

ОБЗОРЫ

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
И КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Кручинина М. В. ¹, Курилович С. А. ¹, Громов А. А. ¹, Шварц Я. Ш. ¹, *Кручинин В. Н. ²,
Рыхлицкий С. В. ², Володин В. А. ^{2,3}.

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»,
ул. Б. Богаткова 175/1, Новосибирск 630089 Россия.

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт физики полупроводников им. А. В. Ржанова
Сибирского отделения Российской академии наук,
пр-т Академика Лаврентьева, 13, Новосибирск 630090 Россия.

³Новосибирский государственный университет,
ул. Пирогова, 2, Новосибирск 630090 Россия.

Аннотация

Отмечается нарастание распространенности метаболического синдрома и висцерального ожирения в общей популяции. Фактическая распространенность метаболического синдрома среди населения составляет 24% в США, от 24,6% до 30,9% в Европе. Как показали многие клинические испытания (NAHANES III, INTERHART), метаболический синдром связан с повышенным риском диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, отдельные компоненты метаболического синдрома связаны с развитием рака, в частности, колоректального, эта ассоциация подтверждается многими эпидемиологическими исследованиями. Колоректальный рак является важной проблемой общественного здравоохранения: в

Кручинина Маргарита Витальевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», ул. Б. Богаткова 175/1, Новосибирск 630089 Россия

к. т. 8-913-728-17-02, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Курилович Светлана Арсентьевна – д. м. н., проф., заведующая лабораторией гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», ул. Б. Богаткова 175/1, Новосибирск 630089 Россия

к. т. 8-913-900-78-30, e-mail: kurilovich@yandex.ru

Громов Андрей Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник, руководитель группы исследования гемостаза лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», ул. Б. Богаткова 175/1, Новосибирск 630089 Россия

к. т. 8-913-451-27-20, e-mail: gromovcenter@rambler.ru

Шварц Яков Шмульевич – д. м. н., заведующий лабораторией молекулярно-клеточных механизмов терапевтических заболеваний исследований ХНИЗ, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», ул. Б. Богаткова 175/1, Новосибирск 630089 Россия

к. т. 8-913-953-79-18, e-mail: yshschwartz@mail.ru

Кручинин Владимир Николаевич – к. х. н., научный сотрудник, лаборатория эллипсометрии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики полупроводников им. А. В. Ржанова Сибирского отделения РАН, просп. Акад. Лаврентьева 13, Новосибирск 630090 Россия

к. т. 8-913-951-39-31, e-mail: kruch@isp.nsc.ru

Рыхлицкий Сергей Владимирович – к. х. н., заведующий лабораторией эллипсометрии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики полупроводников им. А. В. Ржанова Сибирского отделения РАН, просп. Акад. Лаврентьева 13, Новосибирск 630090 Россия

к. т. 8-913-916-45-26, e-mail: rhl@isp.nsc.ru

Володин Владимир Алексеевич – к. ф.-м. н., старший научный сотрудник, лаборатория неравновесных полупроводниковых систем, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики полупроводников им. А. В. Ржанова Сибирского отделения РАН, просп. Акад. Лаврентьева 13, Новосибирск 630090 Россия

к. т. 8-913-753-54-05, e-mail: volodin@isp.nsc.ru

© Кручинина М. В. , Курилович С. А. , Громов А. А. , Шварц Я. Ш. , Кручинин В. Н. , Рыхлицкий С. В. , Володин А. А. , 2016

2000 году в общей сложности в мире было диагностировано 944717 случаев заболевания колоректальным раком. Последние отчеты показывают, что лица с метаболическим синдромом имеют более высокий риск развития рака толстой или прямой кишки. Кроме того, кластеры компонентов метаболического синдрома повышают риск, связанный с развитием рака. Механизм, который патофизиологически связывает метаболический синдром и колоректальный рак, в основном связан с абдоминальным ожирением и резистентностью к инсулину. Популяционные и экспериментальные исследования показали, что гиперинсулинемия, повышенное содержание С-пептида, повышенный индекс массы тела, высокие уровни фактора роста инсулина-1, низкие уровни фактора роста инсулин-связывающего белка-3, высокий уровень лептина и низкий уровень адипонектина – все эти факторы вовлечены в канцерогенез. Понимание патологических механизмов, которые связывают метаболический синдром и его компоненты с канцерогенезом, имеет большое клиническое значение и перспективы для улучшения здоровья населения при целом ряде заболеваний, включая рак, который представляется одной из основных причин смертности в обществе.

Ключевые слова: метаболический синдром, колоректальный рак, инсулинорезистентность, ожирение, адипокины, воспалительные цитокины.

ВВЕДЕНИЕ

Понятие «метаболический синдром» существует, по крайней мере, не менее 80 лет, оно было впервые описано Кулин [1], шведским врачом как совокупность гипертензии, гипергликемии и подагры, и позже – Vague [2], который добавил к предыдущему описанию наличие абдоминального ожирения.

Хотя концепция метаболического синдрома принята в течение долгого времени, международного определения не было до 1998 года. Первое предложение пришло от консультативной группы

по определению диабета для Всемирной Организации Здравоохранения в 1998 году. Это определение было затем изменено в 1999 году Европейской группой по изучению инсулинорезистентности, Национальной Образовательной Программой по холестерину «Лечение Взрослых» – Панель III (АТР III) в 2001 году и пересмотрено в 2005 году Международным Фондом Диабета (IDF). Эти определения согласовывались по различным компонентам метаболического синдрома, но различались в деталях (Таблица 1) [3].

Таблица 1.

Сравнение дефиниций метаболического синдрома

WHO 1999	АТР III 2001	IDF 2005
<p>Диабет или нарушенная гликемия натощак или нарушение толерантности к глюкозе или инсулинорезистентность</p> <p>«Плюс» 2 или более из следующего:</p> <p>Ожирение: ИМТ > 30 или соотношение окружности талии и бедер > 0,9 (мужчины) или > 0,85 (женщины)</p> <p>Дислипидемия: триглицериды >150 мг/дл или холестеринлипопротеинов высокой плотности < 35 мг/дл (мужчины) или < 39 мг/дл (женщины)</p> <p>Гипертензия: повышение АД > 140/90 мм рт. ст.</p> <p>Микроальбуминурия: альбуминурия > 20 мкг/мин.</p>	<p>Три или более из следующего:</p> <p>Центральное ожирение: окружности талии >102 см (мужчины), >88 см (женщины)</p> <p>Гипертриглицеридемия: триглицериды >150 мг/дл</p> <p>Снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности < 40 мг/дл (мужчины), < 50 мг/дл (женщины)</p> <p>Гипертензия: повышение АД >130/85 мм рт. ст.</p> <p>Уровень глюкозы в плазме натощак >100мг/дл</p>	<p>Увеличение окружности талии > 94 см у мужчин, > 80 см у женщин</p> <p>«Плюс» 2 из следующих компонентов:</p> <p>Гипертриглицеридемия: триглицериды > 150 мг/дл</p> <p>Снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности < 40мг/дл (мужчины), < 50мг/дл (женщины)</p> <p>Гипертензия: повышение АД > 130/85 мм рт. ст.</p> <p>Уровень глюкозы в плазме натощак > 100 мг/дл</p>

Использование термина «метаболический синдром» обсуждалось Американской Ассоциацией по Диабету и Европейской ассоциацией по изучению диабета по нескольким причинам: 1) критерии двусмысленны или неполны (например, неясно – при определении артериального давления должно быть систолическое артериальное давление ≥ 130 мм рт. ст. и диастолическое ≥ 85 мм рт. ст. или это означает, что либо ≥ 130 мм рт. ст., либо > 85 мм рт. ст.); 2) значение включения сахарного диабета в определение сомнительно и роль инсулинорезистентности в объединяющей этиологии неопределенна. Кроме того, до сих пор неясно, насколько повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связан с инсулинорезистентностью против изолированной гиперинсулинемии; 3) в нем отсутствует четкая база для включения / исключения других факторов риска ССЗ; риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с синдромом в целом, оказался не больше, чем сумма его частей; 4) лечение синдрома не отличается от лечения каждого из его компонентов.

Обзор определения АТР III расширил этиологическую основу синдрома от инсулинорезистентности до включения «ожирения и нарушений в жировой ткани» [4]. Фактическая распространенность ожирения в популяции США составляет 30,5%, ассоциированного метаболического синдрома – 24% [3, 5]. В Европе при стандартизации по возрасту и полу распространенность метаболического синдрома составила 24,6% в 2005 году с помощью определения АТР III и 30,9% при использовании определения Международной Диабетической Федерации в соответствии с исследованием MADRIC (MADrid Riesgo Cardiovascular Study), проведенном на 1344 участниках [6]. В этом исследовании авторы нашли хорошее согласование в целом между определениями АТР III и IDF, гораздо более близкое у женщин, чем у мужчин ($\kappa = 0,92 \pm 0,07$ vs $\kappa = 0,66 \pm 0,06$). Распространенность метаболического синдрома была больше в соответствии с определением IDF, чем по АТР III, потому что первое определение имеет более низкий порог абдоминального ожирения.

