

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N13.](#)

Текущий раздел: **Онкология**

Патогенетические особенности колоректального рака на фоне нарушений жирового и углеводного обмена.

Дехисси Е.И., Станоевич У.С., Гребенкин Е.Н., Чхиквадзе В.Д.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, г.Москва.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/dekhissi_v13.htm

Статья опубликована 30 июня 2013 года.

Контактная информация:

Рабочий адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ

Дехисси Екатерина Игоревна – очный аспирант ФГБУ РНЦРР, раб.тел:8(495)333-91-20

Станоевич Углеша Спасоевич – к.м.н., с.н.с. лаборатории торакальной и абдоминальной хирургии ФГБУ РНЦРР, раб.тел: 8(495) 331-91-20

Гребенкин Егор Николаевич – к.м.н., м.н.с. лаборатории торакальной и абдоминальной хирургии ФГБУ РНЦРР, раб.тел: 8(495) 331-91-20

Чхиквадзе Владимир Давидович – д.м.н., профессор, г.н.с., лаборатории торакальной и абдоминальной хирургии ФГБУ РНЦРР, раб.тел: 8(495) 331-91-20

Контактное лицо:

Дехисси Екатерина Игоревна, раб. тел: 8(495)331-91-20, e-mail: dekhissikate@mail.ru

Резюме

Цель. Изучение влияния нарушения углеводного и жирового обмена на течение колоректального рака.

Материалы и методы. В исследование включены 3 группы больных колоректальным раком: 1-я группа – с нормальным индексом массы тела (ИМТ 20-24,99 кг/м²) - 139 пациентов; 2-я группа – с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,99 кг/м²) - 124 пациента; 3-я группа - больные с ожирением (ИМТ 30 кг/м² и более) - 78 человек. Был выполнен анализ 3-х групп больных колоректальным раком в связи со степенью нарушений углеводного обмена: 149 пациентов с нормальным уровнем гликемии; 105 пациентов, имевших нарушение толерантности к глюкозе; 60 больных с диагнозом сахарный диабет второго типа (СД2). Рассматривалось влияние нарушений жирового и углеводного обмена на характер течения (мультицентричность и первичная множественность) и метастазирование

колоректального рака.

Основные результаты. Для больных СД2 типа характерно увеличение доли мультицентричного поражения и первичной множественности, тогда как риск отдаленного метастазирования уменьшается. Ожирение способствует увеличению доли мультицентричности поражения и доли первичной множественности, а также увеличивает риск отдаленного метастазирования.

Выводы. Увеличение степени нарушения жирового обмена прямо пропорционально увеличивает риск прогрессирования колоректального рака и ухудшает прогноз заболевания, тогда как нарушения со стороны углеводного обмена не имеют прямой связи с прогрессированием колоректального рака.

Ключевые слова: *метаболический синдром, колоректальный рак, сахарный диабет 2 типа, ожирение, мультицентричность, первичная множественность, прогрессирование.*

The pathophysiologic characteristics of colorectal cancer in association with the lipid and carbohydrate metabolism disorders.

Dehissi E.I., Stanojevic U.S., Grebyonkin E.N., Chkhikvadze V.D.

Federal State Budget Establishment Russian Scientific Center of Roentgen Radiology (RSCRR) of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

Summary

Objective. To study the effect of carbohydrate and fat metabolism disorders on the colorectal cancer.

Materials and methods. The analysis of 3 groups of patients with colorectal cancer was performed: the first group - normal BMI ($20-24,99 \text{ kg/m}^2$) - 139 patients, the second group - overweight BMI ($25-29,99 \text{ kg/m}^2$) - 124 patients, the third group of obese patients (BMI 30 kg/m^2 or more) 78 subjects. The same analysis was performed among 3 groups of patients with colorectal cancer depending on the degree of carbohydrate metabolism disorders: 149 patients with a normal blood glucose level; 105 patients who had impaired glucose tolerance; 60 patients with a diagnosis of type 2 diabetes. We have estimated the effect of disturbances in lipid and carbohydrate metabolism in the nature of the colorectal cancer (multicentric and primary multiplicity) and metastasizing.

