

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ЯК ПРЕДИКТОР КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

У даному науковому огляді літератури наведені результати досліджень, присвячених проблемі асоціації метаболічного синдрому та онкологічної патології. Викладено наявні на сьогоднішній день факти, що свідчать про роль метаболічного синдрому у виникненні та прогресуванні ракових захворювань.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, рак

Вступ. Метаболічний синдром (МС) давно вийшов за рамки певного, колись названого Kaplan NM [12] смертельного квартету. Сьогодні доводиться говорити про цілий оркестр, який, на жаль, занадто часто грає реквієм своєму власникові. У багатьох дослідженнях неодноразово було доведено, що присутність у пацієнта МС істотно підвищує ризик розвитку інсультів, інфарктів та інших серцево-судинних катастроф, при цьому збільшується і частота їх смертельних результатів. Сьогодні ж хочеться звернути увагу на не менш важливий аспект асоціації МС і онкологічних захворювань, оскільки все частіше ця проблема виникає в медичних колах і з завидною регулярністю з'являються результати досліджень, які вивчають вплив компонентів МС на виникнення, прогресування і результат раку різної локалізації. Правда, не такої вже і різної. Як буде показано нижче, через незрозумілі досі причини, у пацієнтів із МС найчастіше виникає рак травної системи та статевих органів.

Метаболічний синдром та стравохід Барретта. Ризик розвитку стравоходу Барретта і аденокарциноми стравоходу також корелюють з абдомінальним ожирінням [2, 5, 22, 30]. Проте деякі дослідники вважають, що МС не є фактором ризику виникнення стравоходу Барретта [19]. L. A. Healy та співавт. у своєму дослідженні показали, що ожиріння є фактором ризику виникнення як ГЕРХ, так і стравоходу Барретта, проте МС діагностувався з однаковою частотою як в одній, так і в іншій групі. Разом із тим, підвищений рівень СРП (більше 10 мг/л) частіше спостерігався у чоловіків зі стравоходом Барретта [3].

Метаболічний синдром та колоректальний рак. Численні дослідження останніх років свідчать про те, що ожиріння є одним з основних факторів ризику розвитку колоректального раку (КРР). У більшості проведених досліджень ожиріння у чоловіків асоціювалося з підвищенням відносного ризику КРР приблизно в 1,5-2 раз порівняно з особами із нормальним ІМТ [10]. Серед жінок з підвищеним ІМТ такого чіткого взаємозв'язку не встановлено, хоча є дані про те, що у них існує взаємозв'язок між збільшенням окружності талії і підвищенням ризику КРР

Ahmed RL та співавт. (2006) при проведенні популяційного когортного дослідження дійшли до висновку, що метаболічний синдром є чинником ризику для виникнення колоректального раку в чоловіків, у той час як у жінок такої закономірності не виявлено [27].

В одному з досліджень показаний тісний взаємозв'язок між КРР і кількістю вісцерального жиру (за даними комп'ютерної томографії) [4]. Крім ожиріння за абдомінальним типом, факторами ризику для розвитку КРР визнані малорухливий спосіб життя, цукровий діабет, гіперглікемія і гіперінсулінемія [10].

L. A. Healy (2009) вперше доповів про високу поширеність МС та центрального ожиріння в когорті ірландських пацієнтів із колоректальним раком. На думку вченого МС пов'язаний із більш агресивним фенотипом пухлини. Наявність МС була в значною мірою пов'язана з більш вираженою патологічною стадією ($p=0,018$), залученням лімфатичних вузлів ($p=0,004$) та екстрामуральним ураженням судин ($p=0,012$), і ці ефекти були вірогідно ($p<0,05$) більш виражені у чоловіків [17]. V. Lohsirawat (2009) відзначає, що у хворих із МС після оперативного втручання з приводу КРР була вища частота післяопераційних ускладнень і довша тривалість перебування в стаціонарі, ніж у пацієнтів без МС. Цей кластер метаболічних порушень, а не кожен окремих компонент МС, був достовірним предиктором поганого хірургічного прогнозу при даному типі оперативного втручання [11].