Анализ 10206 участников в возрасте 20–89 лет в Nord-Trøndelag Health Study 1995–97 (HUNT 2) в Норвегии, выявил распространенность IDF-определенного метаболического синдрома в 29,6%, по сравнению с 25,9% с использованием АТР III критериев 2005 [7].

В мета-анализе Cameron A.J. et al [8] выявил переменную распространенность метаболического синдрома городского населения: от 8% (Индия) до 24% (США) у мужчин, и от 7% (Франция) до 43% (Иран) у женщин.

Метаболический синдром ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов. В симптомокомплекс «метаболический син-

дром» предлагают добавить следующие компоненты: альбуминурию, гиперурикемию, гиперфибриногеномию, нарушения фибринолиза и коагуляции, иммуновоспалительный процесс и дисфункцию эндотелия [9].

В октябре 2007 г. на национальном конгрессе кардиологов (ВНОК) были приняты и утверждены первые Российские рекомендации по диагностике и лечению МС. Согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) от 2009 г., метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией [10].

Согласно приведенному документу, метаболический синдром диагностируется на основании наличия центрального (абдоминального) типа ожирения (ОТ > 80 см у женщин, > 94 см у мужчин) и двух дополнительных критериев из нижеперечисленных:

- повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л;
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП): у мужчин менее 1,0 ммоль/л, у женщин менее 1,3 ммоль/л;
- повышенное артериальное давление (АД): систолическое – более 130 мм рт. ст., диастолическое – более 85 мм рт. ст.;
- повышенный уровень глюкозы крови натощак – более 6,1 ммоль/л, постпрандиальный уровень глюкозы $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л.

Известно, что метаболический синдром связан с повышенным риском, как диабета, так и сердечно-сосудистых заболеваний.

Многие клинические исследования установили взаимосвязь между наличием метаболического синдрома и сердечно-сосудистым риском [11].

Применение критериев АТР III к 10 537 NHANES участникам при многофакторном анализе привело к установлению значительной ассоциации между метаболическим синдромом и инфарктом миокарда и инсультом: для инфаркта миокарда [OR: 2,01, 95% доверительные интервалы (CI): 1,53–2,64], для инсульта (OR: 2,16, 95% CI: 1,48–3,16), и для инфаркта миокарда /инсульта (OR: 2,05, 95% CI: 1,64–2,57) [12].

Исследование INTERHART, проведенное почти в 52 странах (15152 случаев и 14820 – контроль) показало значительную связь между уровнем аномальных липидов, курением, гипертонией, наличием сахарного диабета, абдоминальным ожирением, психосоциальными факторами, потреблением фруктов, овощей и алкоголя, регулярной физической активностью и риском инфаркта миокарда. В совокупности, эти девять факторов учитывались для выявления риска населения 90% у мужчин и 94% у женщин [13].

В дополнение к сердечно-сосудистым заболеваниям, отдельные компоненты метаболическо-

го синдрома были связаны с развитием рака [14]. Колоректальный рак является важной проблемой здравоохранения, так как в мире ежегодно диагностируется один миллион новых случаев заболевания с полумиллионом смертей от него [15]. Темпы роста заболеваемости раком толстой кишки в соответствии с Регистром Рака Пяти Континентов колеблются от 3% в Африке (Алжир) до 40% в Северной Америке. В Европе заболеваемость раком толстой кишки колеблется от 12,1% в Беларуси до 30,5% в Италии [16]. В большинстве развитых стран колоректальный рак входит в первую десятку злокачественных опухолей, выйдя в 2012 г. на третье место, как по заболеваемости, так и по смертности [17]. В структуре заболеваемости населения России злокачественными опухолями рак ободочной и прямой кишки у мужчин в 2009 г. составил 5,8% и 5,0%, соответственно. Среди женщин эти показатели были 6,7% и 5,1% [18].

В канцерогенезе новообразований любой локализации значительную роль играют не только внешние туморогенные влияния, но и не в меньшей степени так называемые «факторы хозяина» – будущего носителя опухолевого процесса. По современным представлениям злокачественный рост инициируется и продолжается на почве уже «подготовленного», измененного общего статуса человека и, прежде всего, «органа-мишени».

Эти положения в равной степени относятся и к колоректальному раку.

Существуют доказательства того, что биохимические сдвиги и гормональные факторы вносят вклад в этиологию колоректального рака.

В данном обзоре мы выделим эту ассоциацию, поддерживаемую эпидемиологическими данными, и патофизиологические механизмы, вытекающие из проспективных научных исследований человека.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

При анализе почти 58000 лиц, которые участвовали в National Health Interview Survey (2002-2003), Gaow D. et al [19] выявили 1200 лиц с метаболическим синдромом, 350 из них оказались с диагнозом «колоректальный рак». После стандартизации по возрасту, расе, полу, ожирению, курению и употреблению алкоголя обследуемые с метаболическим синдромом имели 75% риск по раку толстой кишки.

Aleksandrova K. K. et al определили существенный риск (1,7–2,9) возникновения колоректального рака как в отношении проксимальной, так и дистальной локализации опухоли [20].

В большом проспективном исследовании в США, включающем более 900000 взрослых (404576 мужчин и 495477 женщин), проведенном Calle E. E. et al [21], во время 16-летнего периода установлены 57145 смертей от рака. Авторы также изучали взаимосвязь между относительным риском (ОР) смерти и

индексом массы тела (ИМТ). Для всех случаев рака наблюдалась тенденция увеличения смертности по мере увеличения ИМТ. Для колоректального рака ОР смерти варьировал от 1,34 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,94–1,34) для ИМТ 25–29,9 кг/м², до 1,90 (95% ДИ: 1,46–2,47) и 4,52 (95% ДИ: 2,94–6,94) для ИМТ 30,0–34,9 кг/м² и 35,0–39,9 кг/м² соответственно [21]. Относительный риск возникновения колоректального рака для мужчин при ИМТ 25–30 кг/м², по данным Calle E. E. et al, был равен 1,5, а при ИМТ более 30 кг/м²–2,0 [22]. Близкие данные получены в Великобритании – относительные риски здесь были равны 1,15–1,32 (оба пола) [23].

Сахарный диабет 2 типа является установленным «участником» канцерогенеза. Получены доказательства его негативного влияния для развития колоректального рака. Установлено, что риск развития колоректального рака при сахарном диабете равен 1,3 и ассоциирован с продолжительностью заболевания. Так, по данным Luo W. et al, при длительности диабета менее 10 лет риск был равен 1,05, тогда как в группе болевших более 10–15 лет – уже 1,5, т. е. в полтора раза выше [24]. Заболеваемость колоректальным раком при сахарном диабете на 22–30% выше, чем у недиабетиков, а длительное применение инсулина повышает риск до 37–61% [25]. Эффекты гипергликемии на рост колоректальной опухоли подтверждены и экспериментально. На фоне сахарного диабета темпы роста опухоли ускоряются на 20–25% [26].

Ряд исследований также предоставляет информацию о связи между заболеваемостью колоректальным раком и количеством компонентов метаболического синдрома, особенно ИМТ, окружности талии (ОТ), уровня липидов, глюкозы в плазме и гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Так, при анализе 14109 участников из исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), были выявлены 194 случая колоректального рака. В этом исследовании исходный метаболический синдром (> 3 против «0» компонентов) имел прямые корреляции со стандартизованной по возрасту и полу заболеваемостью колоректальным раком (ОР: 1,49, 95% ДИ: 1,0–2,4). После многофакторного анализа была выявлена дозозависимая ассоциация между заболеваемостью колоректальным раком и количеством компонентов метаболического синдрома, присутствующих исходно (p=0,006) [27].

В другом исследовании, Trevisan M. et al [28], использовали информацию из Risk Factors and Life Expectancy Study, в котором анализировались данные девяти эпидемиологических исследований, проведенных в Италии между 1978 и 1987 годами, включавших 21311 мужчин и 15991 женщину. В данном исследовании, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и высокий уровень триглицеридов, гипертензия и уровни глюкозы в плазме были

проанализированы как индивидуальные компоненты метаболического синдрома. При наличии кластера метаболических нарушений вычисленные коэффициенты риска и 95%-ные ДИ были 2,99 (1,27–7,01) при рассмотрении обоих полов вместе. При анализе индивидуальных компонентов, только уровень глюкозы был связан с повышенным риском смерти от рака толстой кишки, и только при объединении мужчин и женщин (ОР: 1,8, 95% ДИ: 1,05–3,09). Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что эффекты отдельных компонентов метаболического синдрома складываются, потому что относительный риск смерти от колоректального рака увеличивается при анализе кластера метаболических нарушений по сравнению с анализом только по уровню глюкозы.