Main results. Patients with type 2 diabetes are characterized by an increase in the proportion of multicentric lesions and primary multiplicity, while the risk of distant metastases is reduced. Obesity

increases the proportion of multicentric lesions and the proportion of primary multiplicity, as well as the risk of distant metastases.

Conclusion. The increase of the degree of lipid metabolism disturbance is directly proportional to the progression risk of colorectal cancer and worsening the disease prognosis, whereas the carbohydrate metabolism imbalance is not directly associated with the progression of colorectal cancer.

Key words: metabolic syndrome, colorectal cancer, type 2 diabetes, obesity, multicenter, primary multiplicity progression.

Оглавление:

Введение

Материалы и методы

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Заключение

Список литературы

Введение

Постиндустриальная фаза развития общества, наряду с приобретенными благами для человечества, характеризуется и рядом последствий в виде общего ухудшения здоровья людей вследствие таких факторов как гиподинамия, изменение культуры питания в сторону «быстрой еды» с высоким содержанием жиров, рафинированных углеводов и низким содержанием клетчатки. Подтверждением этому является факт значительного роста количества больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) и людей с ожирением [1, 8]. По данным ВОЗ в мире более 1,5 млрд человек имеют избыточную массу тела, из них не менее 500 млн страдают ожирением [26]. Вместе с этим за последние десятилетия отмечен и рост числа онкологических заболеваний практически всех локализаций, в том числе и рака прямой и ободочной кишки. Многие авторы связывают этот рост с увеличением числа лиц с метаболическим синдромом (МС), основными компонентами которого являются ожирение и СД2 [14]. В настоящее время колоректальный рак (КРР) занимает третье место по уровню заболеваемости и второе место по уровню смертности в мире. В абсолютных цифрах - это более 1 млн. человек ежегодно [26].

Участие жировой ткани в процессах канцерогенеза установлено для злокачественного

поражения многих локализаций (молочная железа, эндометрий, предстательная железа, пищевод), включая рак толстой кишки. По результатам масштабных когортных исследований риск развития КРР при ожирении в 1,5 раза выше, чем при нормальном индексе массы тела [21].

В настоящее время жировая ткань рассматривается в качестве эндокринного органа, при этом, значение имеет не только объем накопленного жира, но и характер его распределения. Висцеральная жировая ткань (брыжеечный жир, сальник) метаболически активнее, чем подкожная жировая клетчатка, преимущественной функцией которой остается накопление и хранение энергетических запасов организма [3].

Висцеральный жир, в связи с характерным для него интенсивным липолизом, является источником избытка свободных жирных кислот (СЖК) в крови, которые используются клетками в качестве преимущественного источника энергии, что приводит первоначально к развитию гипергликоземии, а затем – к последовательной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [12]. Блокада физиологических эффектов инсулина стимулирует экспрессию факторов роста, в частности инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), сосудистого фактора роста (VEGF), содействующих инициации и прогрессии опухоли путем патологической активации внутриклеточных сигнальных путей с последующей индукцией экспрессии генов, участвующих в стимуляции воспаления, ангиогенезе и пролиферации [12, 15].

Развитию и поддержанию инсулинорезистентности способствует изменение секреции адипокинов при ожирении. Снижается выработка адипонектина, важной функцией которого является повышение чувствительности периферических тканей к инсулину и предотвращение взаимодействия факторов роста с рецепторами на поверхности клеток. Параллельно с этим возрастает синтез лептина и резистина [4, 14]. Развивающаяся гиперлептинемия способствует снижению синтеза инсулина, при этом патологическая стимуляция лептиновых рецепторов на поверхности клетки усугубляет процессы онкотрансформации, протекающие под действием факторов роста, активированных инсулинорезистентностью [18].

В свою очередь, стимуляция макрофагов приводит к повышенному синтезу резистина. Гиперпродукция резистина обуславливает усиление его физиологических эффектов: нарушение связи инсулина с инсулиновым рецептором и стимуляцию синтеза ИЛ-6 и TNF- α макрофагами. Важно отметить, что эта связь в условиях висцерального ожирения замыкается в порочный круг [7].