D. Garrow та M. Delege (2008) у великому популяційному дослідженні в США, результати якого були представлені в доповіді на 73-у Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology, встановили, що пацієнти з метаболічним синдромом мають на 75% вищий ризик виникнення колоректального раку, порівняно з пацієнтами без МС [21].

Giovanucci E. (2007), проаналізувавши епідеміологічні дані за останні 10 років, встановив, що у пацієнтів із МС вищий ризик розвитку КРР Ці докази включають дослідження, в яких вивчався зв'язок складових МС (ожиріння, абдомінального розподілу жиру та фізичної активності), клінічних

проявів цього синдрому (ЦД II типу та гіперінсулінемії), компонентів плазми та сироватки крові, що пов'язані із МС (гіпертригліцеридемія, гіперглікемія, зниження холестерину ЛПВЩ) та маркерів гіперінсулінемії та інсулінорезистентності (інсулін та С-пептид), які є основними метаболічними зрушеннями при МС. Учений підкреслює, що хоча механізми цих асоціацій невідомі, але тут може мати велике значення вплив гіперінсулінемії на підвищення концентрації вільного чи біодоступного інсуліноподібного фактора росту-1 [9].

Асоціація між МС та КРР на сьогодні підтверджена великою кількістю епідеміологічних досліджень [6, 23, 25, 27]. Вивчено, що компоненти МС мають аддитивний ефект на виникнення КРР, діючи різними патогенетичними шляхами. Гіперінсулінемія та інсулінорезистентність є поширеними явищами у індустріальному суспільстві, яке характеризується великою кількістю осіб із надмірною вагою тіла та ожирінням, дієтою, багатою на легкозасвоювані енергомісткі вуглеводи, та способом життя, визначальною особливістю якого є мала енерговитрата. Розуміння патологічних механізмів, які пов'язують МС та його компоненти з канцерогенезом, має велике клінічне значення. Контролювання хоча б одного чи двох компонентів МС може призвести до тривалішого та активнішого життя без ракових захворювань [14].

Relucchi С. та співавт. (2010) проаналізували дані, отримані в результаті багатоцентрових досліджень за типом випадок-контроль, які проводилися в Італії та Швейцарії і включали 1378 випадків раку товстої кишки, 878 випадків раку прямої кишки та 4661 контрольний випадок. Що стосується кожного з компонентів МС, коефіцієнти співвідношення КРР у чоловіків були 1.27 (95% ДІ, 0.95-1.69) для діабету, 1.24 (95% ДІ, 1.03-1.48) для гіпертензії, 1.14 (95% ДІ, 0.93-1.40) для гіперхестеринемії та 1.26 (95% ДІ, 1.08-1.48) для надмірної ваги у віці 30 років. Відповідні коефіцієнти співвідношення для жінок були 1.20 (95% ДІ, 0.82-1.75), 0.87 (95% ДІ, 0.71-1.06), 0.83 (95% ДІ, 0.66-1.03) та 1.06 (95% ДІ, 0.86-1.30). Ризик виникнення КРР був підвищений у чоловіків (КС=1.86; 95% ДІ, 1.21-2.86), але не у жінок (КС=1.13; 95% ДІ, 0.66-1.93) з МС. Коефіцієнт співвідношення – 2.09 (95% ДІ, 1.38-3.18) у чоловіків та 1.15 (95% ДІ, 0.68-1.94) у жінок із трьома і більше компонентами МС, порівняно з особами без жодного компонента. Результати були однакові для раку товстої кишки та прямої кишки. Таким чином, у своєму дослідженні вчені підтвердили наявність прямої асоціації між МС та раком товстої кишки і прямої кишки у чоловіків, у жінок такої асоціації не визначили [18].

