

Ожирение как фактор онкологического риска

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.В. САЛУХОВ, Д.В. КАДИН

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович – д.м.н, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Кадин Дмитрий Владимирович – врач, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Ожирение становится все более распространенным и проявляет себя как фактор риска многих неинфекционных заболеваний. За последние десятилетия получены значительные массивы информации относительно связи ожирения с риском развития некоторых злокачественных новообразований, в особенности желудочно-кишечного тракта и женской половой системы. В данной обзорной статье обсуждаются вопросы достоверности имеющихся статистических данных, влияние типа опухоли, возрастных и гендерных особенностей на онкологический риск, освещаются традиционные и перспективные гипотезы о возможной роли ожирения в онкогенезе. В сжатом виде представлены сведения о влиянии ожирения на течение развившейся онкопатологии и о роли снижения массы тела в снижении онкологического риска.

Ключевые слова: ожирение, рак, онкологический риск, обсервационные исследования, Менделевский анализ, патогенез, адипоцитокины

Для цитирования: Салухов В.В., Кадин Д.В. Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы. *Медицинский совет*. 2019; 4: 94-102. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-94-102>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Obesity as an oncological risk factor

Literature review

Vladimir V. SALUKHOV, Dmitry V. KADIN

Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation: 194044, Russia, Saint-Petersburg, 6, Akademika Lebedev Street

Author credentials:

Salukhov Vladimir Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Head of the 1st Department and Clinic (for Therapy of Continuing Medical Education), Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after SM Kirov», e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Kadin Dmitry Vladimirovich – Doctor, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation

ABSTRACT

Obesity is becoming increasingly common and is becoming a risk factor for many non-communicable diseases. Over the past decades, considerable information has been gathered on the relationship between obesity and the risk of certain malignant neoplasms, particularly the gastrointestinal tract and the female genital system. This review article discusses the reliability of available statistical data, the impact of the type of tumor, age and gender peculiarities on cancer risk, highlights traditional and prospective hypotheses about the possible role of obesity in oncogenesis. The data on the influence of obesity on the course of developed oncopathology and the role of weight loss in reducing cancer risk are presented in a concise form.

Keywords: obesity, cancer, oncological risk, observational studies, Mendelian analysis, pathogenesis, adipocytokines

For citing: Salukhov V.V., Kadin D.V. Obesity as an oncological risk factor. Literature review. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 4: 94-102. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-94-102>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Начиная со второй половины XX столетия ожирение исподволь превратилось из второстепенной медицинской проблемы в глобальную эпидемию. За период с 1975 по 2014 г. его распространенность выросла примерно втрое – с 3,2 до 10,8% у мужчин и с 6,4 до 14,9% у женщин, достигая 27,2% среди мужчин в западных странах с высоким уровнем доходов и 31,4% – среди женщин Центральной Азии, Ближнего Востока и Северной Африки [1]. Общеизвестно, что ожирение является независимым фактором риска таких социально значимых хронических заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, ИБС и артериальная гипертензия. Сердечно-сосудистые заболевания по настоящее время лидируют среди причин смерти в развитых странах, однако, согласно некоторым прогнозам, к 2030 г. их место может занять онкопатология. На протяжении последних 10–15 лет становится все более очевидным, что ожирение является также фактором риска определенных видов рака. Наш обзор посвящен современным взглядам на статистические, популяционные, патогенетические и интервенционные взаимосвязи ожирения и злокачественных новообразований.

ИСТОРИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Сообщения о связи рака с избыточным питанием восходят к 30-м гг. XX в., но в то время по преимуществу обсуждалась роль именно чрезмерного потребления пищи. Первый же официальный отчет о причинной связи рака и питания на основании данных более 100 экспертов был опубликован Всемирным фондом изучения рака лишь в 1997 г. [2].

В наши дни экспертами фонда признаются зависимыми от ожирения злокачественные новообразования десяти локализаций: молочные железы, эндометрий и яичники у женщин, предстательная железа у мужчин, а также толстая кишка, почки, поджелудочная железа, печень и желчный пузырь независимо от пола. Взаимосвязь ожирения с риском развития онкопатологии имеет наибольшую доказательную базу в отношении колоректального рака, постменопаузального рака молочной железы и рака эндометрия. Достаточно убедительны данные относительно ассоциации ожирения с риском развития почечноклеточного рака, аденокарциномы пищевода и кардиального отдела желудка, печеночноклеточного рака, рака поджелудочной железы и желчного пузыря. Ограниченные или противоречивые сведения касаются связи ожирения с раком тонкой кишки, предстательной железы, яичников, а также с опухолями щитовидной железы и некоторыми лимфо- и миелопролиферативными заболеваниями. Обратная закономерность отчетливо прослеживается для рака легких, плоскоклеточного рака пищевода, а также рака молочной железы у женщин детородного возраста.