Ассоциация между уровнями глюкозы в плазме, отражаемыми по HbA1c, и частотой колоректального рака была представлена в проспективном анализе European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study [29]. Среди 9605 участников этого исследования в возрасте от 45 до 79 лет были выявлены 67 случаев колоректального рака. В этом популяционном исследовании ОР колоректального рака для мужчин и женщин вместе составил 2,94 (95% ДИ: 0,80–10,85) со стандартизацией по возрасту и полу для HbA1c $\geq 7\%$, в сравнении с относительным риском 1,13 (95% ДИ: 0,56–2,30) для уровня HbA1c 5,0–5,9%. Для тех же уровней HbA1c $> 7\%$, стандартизованных по возрасту, относительный риск был выше у мужчин, чем у женщин [ОР: 4,94 (95% ДИ: 0,89–27,35) у мужчин и 1,58 (95% ДИ: 0,19–13,14) у женщин]. Ассоциация более высоких уровней HbA1c и повышенного риска колоректального рака также представлена в CLUE II [30].

С другой стороны, для оценки связи между метаболическим синдромом и колоректальным раком, Stocks T. et al [31] оценивали наличие компонентов метаболического синдрома (С-пептид, HbA1c, лептин, адипонектин, ИМТ, гипертония и глюкоза натощак) у 306 лиц с верифицированным колоректальным раком. Наличие ожирения, гипертонии и гипергликемии коррелировало с ОР для трех против нуля факторов 2,57 (95% ДИ 1,20–5,52; $p = 0,00021$).

Взаимосвязь между ИМТ и раком толстой кишки также изучалась в исследовании EPIC [32], которое базировалось на 984 случаях рака толстой кишки. Наблюдалось 55%-ное увеличение риска появления рака толстой кишки между высокими и низкими квинтилями ИМТ у мужчин, но у женщин не отмечено значимой ассоциации.

По данным ретроспективного когортного исследования взрослого населения в Корее частота аденомы дистальной ободочной кишки была выше более чем в 1,76 раза у пациентов с одним компонентом метаболического синдрома по сравнению с обследуемыми без него. После стандартизации по возрасту,

полу, курению, потреблению алкоголя и физической активности, только высокий ИМТ был в значительной степени связан с частотой аденомы дистальной ободочной кишки (ОР 1,66, 95% ДИ 1,05–2,62) [33].

Некоторые исследования рассматривали антропометрические измерения распределения жира в дополнение к ИМТ с точки зрения риска возникновения рака толстой кишки — аденомы. В большинстве этих исследований ассоциация между окружностью талии или соотношением окружности талии и бедер и риском рака толстой кишки была сильнее, чем между ИМТ и риском рака.

Moore L. L. et al [34] при ретроспективном анализе 7566 субъектов из Framingham когорты обнаружили 306 случаев колоректального рака. Авторы показали двукратное увеличение риска колоректального рака для окружности талии > 99 см у женщин и 101 см у мужчин; риск возрастал линейно с увеличением окружности талии [34]. В ходе японского исследования [35] на 51 произвольно отобранном пациенте в возрасте ≥ 40 лет было показано, что висцеральная жировая ткань, а не жировая ткань всего тела лучше коррелирует с риском колоректальной аденомы. Более того, в данном исследовании низкий уровень адипонектина являлся фактором, связанным с развитием колоректальной аденомы. Известно, что уровни адипонектина снижены при ожирении, особенно при абдоминальном ожирении в сочетании с резистентностью к инсулину; таким образом, результаты этого исследования предлагают понимание взаимосвязи колоректального канцерогенеза с абдоминальным ожирением и резистентностью к инсулину, которые будут обсуждаться позже.

Тот факт, что метаболический синдром является фактором риска как для ССЗ, так и для колоректального рака, поднял вопрос о том, есть ли какие-либо связи между ССЗ и раком прямой кишки. Эти прямые взаимосвязи были установлены в нескольких исследованиях. В пилотном исследовании на 63 пациентах с колоректальным раком Hamoudi W. T. Y. и Dumitrascu D. L. продемонстрировали статистически достоверную связь между ССЗ и раком прямой кишки у мужчин [36].

В ряде работ оценивался риск для опухолей толстой кишки разных локализаций. Так, по данным National Cancer Center, Korea увеличение окружности талии, артериального давления и высокие уровни триглицеридов сыворотки крови были связаны с повышенным риском колоректальной аденомы. Метаболический синдром был ассоциирован с повышенным риском аденомы (OR=1,44, 95% ДИ 1,23–1,70). Связь между метаболическим синдромом и колоректальной аденомой наблюдалась независимо от наличия прогрессирующей аденомы или аденомы с низким уровнем риска и множественности опухолей. Наличие метаболического синдрома влия-

ло на правосторонние аденомы (ОР = 1,50, 95% ДИ 1,22–1,85), левосторонние аденомы (ОР = 1,36, 95% ДИ 1,05–1,76) и аденомы нескольких анатомических локализаций (ОР = 1,59, 95% ДИ 1,19–2,12), но не было ассоциировано с раком прямой кишки [37].

Соотношение между отдельными компонентами метаболического синдрома и риском колоректального рака также отдельно проанализировано в ряде исследований. Colangelo L. A. et al [38] выявили 35% повышенный риск развития колоректального рака, связанный с высоким артериальным давлением. Эти результаты были подтверждены еще одним исследованием [27]. Оба исследования также подчеркнули, что кластеризация компонентов метаболического синдрома значительно увеличивала риск, связанный с колоректальным раком.

В большом проспективном исследовании высокие уровни триглицеридов были связаны с двукратным повышением риска колоректального рака у мужчин, но у женщин наблюдалась неубедительная ассоциация [27]. В другом проспективном исследовании был выявлен 40% повышенный риск колоректального рака для мужчин и женщин в верхнем квартиле уровней триглицеридов, хотя эта ассоциация была не значима [39].

Связь между уровнями С-пептида, как маркера гиперинсулинемии, и риском колоректального рака также была рассмотрена в нескольких исследованиях. В исследовании случай-контроль в Physicians' Health Study повышенная концентрация плазменного С-пептида была статистически значимо связана с повышенным риском колоректального рака у мужчин (ОР для высшего против низшего квинтиля плазменного С-пептида равен 2,7, 95% ДИ: 1,2–6,2, $p=0,047$), после стандартизации по возрасту, статусу курения, голоданию, ИМТ и потреблению алкоголя. Результаты этого исследования также показывают, что повышение образования инсулина, отражаемое повышенными концентрациями в плазме С-пептида, может предсказать риск развития колоректального рака независимо от ИМТ, факторов, связанных с инсулинорезистентностью или уровнем инсулин-подобного фактора роста 1 (IGF-1) и белка, связывающего инсулин-подобный ростовой фактор 3 (IGFBP-3) [40]. Взаимосвязь между высокой концентрацией в плазме С-пептида и колоректальной аденомой было также продемонстрировано в исследовании у женщин (серия из 380 пациенток) с многофакторным относительным риском (MVR) верхнего против нижнего квартиля 1,63, 95% ДИ: 1,01–2,66, $p=0,01$, даже после включения в статистическую модель ИМТ и физической активности [41].

You J. et al в эпидемиологическом когортном исследовании оценили влияние метаболического синдрома на исходы колоректального рака без метастазов у 1069 пациентов. В течение периода наблюдения

в 59,6 месяцев пациенты с метаболическим синдромом имели достоверно более низкий уровень безрецидивной выживаемости, чем больные без метаболического синдрома ($p=0,014$), особенно в отношении локальных рецидивов ($p=0,04$), но не было различий в общей выживаемости ($p=0,116$). Многофакторный анализ показал, что наличие метаболического синдрома было независимым фактором риска для безрецидивной выживаемости (HR=0,733, 95% CI 0,545–0,987, $p=0,041$), но не для общей выживаемости ($p=0,118$) [42].

Результаты этих исследований подтверждают, что кластеры компонентов метаболического синдрома могут быть предикторами развития и смертности от колоректального рака. Понимание базовых патофизиологических механизмов, связывающих метаболический синдром и колоректальный рак, может играть ключевую роль в развитии новых стратегий профилактики и лечения.

Высокий риск влияния отдельных компонентов метаболического синдрома и их суммы для колоректального рака представлен на рисунке 1. Риск возникновения рака толстой кишки при наличии всех составляющих метаболического синдрома составил 3,7 [43].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Ожирение, инсулинорезистентность и факторы роста инсулина и связывающих протеинов

Предполагается, что инсулинорезистентность является наиболее важным базовым механизмом метаболического синдрома в тесной связи с абдоминальным ожирением.