Liu CS та співавт. (2010) у своєму дослідженні, проведеному серед китайських чоловіків та жінок, показали, що підвищення ймовірності виникнення колоректальної аденоми та передпухлинних уражень прямої кишки асоційоване з МС. Разом із

тим, центральне ожиріння та дисліпідемія визначені незалежними факторами ризику виникнення колоректальної аденоми [7].

Таким чином, велика кількість досліджень свідчить, що у пацієнтів із МС КРР розвивається частіше та має складніший перебіг. Але в цьому, здавалося б, незаперечному факті є певне протиріччя. Воно полягає в наступному. З одного боку, пацієнти з МС для профілактики кардіоваскулярних ускладнень постійно повинні приймати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), зокрема аспірин, з іншого – прийом НПЗП зменшує частоту розвитку раку товстої кишки. Отже, або пацієнти з МС, які брали участь в дослідженнях щодо КРР, не приймали НПЗП (що сумнівно, тому що західна медицина суворо дотримується протоколів лікування), або негативні впливи МС на розвиток КРР набагато більші, ніж позитивний вплив НПЗП.

Метаболічний синдром і рак передміхурової залози. Результати багатьох досліджень звертають увагу на те, що наявність МС може підвищувати ризик розвитку раку простати [16, 28]. Проте існують дані, які свідчать, що така залежність спостерігається у представників тільки афроамериканської раси [26]. Згідно з повідомленням дослідників у *Lancet Oncology*, ожиріння і гіперінсулінемія, а також поєднання цих двох станів, підвищують ризик смерті серед чоловіків, які страждають на рак передміхурової залози [24]. В той же час, деякі дослідники не знаходять достатніх доказів, які б переконливо свідчили, що наявність МС чи його компонентів може пояснити високий рівень смертності від раку простати у країнах із «західним типом дієти та способом життя» [8]. Таким чином, скоріше за все МС таки є фактором ризику розвитку раку простати, проте навряд чи одним із головних.

Метаболічний синдром і рак ендометрія. У літературі неодноразово трапляються публікації, в яких акцентується увага на прямій асоціації між окремими компонентами МС, такими як ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ожиріння і рак ендометрія. Однак трапляються і такі, які вивчали роль самого МС у розвитку раку ендометрію. Так, V. Rosato та ін. (2011) обстежили 454 жінок зі встановленим діагнозом раку ендометрія і порівняли їх з 798 жінками контрольної групи. Дослідники дійшли висновку, що присутність МС збільшує ризик виникнення раку ендометрія в 1,67 – 2,77 рази в тому випадку, якщо враховується окружність талії в критеріях постановки діагнозу МС. Якщо ж замість окружності талії брати до уваги індекс маси тіла, то цей показник збільшується до 8,40 [13].

Метаболічний синдром і рак підшлункової залози. Rosato V і співавт. (2011) вивчали вплив МС і його компонентів на ризик розвитку раку підшлункової залози (РПЖ) серед італійців. Вони встановили, що найбільший вплив на розвиток

РПЖ з усіх компонентів МС має цукровий діабет. Крім того, наявність трьох і більше компонентів також істотно збільшує ризик розвитку цього грізного захворювання [20].

Метаболічний синдром і рак грудної залози. Щепотін І.Б. і співавт. у своєму дослідженні звертають увагу на те, що присутність МС в загальному негативно позначається на перебігу раку грудної залози (РГЗ). У хворих із МС достовірно частіше реєструються пухлини розміром більше 2 см у діаметрі і з більш вираженим метастатичним потенціалом порівнянно з хворими без метаболічних порушень, пов'язаних із МС. А дворічне безрецидивне виживання у хворих на РГЗ із МС в 17% випадків менше, ніж у хворих без ознак останнього [1]. Pasanisi P. (2006) також вивчали прогностичну роль МС при РГЗ. Обстеживши 110 жінок у постменопаузі, вони виявили, що скориговане відношення небезпеки рецидиву до наявності метаболічного синдрому на початку дослідження склало 3,0 [15].