Интегральная оценка онкологического риска в связи с ожирением дана в британском метаанализе A.G. Renehan et al. в 2008 г. [3]. Этот масштабный проект охватил все доступные проспективные исследования (более

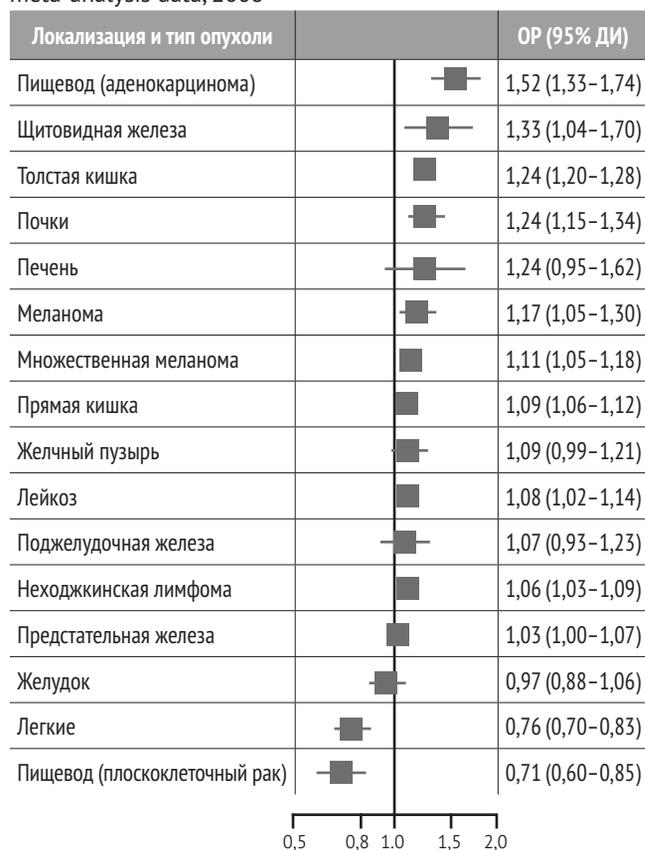
200), учитывавшие взаимосвязь массы тела и риска развития 20 основных форм рака по всему миру с 1966 по 2007 г. Относительный риск развития злокачественных новообразований при увеличении ИМТ на 5 кг/м², установленный в этом метаанализе для мужчин и женщин, представлен на рисунках 1 и 2.

Группой канадских исследователей в 2013 г. те же данные были повторно проанализированы и дополнены новыми [4]. Этот на сегодня наиболее полный и современный метаанализ обсервационных исследований предполагает статистически значимую прямую связь ожирения у мужчин с раком толстой кишки, желчного пузыря, поджелудочной железы, почки и меланомой, а у женщин – с раком толстой кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, поджелудочной железы, почки, молочной железы (в постменопаузе) и лейкозом. Как видно из его результатов (табл.), избыток массы тела в среднем увеличивает относительный онкологический риск не более чем в двое у женщин и не более чем в полтора раза у мужчин, что на фоне других общепризнанных канцерогенов может показаться малозначимым.

Однако если аппроксимировать эти данные в т.н. атрибутивные доли популяционного риска, как это сделано в

● **Рисунок 1.** Риск развития злокачественных новообразований у мужчин при увеличении ИМТ на 5 кг/м² по данным метаанализа Renehan A.G. et al., 2008

● **Figure 1.** Risk of malignant neoplasms development in men with BMI increase by 5 kg/m² according to Renehan A.G. et al. meta-analysis data, 2008