Как было показано, инсулин влияет на рост нормальных и опухолевых эпителиальных клеток и оказывает митогенные эффекты *in vitro* и в экспериментальных моделях либо непосредственно, либо

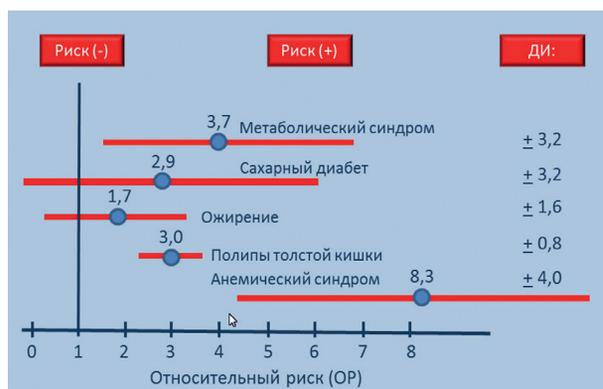


Рисунок 1. Индексы относительного риска возникновения рака толстой кишки при метаболическом синдроме, ожирении, сахарном диабете [43].

косвенно через IGF-1 [27]. При высоких концентрациях инсулин может связываться с IGF-1 рецепторами (IGF1Rs) или может непосредственно способствовать биосинтезу IGF-1, повышая биодоступность IGF-1 и ингибируя продукцию белков, связывающих инсулин-подобные ростовые факторы IGFBP-1, IGFBP-2 и IGFBP-3 [44].

IGF-1 является важным митогеном, требуемым для прогрессирования через клеточный цикл, и оказывает аутокринные, паракринные и эндокринные эффекты на пролиферацию клеток и апоптоз [45], что повышает риск клеточной трансформации путем повышения оборота жизни клеток. Кроме того, IGF-1 увеличивает выработку фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ангиогенного фактора, который может поддерживать рост раковых клеток [46] (см. рисунок 2).

Было показано, что нормальные клетки эпителия толстой кишки и раковые клетки содержат инсулин, IGF-рецепторы (IGF1Rs) и IGF связывающие белки [27].

Тканевой гомеостаз в нормальной кишечной крипте зависит от баланса между пролиферацией, дифференцировкой и апоптозом; с апоптозом, происходящим в верхней части кишечной крипты, как кульминацией процесса дифференцировки. Однако, инсулинорезистентность приводит к повышению концентрации IGF-1 и низким уровням IGFBP-3, с последующим усилением пролиферации, антиапоптоза и злокачественной трансформацией клеток [47, 48].

Связь между уровнями IGF-1 и IGFBP-3 и повышенным риском колоректальной аденомы и рака впервые привлекла внимание у пациентов с акромегалией, у которых хронически повышены уровни гормона роста (GH). Избыток GH приводит к печеночной и периферической резистентности к инсу-

лину и, таким образом, гиперинсулиемии, общей черте акромегалии и метаболического синдрома, которая вызывает гиперсекрецию IGF-1 и низкие уровни IGFBP-3 [49].

Взаимосвязи между уровнями IGF-1 и IGFBP-3 и колоректальным раком были исследованы Giovannucci E. et al [50] на 32826 женщинах при проведении Nurses' Health Study.

Уровни IGFBP-3, относящиеся к женщинам в низшем тертиле IGF-1 по сравнению с женщинами, относящимися к высшему тертилю IGF-1, были ассоциированы с повышенным риском промежуточной / позднестадийной колоректальной неопластической аденомы (MVR: 2,78, 95% ДИ: 0,76–9,76) и рака (OR: 2,18, 95% ДИ: 0,94–5,08). Уровни IGF-1, относящиеся к женщинам в самой низкой тертиле IGFBP-3, по сравнению с женщинами в наивысшей тертиле IGFBP-3, коррелировали с более низким риском промежуточной / позднестадийной колоректальной аденомы (OR: 0,28, 95% ДИ: 0,09–0,85) и рака (OR: 0,28, 95% ДИ: 0,10–0,83).

Ни IGF-1, ни IGFBP-3 не имели заметного отношения к ранней стадии аденомы. Эти исследования показывают, что высокие уровни циркулирующего IGF-1 и частично низкие уровни IGFBP-3 независимо ассоциированы с повышенным риском большой или тубуло-ворсинчатой / ворсинчатой аденомы толстой кишки и рака. Эти результаты согласовываются с данными, полученными ранее в Physicians' Health Study [51].

Роль IGFBP-3 в развитии колоректального рака была независимо проанализирована Williams A. C. et al [52]. Как было показано, IGFBP-3 усиливает p53-зависимый апоптоз после повреждения ДНК. Таким образом, утрата IGFBP-3 могла бы способствовать развитию толстокишечной аденомы, которая сохраняет функцию p53 дикого типа через подавление сигналов p53-зависимого апоптоза, позволяя выживать аномальным клеткам и формировать опухоль. Кроме того, обнаруживаются нарушения в ткани как аденомы, так и карциномы. Эта модель аналогична распределению TGF-β в нормальной ткани, и тканях аденомы и карциномы [53]. Поскольку известно, что TGF-β является мощным ингибитором роста эпителия толстой кишки [52], это сходство позволяет предположить, что IGFBP-3 может играть важную роль в регуляции дифференцировки и апоптоза эпителия толстой кишки человека [53].

Роль инсулинорезистентности и гиперинсулиемии в развитии колоректального рака была непосредственно оценена Schoen R. E. et al [39] в исследовании, проведенном на 5849 участниках в Cardiovascular Health Study. Авторы выявили 102 случая колоректального рака. Уровень тощачового инсулина не был связан с повышенным риском колоректального рака (OR=1,2), в то время как уровень 2-часового инсули-

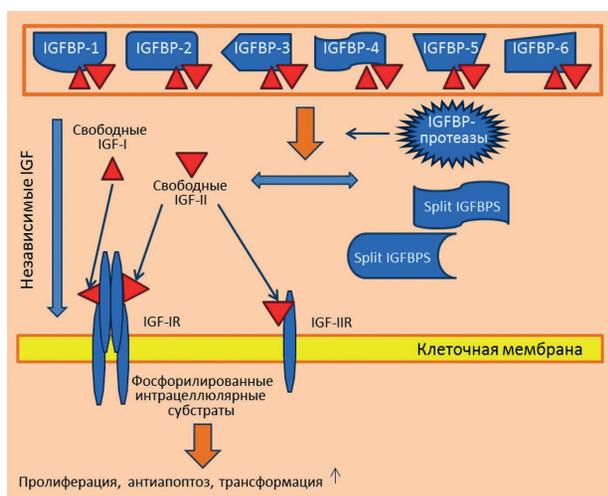


Рисунок 2. Схематическое представление системы инсулиноподобного фактора роста – IGF (объяснения в тексте).

на оказался связанным со значительным увеличением риска (OR=2,0).

Giovannucci E. et al [54] обнаружили, что ИМТ достоверно не связан с повышенным риском дистальной толстокишечной аденомы, независимо от размера опухоли, в то время, как окружность талии и соотношение окружности талии и бедер оказались сильными факторами риска для крупных аденом дистального отдела толстой кишки с диаметром ≥ 1 см, но не были связаны с риском возникновения малых аденом с диаметром < 1 см. Как сообщалось, ассоциация окружности талии с повышенным риском рака оказалась немного сильнее для дистального рака толстой кишки.

Опубликован ряд исследований, которые определяют соотношение между С-пептидом (как индикатором выработки инсулина) и риском рака толстой кишки. Как упомянуто ранее, в исследовании Physicians' Health Study мужчины с уровнем С-пептида на верхнем против нижнего квинтиля имели в 2,7 раза более высокий риск развития колоректального рака после стандартизации по ИМТ и физическим упражнениям; этот относительный риск увеличился до 3,4 после стандартизации по компонентам метаболического синдрома [40].

В проспективном исследовании 14275 женщин в штате Нью-Йорк 3-кратно повышенный риск развития колоректального рака наблюдался у тех, кто находился в верхней квартили уровня С-пептида, и отмечен более 4-кратно повышенный риск рака толстой кишки в отдельности [55].

Таким образом, хроническая гиперинсулинемия обладает онкогенным потенциалом через стимуляцию клеточных сигнальных каскадов, усиливающих клеточную пролиферацию и влияющих на метаболические процессы в клетке. Инсулин усиливает синтез инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) с последующим снижением продукции связывающих белков IGFBP-1–2. Высокий уровень IGF-1 обладает антиапоптотическим эффектом и ускоряет митоз.

Адипокины и воспалительные цитокины

Механизм участия нарушений жирового обмена в канцерогенезе связан с изменениями представлений о жировой ткани как некоего депо, «склада» энергетических запасов.