У виникненні та прогресуванні РГЗ певну роль відіграє гормональний дисбаланс, наявний при МС. Зокрема, експерименти *in vitro* показали, що лептин стимулює, а адипонектин пригнічує проліферацію пухлинних клітин і ангіогенез мікросудин, що дуже важливо для розви-

тку і прогресування РГЗ, оскільки при МС відзначається гіперлептинемія і дефіцит адипонектина, які продукуються жировою тканиною. Крім того, при МС простежується екстрагландулярний синтез естрогенів, зниження статевого гормон-зв'язуючого глобуліну з подальшим високим рівнем біоактивного вільного естрадіолу в плазмі, що супроводжується збільшенням біосинтезу інсуліну. Ці механізми мають мітогенний ефект як на недиференційовані, так і на неопластичні епітеліальні клітини грудної залози [29].

Висновки. Метаболічний синдром являє собою складну та багатогранну патологію, яка характеризується ураженням практично всіх органів та систем людини. Розвиваючись та прогресуючи, метаболічний синдром порушує тонкі механізми регуляції діяльності організму, часто призводячи до сумних результатів. Так, у поданому огляді сучасних уявлень про канцерогенез на фоні метаболічного синдрому чітко прослідковується взаємозв'язок між його розвитком та появою онкологічних захворювань. Звичайно, багато питань залишаються відкритими, проте зрозуміло одне – вчасно встановлений діагноз та проведення лікування МС дозволять попередити не лише серцево-судинні катастрофи, а і розвиток онкологічних захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Особенности течения инвазивного рака грудной железы у больных с метаболическим синдромом / И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, И.И. Люботя [и др.] // Клиническая онкология. — 2011. — № 1 (1). — С. 50—54.
2. Abdominal Obesity and the Risk of Barrett's Esophagus / B Hashem, El-Serag, Peter Kwapil // The American Journal of Gastroenterology. — 2005. — № 100. — P. 2151—2156.
3. A comparison of the prevalence of central adiposity and metabolic syndrome in Barrett's esophagus and non Barrett's-gastro-esophageal reflux disease / L. A. Healy, A. M. Ryan, N. Ravi // Poster Exhibition/Poster Rounds 09:00 — 05:05 S10/11/12 Monday Nov 23rd, 2009.
4. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance / S. Otake, H. Takeda, Y. Suzuki [et al.] // Clin.Cancer Res. — 2005. — № 11. — P. 3642—3646.
5. Bray G. Drug treatment of the overweight patient. / Bray G., Ryan D. // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. — P. 2239—2252.
6. Cancer Incidence in Five Continents / M.P. Curado, B. Edwards, H.R. Shin [et al.] // IARC Scientific Publications — 2007 — № 160 — Vol. IX. Available from: URL: <http://ci5.iarc.fr>
7. Central obesity and atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome are associated with increased risk for colorectal adenoma in a Chinese population. / C.S. Liu, H.S. Hsu, Li Cl [et al.] // BMC Gastroenterol. — 2010. — № 10. — P. 51
8. Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. / R.M. Martin, L. Vatten, D. Gunnell // Cancer Causes Control. — 2009. — № 20(7). — P.1181—1192.
9. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. / Giovannucci E. // Am J Clin Nutr. — 2007. — № 86(3). — P. 836—842.
10. Giovannucci E. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of colon, prostate and pancreas / E. Giovannucci, D. Michaud // Gastroenterology. — 2007. — № 132. — P. 2208—2225.
11. Impact of metabolic syndrome on the short-term outcomes of colorectal cancer surgery. / V. Lohsiriwat, W. Pongsanguansuk, N. Lertakyamanee [et al.] // Dis Colon Rectum. — 2010 — № 53 (2). — P. 186—191.
12. Kaplan N.M. The deadly quartet: Upper—body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. / Kaplan N.M. // Arch Intern Med. — 1989. — № 149. — P. 1514—1520.
13. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk / V. Rosato, A. Zucchetto, C. Bosetti [et al.] // Annals of Oncology. — 2011. — Vol. 22 № 4. — P. 884—889.
14. Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer / Raluca Pais, Horatiu Silaghi, Alina Cristina Silaghi [et al.] // World J Gastroenterol. — 2009. — № 15(41). — P. 5141—5148.
15. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. / P. Pasanisi, F. Berrino, M. De Petris [et al.] // Int J Cancer. — 2006. — № 119(1). — P. 236—238.
16. Metabolic syndrome in patients with prostate cancer / I.A. de Santana, G.S. Moura, N.F. Vieira [et al.] // Sao Paulo Med J. — 2008. — № 126(5). — P. 274—278.