В вопросе понимания процессов канцерогенеза в толстой кишке при ожирении большое внимание, помимо гормонального дисбаланса, необходимо уделить изменениям в системе инсулин - инсулиновый рецептор (ИР) - инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1), связывающий белок (ИФР-СБ) [3]. Нарушения, происходящие в данной цепи в условиях избытка СЖК, приводят к нарушению функций поджелудочной железы и, в конечном счете, к состоянию, которое принято называть СД2. Данные нарушения становятся определяющими факторами в формировании и выживании опухолевого клона клеток [9].

Избыток висцерального жира, в частности брыжеечного жира, помимо своего системного действия, создает условия локальной хронической гипоксии для колоноцитов. В результате длительного снижения содержания O_2 и избытка СЖК в крови колоноциты переходят на анаэробный тип дыхания [3, 7].

В норме подавление аэробного гликолиза стимулирует апоптоз [23]. Выжившие клетки, компенсаторно увеличивают на своей поверхности количество ИР. Высоким сродством к ним, помимо инсулина, обладает ИФР-1, концентрация которого возрастает в условиях инсулинорезистентности при ожирении. При этом снижается продукция ИФРСБ-3, обладающего высоким сродством к ИФР-1 и модулирующего его физиологические эффекты в нормальных условиях. Благодаря сходному строению ИФР1 и инсулина, эти гормоны способны перекрестно связываться со своими рецепторами на мембранах клеток, при этом аффинность ИФР1 к инсулиновому рецептору почти в 100 раз ниже чем к рецептору инсулиноподобного фактора роста (ИФР-Р), однако при их взаимодействии на клетку оказывается более сильный ростовой эффект. С другой стороны, инсулин достаточно активно способен связываться с ИФР1-Р. Несмотря на то, что в результате этого митотический эффект на клетку реализуется хуже, общий результат оказывается достаточно значимым [9, 12].

В условиях гипергликоземии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности клетка, активно стремясь к выживанию, усиливает экспрессию инсулиновых и ИФР1-рецепторов на своей мембране. Исход конкурентной борьбы инсулина и ИФР1 за связь с рецепторами определяется более коротким сроком жизни и быстрым обновлением ИР. В итоге ИФР1 связывается с ИФР1-Р, при этом, несмотря на невысокую аффинность, избыток ИФР1 связывается с быстро обновляющимися ИР, оказывая в сумме высокий митотический эффект на опухолевую клетку. С другой стороны высокие концентрации инсулина в созданных условиях не способны полноценно взаимодействовать с ИР, но имеют высокое

сродство к ИФР1-Р, в итоге митогенный эффект, реализуемый взаимодействием инсулина с ИФР1-Р, хоть и меньше по силе, но в совокупности имеет большое значение. В результате вместо эффективного энергопотребления глюкозы и нормального функционирования в клетке практически беспрерывно активируются внутриклеточные сигнальные пути (Akt\PIK, MAPK, Ras белков), приводящие к ингибированию апоптоза и синтезу факторов роста (сосудистый, эндотелиальный), необходимых для выживания [12, 15].

Помимо этого, при высоком уровне глюкозы крови в условиях гиперинсулинемии, инсулинорезистентности на поверхности опухолевых клеток увеличивается плотность рецепторов, переносчиков глюкозы-ГЛЮТ4, для обеспечения усиления притока глюкозы в клетку. При этом в условиях гипоксии опухолевой клетки в митохондриях нарастают процессы опухоль-ассоциированного анаэробного гликолиза и, как результат, возрастает производство лактата, способствуя сдвигу кислотно-основного состояния (КОС) в сторону ацидоза («кислая микросреда») [13, 17, 23]. В норме при таких условиях в нормальных тканях активируются каспазы, ответственные за апоптоз, однако опухолевые клетки оказываются устойчивыми к созданным условиям за счет усиления деятельности ионного насоса мембраны [11]. В результате сохраняющийся ацидоз и, в дополнение к этому, кислотно-опосредованная активация матриксных металлопротеаз (ММП), приводит к разрушению внеклеточной матрицы нормальных тканей, окружающих опухоль, способствуя миграции опухолевых клеток [10, 17, 23].

