит направить освободившиеся ресурсы на другие цели.

Таким образом, можно обоснованно предположить, что изучение патогенетических связей

между МС, его отдельными компонентами и ЗНО поможет в поиске способов эффективной профилактики рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки: в 3 т. М.: Мир, 1994.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. М.: Наука, 2003. 468 с.
3. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология: Руководство для врачей. Л.: Медицина, 1983. 408 с.
4. Заридзе Д.Г. Канцерогенез. М., 2004. 576 с.
5. Новицкий В.В., Козлов Ю.А., Лаврова В.С., Шевцова Н.М. Гемопоз, гормоны, эволюция. Новосибирск: Наука, 1997. 432 с.
6. Розен В.Б. Основы эндокринологии. М.: Изд-во МГУ, 1994. 384 с.
7. Barb D., Williams C.J., Neuwirth A.K., Mantzoros Chr.S. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 86 (3). P. 858S–866S.
8. Bartella V., Cascio S., Fiorio E. et al. Insulin-dependent leptin expression in breast cancer cells // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68 (12). P. 4919–4927.
9. Berrington de Gonzalez A., Swwetland S., Spencer S. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer // *Br. J. Cancer.* 2003. Vol. 89. P. 519–523.
10. Børge T., Lukanova A., Jonsson H. et al. Metabolic syndrome and breast cancer in the Me-Can (metabolic syndrome and cancer) project // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010. Vol. 19 (7). P. 1737–1745.
11. Børge T., Stocks T., Lukanova A. et al. Metabolic syndrome and endometrial carcinoma // *Am. J. Epidemiol.* 2010. Vol. 171 (8). P. 892–902.
12. Borena W., Stocks T., Jonsson H. et al. Serum triglycerides and cancer risk in the metabolic syndrome and cancer (Me-Can) collaborative study // *Cancer Causes Control.* 2011. Vol. 22 (2). P. 291–299.
13. Boyd D.B. Insulin and Cancer // *Integrat. Cancer Ther.* 2003. Vol. 2 (4). P. 315–329.
14. Chow Wong-Ho, Gridley G., Fraumeni J.F., Järholm B. Obesity, Hypertension and the Risk of Kidney Cancer in Men // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343 (18). P. 1305–1311.
15. Emaus A., Veierod M.B., Furberg A.S. et al. Physical activity, heart rate, metabolic profile, and estradiol in premenopausal women // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2008. Vol. 40 (6). P. 1022–1030.
16. Furberg A.S., Jasienska G., Bjursta N. et al. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14 (1). P. 33–40.
17. Giovannucci E., Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of colon, prostate and pancreas // *Gastroenterology*, 2007. Vol. 132. P. 2208–2225.
18. Häggström C., Stocks T., Rapp K. et al. Metabolic syndrome and risk of bladder cancer: prospective cohort study in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can) // *Int. J. Cancer.* 2011. Vol. 128 (8). P. 1890–1898.
19. Hutton J.C., Siddle K. Peptide Hormone Secretion: A Practical Approach. – Oxford, England: IRL Press of Oxford University Press, 1990. 341 p.
20. Johansen D., Stocks T., Jonsson H. et al. Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: a prospective analysis of almost 580,000 men and women in the Metabolic Syndrome and Cancer Project // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010. Vol. 19 (9). P. 2307–2317.
21. Key T.J., Appleby P.N., Reeves G.K. et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women // *J. Natl. Cancer Inst.* 2003. Vol. 95. P. 1218–1226.
22. Lawlor D.A., Smith G.D., Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study // *Cancer Causes Control.* 2004. Vol. 15. P. 267–275.
23. Michaud D., Giovannucci E., Willett W. Physical activity, obesity, height and the risk of pancreatic cancer // *JAMA.* 2001. Vol. 286. P. 921–929.
24. Michaud D.S., Fuchs C.S., Liu S. et al. Dietary Glycemic Load, Carbohydrate, Sugar, and Colorectal Cancer Risk in Men and Women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14 (1). P. 138–147.
25. Otake S., Takeda H., Suzuki Y. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. P. 3642–3646.
26. Patel A., Rodriguez C., Bernstein L. Obesity, location of weight gain and risk of pancreatic cancer in a large United States cohort // *Am. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 159. S. 67.
27. Perera F.P. *Cancer Epidemiology and Prevention* / Eds D. Schottenfeld, J. Fraumeni. New York, 1996. P. 406–417.
28. Rodriguez C., Freedland S.J., DeKa A. et al. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007. Vol. 16 (1). P. 63–69.
29. Sang Min Park, Min Kyung Lim, Kyu Won Jung et al. Prediagnosis Smoking, Obesity, Insulin Resistance, and Second Primary Cancer Risk in Male Cancer Survivors: National Health Insurance Corporation Study // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25 (30). P. 4835–4843.
30. Stocks T., Lukanova A., Børge T. et al. Metabolic factors and the risk of colorectal cancer in 580,000 men and women in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can) // *Cancer.* 2010. Dec. 17. [Epub ahead of print]
31. Toniolo P.G., Levitz M., Zeleniuch-Jacquotte A. et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women // *J. Natl. Cancer Inst.* 1995. Vol. 87. P. 190–197.
32. Vona-Davis L., Rose D.P. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocrine-Related Cancer* // *Endocr. Relat. Cancer.* 2007. Vol. 14 (2). P. 189–206.
33. Waki H., Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue // *Ann. Rev. Pathol.* 2007. Vol. 2. P. 31–56.
34. Williams C.J., Mitsiades N., Sozopoulos E. et al. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors // *Endocr. Relat. Cancer.* 2008. Vol. 15 (1). P. 289–299.

Поступила 23.09.11