В настоящее время жировая ткань рассматривается как сложный эндокринный и метаболический орган, реагирующий на различные экзо- и эндогенные сигналы и ответственный за секрецию и синтез гормонов, медиаторов, цитокинов и других сигнальных белков, в целом называемых адипокинами (лептин, адипонектин, интерлейкин 6 (IL-6), тумор-некротизирующий фактор (TNF- α) и др.). Адипокины представляют собой разнородную группу сигнальных молекул, которые играют важную роль в таких про-

цессах, как аппетит и энергетический баланс, воспаление, инсулинорезистентность / чувствительность, ангиогенез, липидный обмен, клеточная пролиферация и атеросклероз. Многие из этих функций связаны либо с метаболическим синдромом, либо с канцерогенезом, и они могут служить связующим звеном между этими двумя патологиями [56].

Существуют статистические данные, подтверждающие наличие нарушений липидного обмена у пациентов с колоректальным раком. Считается, что гипералиментация ассоциирована с колоректальным раком у 27–35% больных [57].

Дисфункция адипоцитов приводит к увеличению количества свободных жирных кислот (FFA), IL-6, TNF- α , снижению уровня адипонектина, что, в свою очередь, поддерживает воспаление и инсулинорезистентность (см. рисунок 3) [58].

Особая роль в развитии рака различных органов, в том числе, и колоректального, отводится адипонектину.

Адипонектин

Адипонектин, 30-кДа дополнение С1q-связанного протеина, является ключевым регулятором чувствительности к инсулину и воспалению и модулирует несколько физиологических процессов, таких как метаболизм глюкозы и жирных кислот. Адипонектин – гормон, секретируемый эксклюзивно в адипоцитах. Он существует в двух формах – в низко- и высокомолекулярной. Первая преимущественно циркулирует в плазме, вторая локализуется внутриклеточно. В тканях имеются соответствующие рецепторы адипонектина (AdipoR1иR2).

В отличие от других адипокинов, таких как лептин, уровни циркулирующего адипонектина уменьшаются у тучных людей и у больных с сахарным

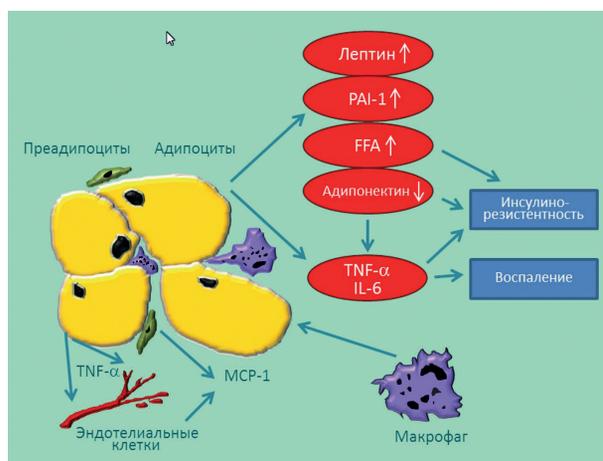


Рисунок 3. Дисфункция адипоцитов при гипералиментации [58]:

FFA – сводные жирные кислоты; IL-6 – интерлейкин-6; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактивный протеин; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена; TNF- α – тумор-некротический фактор α .

диабетом [59]. Снижение концентрации адипонектина плазмы связано с резистентностью к инсулину, диабетом 2 типа и атеросклерозом. Кроме того, недавно было показано, что адипонектин может играть роль в развитии и прогрессировании различных видов злокачественных опухолей. Полученные данные показывают, что адипонектин является важным регулятором клеточной пролиферации. Адипонектин может действовать либо непосредственно на раковые клетки, либо косвенно, путем регулирования общей чувствительности к инсулину [60].

Механизмы, которые могут связывать адипонектин с канцерогенезом

При ожирении снижение уровней адипонектина приводит к развитию резистентности к инсулину и компенсаторной хронической гиперинсулинемии. Повышенные уровни инсулина приводят к повышению уровня биодоступного IGF-1. Инсулин и IGF-1 сигналы через рецепторы инсулина и IGF1R способствуют клеточной пролиферации и ингибируют апоптоз во многих типах тканей, регулируемых активацией секреции VEGF, способствуя, таким образом, канцерогенезу [55]. Также было показано, что адипонектин ингибирует образование TNF- α в макрофагах и его действие в эндотелиальных клетках, содействуя, таким образом, канцерогенезу посредством изменения эффекта TNF- α на пролиферирующие опухолевые клетки и ангиогенез [61].

Адипонектин также может защитить от канцерогенеза посредством более непосредственных эффектов. В частности, было обнаружено, что адипонектин является важным регулятором кроветворения и иммунной системы. Кроме того, адипонектин может препятствовать активации ядерного фактора- κ B (NF- κ B), фактора транскрипции, который активирует VEGF [62].

Известно, что некоторые сигнальные молекулы, такие как 50-AMP- активированные протеинкиназы (AMPK), NF- κ B, пероксисом-пролиферат-активирующие рецепторы (PPAR) – α и β 3 являются посредниками адипонектин-индуцированных метаболических эффектов. AMPK может подавлять рост и / или выживание опухолевых клеток [63]. Наконец, адипонектин может также негативно регулировать ангиогенез (независимо от АМФК) через индукцию апоптоза в сосудистых эндотелиальных клетках путем активации каскада каспаз, группы апоптотических ферментов [64].

Связь между уровнями циркулирующего адипонектина и колоректальным раком была продемонстрирована в нескольких клинических и экспериментальных исследованиях.

Ferroni P. et al [65] в исследовании с участием 60 пациентов с колоректальным раком без метастазов продемонстрировали, что низкие уровни адипонек-

тина негативно коррелируют с нарастанием стадии опухоли и являются независимыми прогностическими факторами рецидива заболевания. Низкие уровни адипонектина были обнаружены у 52% пациентов с рецидивами заболевания по сравнению с 26% безрецидивных пациентов [65].

Аналогичные результаты были получены Wei E. K. et al [66] в проспективном исследовании «случай-контроль» на 18225 мужчинах-участниках Health Professional Follow-up Study. В течение примерно 8 лет наблюдения авторы отметили 25 случаев колоректального рака у 3645 мужчин с наиболее высокими уровнями адипонектина по сравнению с 54 случаями колоректального рака у 3645 мужчин с наиболее низким квинтилем адипонектина.

Таким образом, между концентрацией адипонектина в плазме и риском колоректального рака имеется обратная корреляционная связь. Показано, что высокий уровень адипонектина в плазме снижает риск колоректального рака на 60%. С другой стороны, сниженный уровень адипонектина ведет к развитию инсулин-резистентности, гиперинсулинемии, снижению синтеза в печени инсулиноподобного ростового протеин-1 связывающего фактора (IGFPP1, 2), что ведет к увеличению уровня IGF-1 с последующей промоцией клеточной пролиферации и угнетением апоптоза. Низкая концентрация уровня адипонектина через воздействия на тумор-некротический фактор-альфа (TNF- α), S-активированную протеин-киназу (AMPK), пероксисом-пролиферат-активирующие рецепторы (PPAR) и другие агенты ведет к клеточной пролиферации и ангиогенезу [67].

Лептин

Лептин является 16 кДа гликопротеином, который экспрессируется почти исключительно (> 95%) адипоцитами. Первоначально интерес к лептину был связан с его ролью в ожирении, но в последнее время выявлено, что лептин ассоциирован с воспалительной реакцией, сигналами инсулина и канцерогенезом.

Инсулин и лептин взаимодействуют на различных уровнях в пределах сложной сети сигнальных путей жировой ткани, определяя несколько механизмов, которые могли бы связать лептин с раком толстой кишки. Особое значение для рака имеет влияние лептина на супрессоры сигнальных цитокинов 1 и 3, которые, в свою очередь, ограничивают секрецию инсулина [68].

Хотя данные, непосредственно связывающие лептин с раком толстой кишки немногочисленны, некоторые исследования показали, что повышенный риск рака толстой и прямой кишки связан с высоким уровнем сывороточного лептина.

По данным когортного исследования в Норвегии обнаружено почти 3-кратное увеличение риска рака толстой кишки среди людей с высоким уровнем лептина, независимо от ИМТ [69].

Другое исследование выявило, что мужчины с наивысшими тертилями концентрации лептина имели 3,3-кратно повышенный риск аденомы (95% ДИ: 1,2–8,7) по сравнению с теми, кто относился к низшему тертилю [70]. Связь между концентрацией лептина и колоректальным раком также оценивали у женщин в исследовании «случай-контроль», проведенном в Японии, подтвердив, что повышенный уровень лептина увеличивает риск колоректального рака у женщин, независимо от ИМТ [71].

Park J. H. Y. et al показали, что туморогенная активность жировых клеток тесно связана с иммунно-воспалительными реакциями организма (см. рисунок 4) [72].