Руководствуясь построенной теоретической моделью участия МС в развитии и течении опухолевого процесса, мы предположили, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) и развитие СД2 могут способствовать росту онкологических заболеваний, что должно было найти свое подтверждение в увеличении доли первично-множественных злокачественных опухолей и/или мультицентричности поражения. Практическим этапом нашей работы явилась обработка имеющихся у нас данных о больных колоректальным раком в связи со значениями ИМТ и степенью нарушения углеводного обмена с целью установления влияния данных факторов на течение КРР.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Материалы и методы

В исследование включено 347 пациентов, перенесших радикальное лечение в условиях РНЦРР с 1996 по 2009 год по поводу колоректального рака, из них 187 женщин и 160

мужчин.

Пациенты разделены на 3 группы в зависимости от ИМТ: 1-я группа - нормальный ИМТ ($20-24,99 \text{ кг/м}^2$) - 139 пациентов; 2-я группа избыточная масса тела (ИМТ - $25-29,99 \text{ кг/м}^2$) - 124 пациента; 3-я группа пациентов с ожирением (ИМТ 30 кг/м^2 и более) - 78 человек.

На втором этапе обработки собственного материала пациенты разделены также на 3 группы в зависимости от степени нарушения углеводного обмена. В первую группу вошло 149 пациентов с нормальным уровнем гликемии. Во вторую группу были отнесены 105 пациентов, имевших, по нашим данным, нарушение толерантности к глюкозе. Критериями включения пациентов в данную группу являлись: однократное повышение глюкозы крови натощак более 11 ммоль/л , многократное повышение гликемии натощак выше $6,5 \text{ ммоль/л}$, уровень ФРАМ в плазме крови выше 290 мкмоль/л . В третью группу вошло 60 пациентов с установленным диагнозом СД2.

Все группы были статистически однородными по полу, возрасту, локализации процесса и стадии заболевания.

Для статистической обработки материала использовалась программа IBM SPSS Statistics 21.0

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Проведя многофакторный статистический анализ в группах пациентов, распределенных по уровню гликемии, выявлено двукратное ($p < 0,001$) увеличение мультицентричности поражения толстой кишки в группе больных СД2 по отношению к группам пациентов с НТГ и нормальным уровнем гликемии. Также выявлено достоверное увеличение первичной множественности опухолевого поражения с 16% до 25% ($p < 0,05$) у пациентов с СД2 по отношению к группе пациентов с нормальным уровнем гликемии (Рис.1).

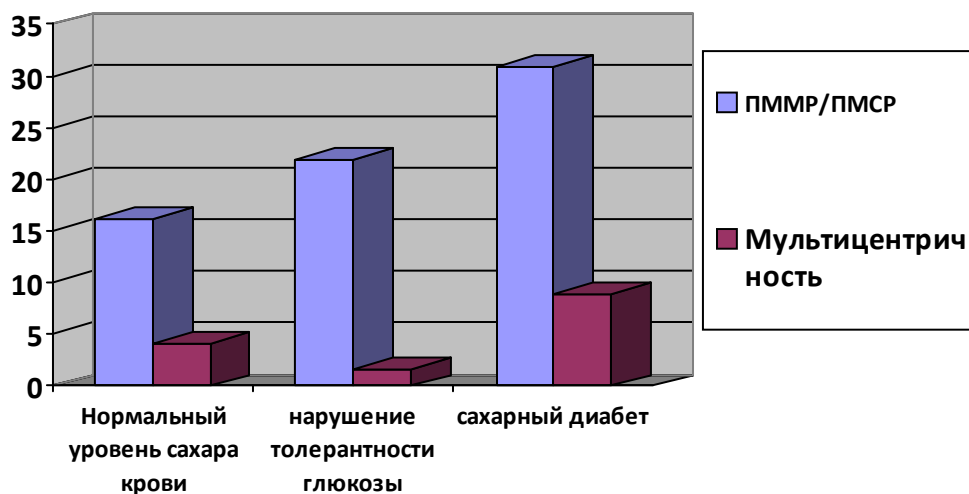


Рис. 1. Распределение показателей ПММР-ПМСР и мультицентричности в зависимости от показателей глюкозы крови