17. Metabolic syndrome is associated with aggressive colorectal tumor phenotype in males only / L. A. Healy, J. Howard, A. Ryan [et al.] // *Malnutrition Matters, Joint BAPEN and Nutrition Society Meeting*, 13—14 October 2009, Cardiff — Poster Exhibition/Poster Rounds 09:00 — 05:05 S10/11/12.
18. Metabolic syndrome is associated with colorectal cancer in men / Pelucchi C, Negri E, Talamini R // *Eur J Cancer*. — 2010. — vol. 46, № 10. — P. 1866—1872.
19. Metabolic Syndrome Is Not a Risk Factor for Barrett's Esophagus / Sachin B. Wani, Krishna Pondugula, Ajay Bansal [et al.] // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 134, Issue 4, Supplement 1 — Page A—321.
20. Metabolic syndrome and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy and meta-analysis / Rosato V, Tavani A, Bosetti C [et al.] // *Metabolism*. — 2011. — № 60(10). — P. 1372—1378.
21. Metabolic Syndrome Ups Colorectal Cancer Risk [Електронний ресурс] : Режим доступу: <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/10/081006092654.htm>
22. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. / H. El-Serag, D. Graham, J. Satia [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 1243—1250.
23. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. / E.E. Calle, Rodriguez C, Walker—Thurmond K [et al.] // *N Engl J Med*. — 2003. — № 348. — P. 1625—1638.
24. Prediagnostic body-mass index, plasma C—peptide concentration, and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: a long-term survival analysis. / J. Ma, H. Li, E. Giovannucci [et al.] // *The Lancet Oncology* — 2008. — Vol.9, № 11. — P. 1039 — 1047.
25. 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. / K.T. Khaw, N. Wareham, S. Bingham, [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. — 2004. — № 13. — P. 915—919.
26. Racial differences in risk of prostate cancer associated with metabolic syndrome. / J.L. Beebe-Dimmer, N.L. Nock, C. Neslund-Dudas [et al.] // *Urology*. — 2009. — № 74(1). — P. 185—190.
27. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer / R.L. Ahmed, K.H. Schmitz, K.E. Anderson [et al.] // *Cancer*. — 2006. — № 107. — P. 28—36.
28. The metabolic syndrome and risk of prostate cancer in Italy. / Pelucchi C; Serraino D; Negri E [et al.] // *Ann Epidemiol*. — 2011. — № 21(11). — P. 835—841.
29. Vona-Davis L Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. / L. Vona-Davis, M. Howard-McNatt, D.P. Rose // *Obes Rev*. — 2007. — № 8(5). — P. 395—408.
30. Wu J. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation / J. Wu, I. Mui, C. Cheung // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132. — P. 883—889.

K.I CHOPEY, Y.O. MYKHALKO, I.V. CHOPEY

Uzhgorod National University, Faculty of Postgraduate Education, Chair of Therapy and Family Medicine, Uzhgorod

METABOLIC SYNDROME AS PREDICTOR OF CARCEROGENESIS

In recent scientific literature review results of studies on the problem of the association of metabolic syndrome and cancer. Presents evidence to date facts that indicate the role of metabolic syndrome in the occurrence and progression of cancer.

Key words: metabolic syndrome, obesity, cancer

Стаття надійшла до редакції: 20.02.2012 р.