Принципиальная схема влияния ожирения на факторы роста и канцерогенез представлена на рисунке 5 [73].

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Накопленные данные показывают, что системное воспаление может быть вероятным механизмом канцерогенеза толстого кишечника.

Исследования показали, что генетические вариации в генах, связанных с воспалением, таких как интерлейкины IL-6, IL-8 и IL-10, связаны с восприимчивостью к колоректальному раку и аденоме.

Как представляется, IL-6 усиливает образование опухолей с помощью паракринного и аутокринного механизмов по стимуляции роста клеток и ингибированию апоптоза. Также концентрация IL-6 отражает статус заболевания и обычно связана с наличием метастазов [74].

TNF- α активирует NF- κ B (фосфорилированием его ингибитора I κ B), который увеличивает производство NO, субстрата для образования активных форм кислорода (АФК) и стимулирует другие воспалительные цитокины [75]. В отношении рака, АФК могут привести к повреждению ДНК посредством нескольких процессов, включая базовую модификацию ДНК, делецию, каркасные сдвиги, разрывы нитей ДНК, связывающих ДНК-белков и хромосомные перестройки.

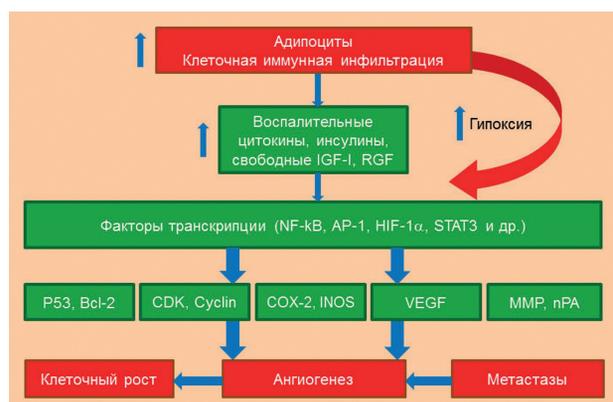


Рисунок 4. Влияние адипоцитов на факторы, регулирующие клеточный рост и ангиогенез [72].

Повреждения ДНК могут происходить в генах, которые играют важную роль в пролиферации клеток (например, gas) или выживании клеток (например, p53), что может затем вызвать прогрессирование рака [76].

Есть несколько исследований, которые продемонстрировали корреляции между высоким уровнем IL-6, TNF- α , С-реактивного белка (CRP) и колоректальным канцерогенезом. Более того, исследование из Греции показало, что высокие уровни сывороточных IL-6, TNF- α и СРБ коррелировали с большим размером опухоли. Связь с размерами опухоли может быть связана с тем, что более крупные опухоли могут вызывать более мощный иммунологический ответ, манифестируемый циркуляцией провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α [77].

Таким образом, гипералиментация поддерживает хроническое воспаление с гиперпродукцией интерлейкина 6, адипонектина, тумор-некротического фактора-альфа и других факторов, что ведет к оксидативному стрессу (ROS) и усиливает риск развития колоректального рака.

PPAR- γ

PPAR- γ , лиганд-активированный фактор транскрипции, является одним из ключевых регуляторов адипогенной дифференциации и гомеостаза глюкозы. Как было показано, PPAR- γ лиганды влияют на пролиферацию и дифференцировку линий раковых клеток. Постепенно растет число исследований, которые продемонстрировали связь между PPAR- γ и колоректальным раком [78].

Исследование Theocharis S. et al продемонстрировало положительное PPAR- γ иммуноокрашивание в 48 из 86 случаев рака толстой кишки (56%). Не было найдено никакой связи между PPAR- γ позитивностью и различными стадиями опухоли по Duke, гистологической градацией дифференцировки опухоли, локализацией опухоли, наличием поражения

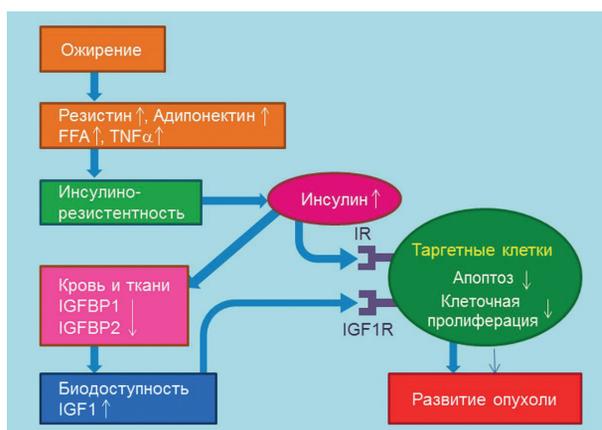


Рисунок 5. Влияние ожирения на факторы роста и канцерогенез [73].

лимфатических узлов и метастазов в печени, венозной инвазией или объемом пролиферирования опухолевых клеток, который оценивается повышенной экспрессией Ki-67. Напротив, экспрессия PPAR- γ статистически значимо коррелировала с экспрессией молекул, связанных с клеточным циклом [79].

Еще одно исследование показало, что агонисты PPAR- γ обладают ингибирующим действием на пролиферацию линии клеток рака толстой кишки, связанным с блоком клеточного цикла G1 и инвазивной активностью. Последний эффект проявляется в некоторых клеточных линиях посредством сниженной регуляции синтеза металлопротеиназы-7 [80].

Резюмируя, можно сказать, что механизм вовлечения метаболического синдрома в патогенез колоректального рака сложен. Он представляет собой комплекс влияний (и взаимовлияний) различных составляющих метаболического синдрома на отдельные молекулярно-клеточные компоненты канцерогенеза, что было суммировано в схемы разными группами исследователей – см. рисунок 6 [73, 81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Связь между метаболическим синдромом и колоректальным раком в настоящее время подтверждается большим количеством эпидемиологических исследований [16, 21, 27, 29, 38]. Компоненты метаболического синдрома оказывают дополнительное воздействие на развитие рака толстой кишки, действуя через разные патофизиологические пути. Это положение базируется на исследованиях детерминант метаболического синдрома (ожирение, абдоминальное распределение жира, физическая активность), клинически значимых последствий (сахарный диабет 2 типа, гипертония) этого син-

дрома, плазменных или сывороточных компонентов метаболического синдрома (гипертриглицеридемия, гипергликемия, низкий уровень холестерина ЛПВП), маркеров гиперинсулинемии или резистентности к инсулину (инсулин, С-пептид) и уровней воспалительных цитокинов сыворотки в связи с риском развития рака толстой кишки или аденомы. Высокий уровень инсулина и инсулинорезистентность являются общими чертами населения промышленно развитых обществ, характеризующимися большой распространенностью лиц с избыточным весом и ожирением, энергетически богатой диетой и образом жизни с низким расходом энергии. Понимание патологических механизмов, которые связывают метаболический синдром и его компоненты и канцерогенез имеет очень важное клиническое значение. Контроль над одним или двумя компонентами метаболического синдрома может привести к более здоровой жизни без рака. Общественные усилия в области здравоохранения, направленные на изменение образа жизни и пищевых привычек, связанных с дисбалансом метаболизма инсулина, могут иметь большую пользу для здоровья населения по ряду заболеваний, включая рак, которые являются основными причинами смертности и заболеваемости в современном обществе.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Zimmet P., Magliano D., Matsuzawa Y., Alberti G., Shaw J.** The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition // *J. Atheroscler. Thromb.* 2005. Vol. 12. P. 295–300.
2. **Vague J.** La differenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesite // *Presse Med.* 1947. Vol. 55. P. 339.
3. **Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., Gordon D.J., Krauss R.M., Savage P.J., Smith S.C. Jr, Spertus J.A., Costa F.** Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // *Circulation.* 2005. Vol. 112. P. 2735–2752.
4. **Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M.** The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. P. 2289–2304.
5. **Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L., Johnson C.L.** Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000 // *JAMA.* 2002. Vol. 288. P. 1723–1727.
6. **Martínez M.A., Puig J.G., Mora M., Aragón R., O'Dogherty P., Antón J.L., Sánchez-Villares T., Rubio J.M., Rosado J., Torres R., Marcos J., Pallardo L.F., Banegas J.R.** Metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and C-reactive protein: the MADRIC (MADridRIesgo Cardio-