Далее был произведен анализ в группах пациентов, распределенных по ИМТ. В группе больных с нормальным индексом массы тела и избыточной массой тела, мы не нашли достоверных различий в первичной множественности и мультицентричности. При этом у пациентов с ожирением отмечено повышение доли мультицентрического поражения в 3,5 раза по сравнению с данными в группах пациентов с нормальной и избыточной массой тела ($p < 0,02$). Также у больных с ожирением отмечен и высокий показатель первичной множественности, который составил 34,28%, что в 2,5 раза больше показателей в остальных группах ($p < 0,0001$) (Рис.2).

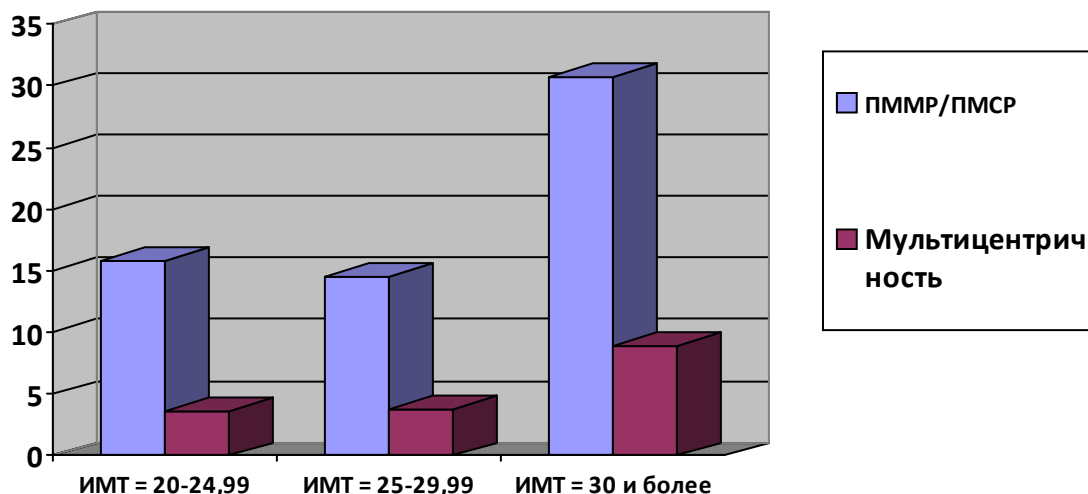


Рис. 2. Распределение показателей ПММР-ПМСР и мультицентричности в зависимости от ИМТ

Признание МС фактором риска развития КРР обуславливает вопрос о его участии в прогрессировании опухоли. С этой точки зрения интересным и, без сомнения, важным участником в процессе распространения опухоли являются компоненты хронического воспаления, развивающегося и активно поддерживающегося при МС [22].

В качестве определяющего шага перехода опухоли к инвазии и метастазированию признается эпителиально-мезенхимальный переход [5]. Он осуществляется путем нарушения прочности и последующим разрушением адгезивных связей между клетками [19]. Функционально значимыми молекулами, обеспечивающими прочность этих связей, являются Е-кадгерин и протеогликан CD44, снижение уровня экспрессии которых в первичной опухоли больных КРР характеризуется повышенным риском развития метастазов и неблагоприятным прогнозом [16]. Рассматривая вопрос прогрессирования КРР с позиции влияния МС, нужно отметить, что экспрессия Е-кадгерина находится в обратной зависимости от синтеза провоспалительного фактора простагландина E2 (ПГЕ2), который, в свою очередь, подконтролен COX-2, классическому ферменту воспаления [2, 25].

В условиях МС при усилении синтеза участников воспалительной реакции происходит ингибирование промотора гена Е-кадгерина и активации последующего высвобождения β -катенина. При накоплении β -катенина в цитозоле и последующем истощении систем его деградации, он поступает в ядро, где под его воздействием происходит активация многих генов, регулирующих клеточный цикл и дифференцировку, процессы инвазии и миграции [20, 24].