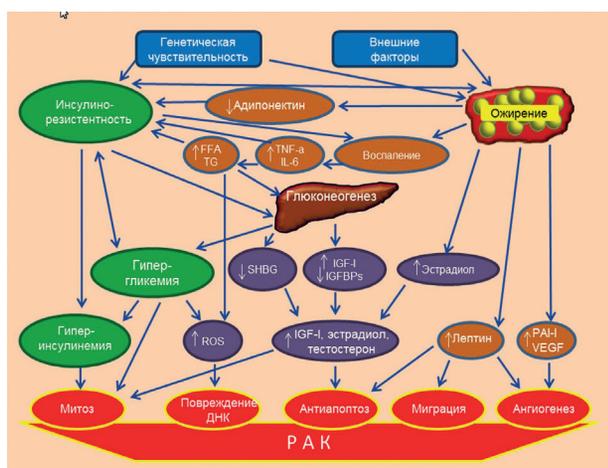


Рисунок 6. Схема факторов, связывающих метаболический синдром с развитием рака [73, 81]. Сокращения:

ROS- активные формы кислорода; SHBG – половой гормон-связывающий глобулин; TG – триглицериды; IGFBPs – белки, связывающие инсулин-подобные ростовые факторы; IGF-1 – инсулин-подобный факторроста 1; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

- vascular) Study // *Metabolism*. 2008. Vol. 57. P. 1232–1240.
7. **Hildrum B., Mykletun A., Hole T., Midthjell K., Dahl A.A.** Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study // *BMC Public Health*. 2007. Vol. 7. P. 220–227.
 8. **Cameron A.J., Shaw J.E., Zimmet P.Z.** The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2004. Vol. 33. P. 351–375.
 9. **Кайдашев И.П.** Эволюция понятия «метаболический синдром» и его современное значение // *Укр. Мед. Часопис*. 2012. Т. 2. № 88. С. 157–160.
 10. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009. № 6. С. 1–29.
 11. **Ninomiya J.K., L'Italien G., Criqui M.H., Whyte J.L., Gamst A., Chen R.S.** Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 42–46.
 12. **Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.** The metabolic syndrome // *Lancet*. 2005. Vol. 365. P. 1415–1428.
 13. **Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L.** Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. 2004. Vol. 364. P. 937–952.
 14. **Kreger B.E., Splansky G.L., Schatzkin A.** The cancer experience in the Framingham Heart Study cohort // *Cancer*. 1991. Vol. 67. P. 1–6.
 15. **Boyle P., Leon M.E.** Epidemiology of colorectal cancer // *Br. Med. Bull.* 2002. Vol. 64. P. 1–25.
 16. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. IX // Ed. Curado M.P., Edwards B., Shin H.R., Storm H., Ferlay J., Heanue M., Boyle P.: IARC Scientific Publications. 2007. 895 p.
 17. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 // World health organization, International agency for research on cancer // <http://globocan.iarc.fr/>
 18. **Давыдов М.И., Аксель Е.М.** Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2011. Т. 22. № 3. С. 54–77.
 19. **Garow D.** Metabolic syndrome is a risk factor for colorectal cancer in the United States // *American College of Gastroenterology 2008 Annual Scientific Meeting*. 2008. October 6.
 20. **Aleksandrova K., Boeing H., Jenab M., Bas Bueno-de-Mesquita H., Jansen E., et al.** Metabolic Syndrome and Risk of Colon and Rectal Cancer: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study // *Cancer Prev. Res.* 2011. Vol. 4. P. 1873–1883.
 21. **Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J.** Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U. S. adults // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 1625–1638.
 22. **Calle E.E., Kaaks R.** Overweight, Obesity and Cancer: Epidemiological Evidence and Prop Mechanisms // *Nature Reviews Cancer*. 2004. Vol. 4. No. 8. P. 579–591.
 23. **Parkin D.M., Boyd L.** Cancers attributable to overweight and obesity in the UK in 2011 // *British Journal of Cancer*. 2011. Vol. 105. P. 34–37.
 24. **Luo W., Cao Y., Liao C., Gao F.** Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: A meta-analysis of twenty four cohort studies // *Colorectal Disease*. 2012. Vol. 14. No. 11. P. 1307–1312.
 25. **Parkin D.M., Boyd L., Walker L.C.** The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. Summary and conclusions. // *Br. J. Cancer*. 2011. Vol. 105. P. 77–81.
 26. **Cao H., Jin C., Huang D.** Changes in serum IGF-1 level and tumor VEGF expression in mice with colorectal cancer under hyperglycemic conditions // *Molecular Medicine Reports*. 2013. Vol. 7. No. 4. P. 1361–1365.
 27. **Ahmed R.L., Schmitz K.H., Anderson K.E., Rosamond W.D., Folsom A.R.** The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer // *Cancer*. 2006. Vol. 107. P. 28–36.
 28. **Trevisan M., Liu J., Muti P., Misciagna G., Menotti A., Fucci F.** Markers of insulin resistance and colorectal cancer mortality // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001. Vol. 10. P. 937–941.
 29. **Khaw K.T., Wareham N., Bingham S., Luben R., Welch A., Day N.** Preliminary communication: glycated hemoglobin, diabetes, and incident colorectal cancer in men and women: a prospective analysis from the European prospective investigation into cancer-Norfolk study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004. Vol. 13. P. 915–919.
 30. **Saydah S.H., Platz E.A., Rifai N., Pollak M.N., Brancati F.L., Helzlsouer K.J.** Association of markers of insulin and glucose control with subsequent colorectal cancer risk // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003. Vol. 12. P. 412–418.
 31. **Stocks T., Lukanova A., Johansson M., Rinaldi S., Palmqvist R., Hallmans G., Kaaks R., Stattin P.** Components of the metabolic syndrome and colorectal

- cancer risk; a prospective study // *Int. J. Obes. (Lond.)* 2008. Vol. 32. P. 304–314.
32. **Pischon T., Lahmann P.H., Boeing H., Friedenreich C., Norat T., et al.** Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) // *J. Natl. Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. P. 920–931.
 33. **Moon-Chan Kim, Chang-Sup Kim, Tae-Heum Chung, Hyoung-Ouk Park, Cheol-In Yoo** Metabolic syndrome, lifestyle risk factors, and distal colon adenoma: A retrospective cohort study // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17. No. 35. P. 4031–4037.
 34. **Moore L.L., Bradlee M.L., Singer M.R., Splansky G.L., Proctor M.H., Ellison R.C., Kreger B.E.** BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004. Vol. 28. P. 559–567.
 35. **Otake S., Takeda H., Suzuki Y., Fukui T., Watanabe S., Ishihama K., Saito T., Togashi H., Nakamura T., Matsuzawa Y., Kawata S.** 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.
 36. **Hamoudi W. T. Y., Dumitrascu D. L.** Is there an association between coronary heart disease and colorectal carcinoma? Results from a pilot study // *Rom J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 6. P. 13–16.
 37. **Byung Chang Kim, Aesun Shin, Chang Won Hong, Dae Kyung Sohn, Kyung Su Han, KumHeiRyu, Bum Joon Park, Ji Hyung Nam, Ji Won Park, Hee Jin Chang, HyoSeong Choi, Jeongseon Kim, Jae Hwan Oh** Association of colorectal adenoma with components of metabolic syndrome // *Cancer Causes Control.* 2012. Vol. 23. P. 727–735.
 38. **Colangelo L.A., Gapstur S. M., Gann P. H., Dyer A. R., Liu K.** Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002. Vol. 11. P. 385–391.
 39. **Schoen R. E., Tangen C. M., Kuller L. H., Burke G. L., Cushman M., Tracy R. P., Dobs A., Savage P.J.** Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 1999. Vol. 91. P. 1147–1154.
 40. **Ma J., Giovannucci E., Pollak M., Leavitt A., Tao Y., Gaziano J.M., Stampfer M.J.** A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men // *J. Natl. Cancer Inst.* 2004. Vol. 96. P. 546–553.
 41. **Wei E. K., Ma J., Pollak M.N., Rifai N., Fuchs C.S., Hankinson S.E., Giovannucci E.** C-peptide, insulin-like growth factor binding protein-1, glycosylated hemoglobin, and the risk of distal colorectal adenoma in women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006. Vol. 15. P. 750–755.
 42. **Jie You, Wen-Yue Liu, Gui-Qi Zhu, Ou-Chen Wang, Rui-Min Ma, Gui-Qian Huang, Ke-Qing Shi, Gui-Long Guo, Martin Braddock, Ming-HuaZheng** Metabolic syndrome contributes to an increased recurrence risk of non-metastatic colorectal cancer // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6. No. 23. P. 19880–19890.
 43. **Shaposhnikov A.V., Riadinskaya L.A.** Comorbidity among patients with colorectal cancer // *ASCO Annual Meeting Proceedings.* 2014. ID: e 14651.
 44. **Sandhu M.S., Dunger D.B., Giovannucci E.L.** Insulin, insulinlike growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2002. Vol. 94. P. 972–980.
 45. **Grimberg A., Cohen P.** Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis // *J. Cell Physiol.* 2000. Vol. 183. P. 1–9.
 46. **Warren R. S., Yuan H., Matli M. R., Ferrara N., Donner D.B.** Induction of vascular endothelial growth factor by insulinlike growth factor 1 in colorectal carcinoma // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. P. 29483–29488.
 47. **Gionleme O., Diamantidis M.D., Katsaros M.G.** Is diabetes a causal agent for colorectal cancer? Pathophysiological and molecular mechanisms // *W.J. G.* 2011. Vol. 17. No. 4. P. 444–448.
 48. **Pais R., Silaghi H., Silaghi A. C., Rusu M. L., Dumitrascu D. L.** Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer // *W.J. G.* 2009. Vol. 15. No. 41. P. 5141–5148.
 49. **Jenkins P.J.** Acromegaly and cancer // *Horm. Res.* 2004. Vol. 62. No. 1. P. 108–115.
 50. **Giovannucci E., Pollak M.N., Platz E.A., Willett W.C., Stampfer M.J., Majeed N., Colditz G.A., Speizer F.E., Hankinson S.E.** A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000. Vol. 9. P. 345–349.
 51. **Ma J., Pollak M.N., Giovannucci E., Chan J.M., Tao Y., Hennekens C.H., Stampfer M.J.** 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. Vol. 91. P. 620–625.
 52. **Williams A.C., Collard T.J., Perks C.M., Newcomb P., Moorghen M., Holly J.M., Paraskeva C.** Increased p53-dependent apoptosis by the insulin-like growth factor binding protein IGFBP-3 in human colonic adenoma-derived cells // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. P. 22–27.
 53. **Barnard J.A., Beauchamp R.D., Coffey R.J., Moses H.L.** Regulation of intestinal epithelial cell growth by transforming growth factor type beta // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989. Vol. 86. P. 1578–1582.
 54. **Giovannucci E., Ascherio A., Rimm E.B., Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C.** Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 122. P. 327–334.

55. **Kaaks R., Toniolo P., Akhmedkhanov A., Lukanova A., Biessy C., Dechaud H., Rinaldi S., Zeleniuch-Jacquotte A., Shore R. E., Riboli E.** Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF) – I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women // *J. Natl. Cancer Inst.* 2000. Vol. 92. P. 1592–1600.
56. **Cowey S., Hardy R.W.** The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer? // *Am. J. Pathol.* 2006. Vol. 169. P. 1505–1522.
57. **Calle E. E., Kaaks R.** Overweight, Obesity and Cancer: Epidemiological Evidence and Prop Mechanisms // *Nature Reviews Cancer.* 2004. Vol. 4. No. 8. P. 579–591.
58. **Rob C. M., van Kruijsdijk, van der Wall E., Visseren F. L.** Obesity and Cancer: The Role of Dysfunctional Adipose Tissue // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009. Vol. 18. P. 2569–2578.
59. **Vona-Davis L., Howard-McNatt M., Rose D. P.** Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer // *Obes. Rev.* 2007. Vol. 8. P. 395–408.
60. **Barb D., Williams C. J., Neuwirth A. K., Mantzoros C. S.** Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 86. P. S858-S866.
61. **Rose D. P., Komninou D., Stephenson G. D.** Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer // *Obes. Rev.* 2004. Vol. 5. P. 153–165.
62. **Wang Y., Lam K. S., Xu J. Y., Lu G., Xu L. Y., Cooper G. J., Xu A.** Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 18341–18347.
63. **Goldstein B. J., Scalia R.** Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 2563–2568.
64. **Brakenhielm E., Veitonmaki N., Cao R., Kihara S., Matsuzawa Y., Zhivotovsky B., Funahashi T., Cao Y.** Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101. P. 2476–2481.
65. **Ferroni P., Palmirotta R., Spila A., Martini F., Raparelli V., Fossile E., Mariotti S., Del Monte G., Buonomo O., Roselli M., Guadagni F.** Prognostic significance of adiponectin levels in non-metastatic colorectal cancer // *Anticancer Res.* 2007. Vol. 27. P. 483–489.
66. **Wei E. K., Giovannucci E., Fuchs C. S., Willett W. C., Mantzoros C. S.** Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study // *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. Vol. 97. P. 1688–1694.
67. **Kelesidis I., Kelesidis T., Mantzoros C. S.** Adiponectin and Cancer: a systematic review // *British Journal of Cancer.* 2006. Vol. 94. P. 1221–1225.
68. **Slattery M. L., Wolff R. K., Herrick J., Caan B. J., Potter J. D.** Leptin and leptin receptor genotypes and colon cancer: gene-gene and gene-lifestyle interactions // *Int. J. Cancer.* 2008. Vol. 122. P. 1611–1617.
69. **Stattin P., Lukanova A., Biessy C., Soderberg S., Palmqvist R., Kaaks R., Olsson T., Jellum E.** Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? // *Int. J. Cancer.* 2004. Vol. 109. P. 149–152.
70. **Chia V. M., Newcomb P. A., Lampe J. W., White E., Mandelson M. T., McTiernan A., Potter J. D.** Leptin concentrations, leptin receptor polymorphisms, and colorectal adenoma risk // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007. Vol. 16. P. 2697–2703.
71. **Tamakoshi K., Toyoshima H., Wakai K., Kojima M., Suzuki K. et al.** Leptin is associated with an increased female colorectal cancer risk: a nested case-control study in Japan // *Oncology.* 2005. Vol. 68. P. 454–461.
72. **Park J. H. Y., Kang Y.-H., Sung M. K., Kwon D. Y., Yang Y.** Diet-Induced Obesity, Inflammation and Cancer // *J. Food Drug Analysis.* 2012. Vol. 20. No. 1. P. 237–240.
73. **Cowey S., Hardy R.W.** The metabolic syndrome. A high-risk state for cancer? // *Am. J. Pathol.* 2006. V. 169. No. 5. P. 1505–1522.
74. **Chung Y. C., Chang Y. F.** Serum interleukin-6 levels reflect the disease status of colorectal cancer // *J. Surg. Oncol.* 2003. Vol. 83. P. 222–226.
75. **Sonnenberg G. E., Krakower G. R., Kissebah A. H.** A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome // *Obes. Res.* 2004. Vol. 12. P. 180–186.
76. **Valko M., Izakovic M., Mazur M., Rhodes C. J., Telsner J.** Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence // *Mol. Cell Biochem.* 2004. Vol. 266. P. 37–56.
77. **Nikiteas N. I., Tzanakis N., Gazouli M., Rallis G., Daniilidis K., Theodoropoulos G., Kostakis A., Peros G.** Serum IL-6, TNFalpha and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: prognostic implications // *World J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 11. P. 1639–1643.
78. **Fajas L., Debril M. B., Auwerx J.** Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: from adipogenesis to carcinogenesis // *J. Mol. Endocrinol.* 2001. Vol. 27. P. 1–9.
79. **Theocharis S., Giaginis C., Parasi A., Margeli A., Kakisis J., Agapitos E., Kouraklis G.** Expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in colon cancer: correlation with histopathological parameters, cell cycle-related molecules, and patients' survival // *Dig. Dis. Sci.* 2007. Vol. 52. P. 2305–2311.
80. **Shen D., Deng C., Zhang M.** Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists inhibit the proliferation and invasion of human colon cancer cells // *Postgrad Med. J.* 2007. Vol. 83. P. 414–419.
81. **Arcidiacono B. et al.** Insulin Resistance and Cancer Risk: An Overview of the Pathogenic Mechanisms // *Experimental Diabetes Research.* 2012. ID 789174.

Abstract

The metabolic syndrome and visceral obesity have an increasing prevalence and incidence in the general population. The actual prevalence of the metabolic syndrome is 24% in US population and between 24,6% and 30,9% in Europe. As demonstrated by many clinical trials (NAHANES III, INTERHART) the metabolic syndrome is associated with an increased risk of both diabetes and cardiovascular disease. In addition to cardiovascular disease, individual components of the metabolic syndrome have been linked to the development of cancer, particularly to colorectal cancer. Colorectal cancer is an important public health problem; in the year 2000 there was an estimated total of 944717 incident cases of colorectal cancer diagnosed world-wide. This association is sustained by many epidemiological studies. Recent reports suggest that individuals with metabolic syndrome have a higher risk of colon or rectal cancer. Moreover, the clusters of metabolic syndrome components increase the risk of associated cancer. The physiopathological mechanism that links metabolic syndrome and colorectal cancer is mostly related to abdominal obesity and insulin resistance. Population and experimental studies demonstrated that hyperinsulinemia, elevated C-peptide, elevated body mass index, high levels of insulin growth factor-1, low levels of insulin growth factor binding protein-3, high leptin levels and low adiponectin levels are all involved in carcinogenesis. Understanding the pathological mechanism that links metabolic syndrome and its components to carcinogenesis has a major clinical significance and may have profound health benefits on a number of diseases including cancer, which represents a major cause of mortality and morbidity in our societies.

*Статья поступила 10 января 2016 г.
Принята в печать 4 февраля 2016 г.*