Кроме того, при хроническом воспалении, вместе с активацией клеточного иммунитета, активируется и система комплемента, в частности, активатора плазминогена-1. Данное соединение является прямым стимулятором синтеза матриксных металлопротеаз, участвующих в разрушении экстрацеллюлярного матрикса, ангиогенезе опухоли; при этом ММП также взаимодействуют с факторами роста и их рецепторами, медиаторами апоптоза и молекулами клеточной адгезии [6, 22].

Для определения степени влияния нарушения углеводного и жирового обмена на течение опухолевого процесса при КРР мы проследили отдаленные результаты лечения у 182 пациентов, у которых диагностирована первоначальная стадия M0. Средний срок

наблюдения составил 48,53 мес. (макс. - 173, мин. - 6 мес.). Прогрессирование заболевания наступило у 50 пациентов (27,5%) в сроки от 2 до 65 мес. (среднее 20,22 мес.). Из них отдаленные метастазы возникли у 38 пациентов (20,87%), а местный рецидив - у 20 пациентов (10,98%). Сочетание местного рецидива и отдаленного метастазирования возникло у 8 пациентов.

Обращает на себя внимание факт, что у больных с уже имеющимся СД2 частота прогрессирования достоверно ниже (16 %), чем у больных при нарушении толерантности (31,37%) и пациентов с нормальным углеводным обменом (28,08%) (Рис. 3).

Вместе с тем, мы не выявили достоверно значимой разницы в возникновении прогрессирования у пациентов в зависимости от ИМТ. Так, у пациентов с ожирением (ИМТ более 30 кг/м²) отдаленные метастазы возникли у 26,9%, у пациентов с ИМТ 25-30кг/м² отдаленные метастазы возникли у 28,81%, а при нормальном ИМТ (20-25 кг/м²) – у 26,76% (Рис.4).

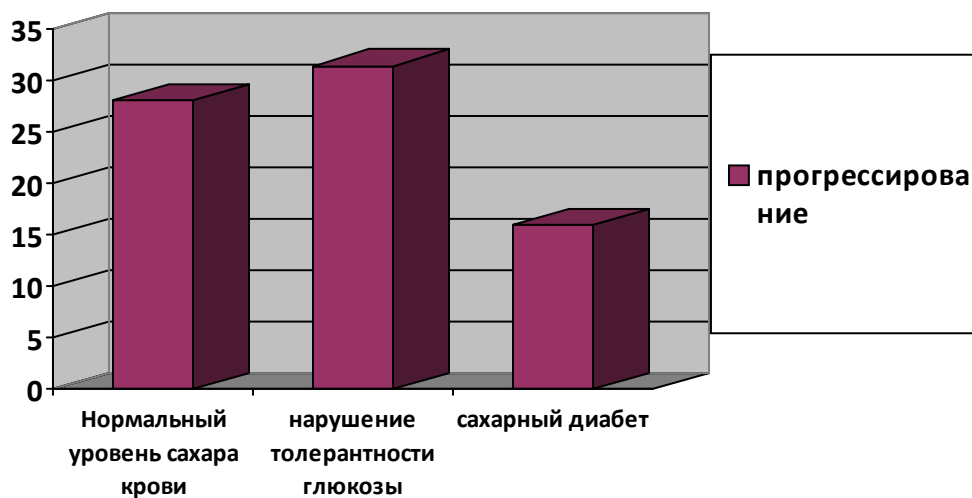


Рис. 3. Частота прогрессирования в зависимости от нарушения углеводного обмена.

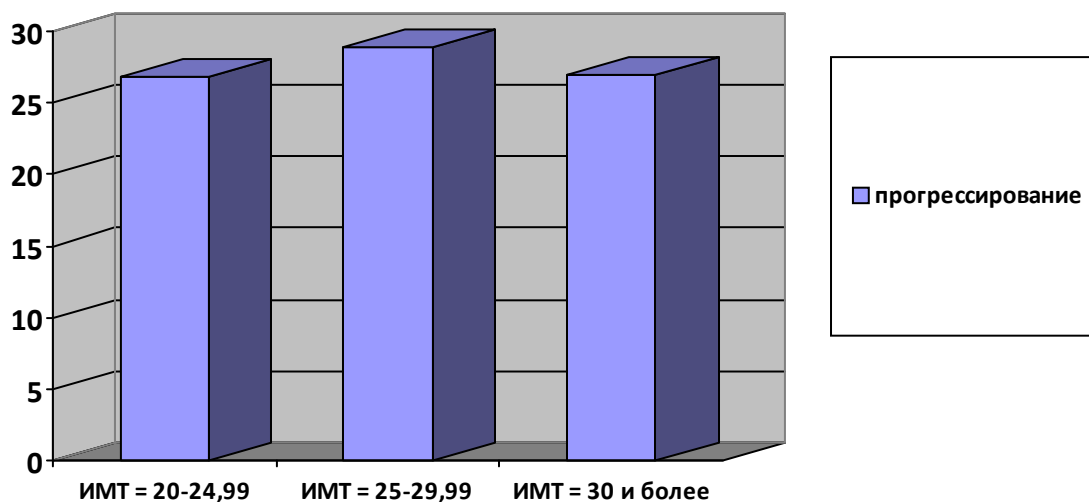


Рис. 4. Частота прогрессирования в зависимости от нарушения жирового обмена

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Заключение

В результате проведенного исследования получены убедительные данные о значительном влиянии НТГ, СД 2 типа, избыточной массы тела и ожирения на развитие первичной множественности и мультицентричного КРР, что, по нашему мнению, указывает на роль указанных состояний в инициации злокачественных опухолей различной локализации.

Однако в отношении прогрессирования КРР влияние изученных нарушений углеводного и липидного обмена неоднозначно. Нами не выявлено повышение риска местного и отделенного метастазирования КРР при увеличении ИМТ вплоть до ожирения. При этом наибольшему риску развития местного и отделенного рецидива КРР подвержены больные с эугликемией и "преддиабетом" - нарушением толерантности к глюкозе по сравнению с пациентами, уже страдающими СД 2 типа. Молекулярная патология, препятствующая развитию местных и отдаленных рецидивов при СД 2 типа, требует уточнения.

Общие выводы из результатов наших исследований показывают, что МС не только является доказанным фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, но и принимает активное участие в процессах канцерогенеза и ухудшает прогноз течения КРР.

Исходя из этого, возникает необходимость продолжить исследования о влиянии МС на течение КРР и дополнить диагностические мероприятия исследованиями жирового и углеводного обмена пациентов. Тем не менее, уже сейчас в комплекс методов первичного и

контрольного обследования больных КРР необходимо включить исследование гликемического профиля, а также измерение ИМТ, измерение окружности талии и соотношения ОТ/ОБ. Вполне обосновано привлечение эндокринологов, диетологов к участию в лечении больных КРР с установленным диагнозом МС. Одной из задач, направленных на снижение риска прогрессирования КРР, должно являться снижение веса и нормализация показателей гликемического профиля.

С другой стороны, пациентов, имеющих избыточную массу тела и/или нарушения углеводного обмена, независимо от возраста и наличия или отсутствия других факторов риска развития КРР, целесообразно включать в программу скрининга КРР, которая должна состоять, как минимум, из анализа кала на скрытую кровь и ежегодной колоноскопии.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Список литературы:

1. *Аметов А.С.* Перспективы развития диабетологии. // Тер. арх. 2005. №1 0. С. 5-9.
2. *Колесник А.П., Паламарчук И.Д., Сидоренко А.М.* Молекулярные маркеры прогрессирования колоректального рака. // Онкология. 2006. N 1. С. 13-17.
3. *Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М.* Жировая ткань как эндокринный регулятор. // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008; N 11. С. 45.
4. *Baur DM., Klotsche J., Hamnvik O.P.* Type 2 diabetes mellitus and medications for type 2 diabetes mellitus are associated with risk for and mortality from cancer in a German primary care cohort. // Metabolism. 2010. V. 60. P. 1363–1371.
5. *Cannito S, Novo E, di Bonzo LV.* Epithelial-mesenchymal transition: from molecular mechanisms, redox regulation to implications in human health and disease. // Antioxid Redox Signal. 2010. V. 12. P. 1383–1430.
6. *Chaussain-Miller C, Fioretti F, Goldberg M, Menashi S.* The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in human caries. // Journal of Dental Research. 2006. V. 85. P.22–32.
7. *Chen R, Dioum EM, Hogg RT, Gerard RD.* Hypoxia increases sirtuin 1 expression in a hypoxia-inducible factor-dependent manner. // J Biol Chem. 2011. V. 286. P. 13869–13878.
8. *Ferlay J, Shin HR, Bray F.* Cancer incidence and mortality worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. //GLOBOCAN. 2010. IARC: CancerBase No. 10.
9. *Frasca F, Pandini G, Sciacca L.* The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. // Arch Physiol Biochem. 2008. V. 11. P. 23–37.

10. *Gatenby RA, Gillies RJ.* Why do cancers have high aerobic glycolysis? // *Nat Rev Cancer.* 2004. V. 4. P. 891–899.
11. *Gatenby RA, Smallbone K, Maini PK.* Cellular adaptations to hypoxia and acidosis during somatic evolution of breast cancer. // *Br J Cancer.* 2007. V. 97. P. 646–653.
12. *Giovannucci E.* Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. // *J Nutr.* 2001. V. 131. P. 31095–33120.
13. *Hauptmann S, Grunewald V, Molls D.* Glucose transporter GLUT1 in colorectal adenocarcinoma cell lines is inversely correlated with tumour cell proliferation. // *Anticancer Res.* 2005. N 25. P.3431–3436.
14. *Hjartaker A, Langseth H, Weiderpass E.* Obesity and diabetes epidemics: cancer repercussions. // *Adv Exp Med Biol.* 2008. V. 630. P. 72–93.
15. *Johnson SM, Gulhati P.* Novel expression patterns of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway components in colorectal cancer. // *J Am Coll Surg.* 2010. V. 210. P. 767–776.
16. *Kalluri R, Weinberg RA.* The basics of epithelial-mesenchymal transition. // *J Clin Invest.* 2009. V. 119. P. 1420–1428.
17. *Kondoh H.* Cellular life span and the Warburg effect. // *Exp Cell Res.* 2008. V. 314. P. 1923–1928.
18. *LeRoith D, Novosyadlyy R, Gallagher EJ.* Obesity and type 2 diabetes are associated with an increased risk of developing cancer and a worse prognosis; epidemiological and mechanistic evidence. // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008. V. 116. Suppl 1. S 4-6.
19. *Masur K, Vetter C, Hinz A.* Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation. // *Br J Cancer.* 2010. V. 104. P. 345–352.
20. *McDonald PC, Fielding AB, Dedhar S.* Integrin-linked kinase--essential roles in physiology and cancer biology. // *J Cell Sci.* 2008. V. 121. P. 3121–3132.
21. *Na S., Myung S.* Obesity and colorectal cancer. // *Korean. J. Gastroenterol.* 2012. N 59. P. 16–26.
22. *Neil JR, Johnson KM, Nemenoff RA.* Cox-2 inactivates Smad signaling and enhances EMT stimulated by TGF-beta through a PGE2-dependent mechanisms. // *Carcinogenesis.* 2008. V. 29. P. 2227–2235.
23. *Pelicano H, Xu RH, Du M, et al.* Mitochondrial respiration defects in cancer cells cause activation of Akt survival pathway through a redox-mediated mechanism// *J Cell Biol.* 2006. V. 175.

P.913–923.

24. *Smartt HJ, Greenhough A, Ordycez-Morón P, et al.* β -catenin represses expression of the tumour suppressor 15-prostaglandin dehydrogenase in the normal intestinal epithelium and colorectal tumour cells. // *Gut*. 2012. V. 61. P. 1306–1314.

25. *Tai HH.* Prostaglandin catabolic enzymes as tumor suppressors. // *Cancer Metastasis Rev.* 2011. V. 30. P. 409–417.

26. World Health Organization. Obesity and overweight // *Newsletter*. 2011. V.311.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦРР Минздрава России](#)