ИМТ – индекс массы тела; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

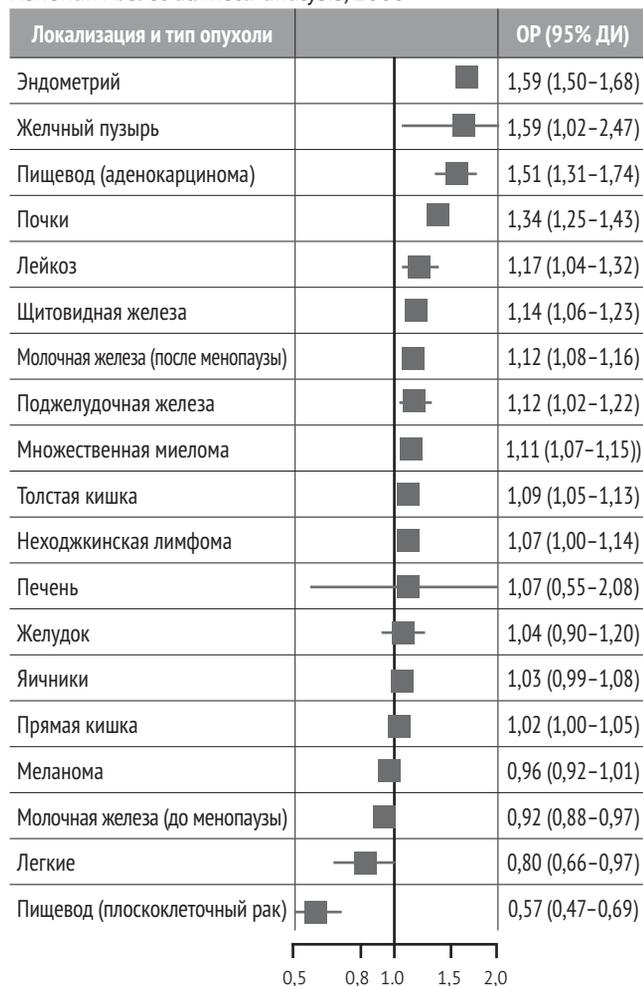
более позднем анализе группы A.G.Renehan (2015), то становится очевидным, что речь идет о десятках и даже сотнях тысяч людей, которые в течение года могли не заболеть раком, если бы не имели ожирения, а по отдельным нозологическим формам риск развития онкологического заболевания уменьшился бы на треть [5].

Гистологические сопоставления

Как уже продемонстрировано выше на примере рака пищевода, риск развития новообразования той или иной локализации при увеличении массы тела может варьировать в зависимости от гистологического типа опухоли. Так, зависимость от ожирения более очевидна при раке эндометрия I типа (эндометриоидный, слизистый), нежели II типа (папиллярный, серозный, светлоклеточный и др.). Кроме того, риск развития ряда опухолей одного гистологического строения на фоне ожирения оказывается неодинаков в зависимости от наличия эстрогеновых и прогестиновых рецепторов [6] (при раке молочной

● **Рисунок 2.** Риск развития злокачественных новообразований у женщин при увеличении ИМТ на 5 кг/м² по данным метаанализа Renehan A.G. et al., 2008

● **Figure 2.** Risk of malignant neoplasms development in women with an increase in BMI by 5 kg/m² according to Renehan A.G. et al. meta-analysis, 2008



ИМТ – индекс массы тела; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

● **Таблица.** Относительный риск развития рака в зависимости от наличия или отсутствия ожирения (95% ДИ), M. Dobbins, K. Decorby & B.C.K. Choi, 2013

● **Table.** Relative risk of cancer development depending on the presence or absence of obesity (95% CI), M. Dobbins, K. Decorby & B.C.K. Choi, 2013

Локализация	Мужчины	Женщины
Толстая кишка	1,57 (1,48-1,65)*	1,19 (1,04-1,36)*
Эндометрий	-	1,85 (1,30-2,65)*
Пищевод (аденокарцинома)	1,23 (0,58-2,60)	2,04 (1,18-3,55)*
Желчный пузырь	1,47 (1,17-1,85)*	1,82 (1,32-2,50)*
Лейкоз	1,16 (0,88-1,52)	1,32 (1,08-1,60)*
Меланома	1,26 (1,07-1,48)*	0,95 (0,84-1,07)
Множественная миелома	0,58 (0,36-0,93)*	1,20 (0,99-1,45)
Неходжжкинская лимфома	1,09 (0,98-1,21)	0,91 (0,86-0,97)*
Поджелудочная железа	1,36 (1,07-1,73)*	1,34 (1,22-1,46)*
Молочная железа (постменопауза)	-	1,25 (1,07-1,46)*
Прямая кишка	1,22 (0,91-1,64)	1,03 (0,74-1,44)
Почка	1,57 (1,38-1,77)*	1,72 (1,58-1,88)*
Щитовидная железа	1,12 (0,72-1,72)	1,03 (0,87-1,23)

* Статистически значимо, p < 0,05.

железы) либо микросателлитной нестабильности, синтезы жирных кислот и β-катенина [7] (при раке толстой кишки). Совершенно очевидно, что число известных иммуногистохимических и генетических маркеров, модифицирующих влияние ожирения на риск развития той или иной опухоли, со временем будет только расти.

ГЕНДЕРНО-ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Анализ имеющихся данных показывает, что взаимоотношения ожирения и онкопатологии имеют определенные гендерные различия. В крупномасштабном когортном исследовании Американского общества по изучению рака относительный риск развития рака толстой и прямой кишки среди лиц с ИМТ > 30 кг/м² по сравнению с людьми с нормальным весом (ИМТ < 25 кг/м²) существенно различался у мужчин и женщин, составляя 1,8 и 1,2 соответственно [8].

По-видимому, особое значение в аспекте онкологического риска в ряде случаев имеет раннее, т. е. детское и юношеское, ожирение. Норвежское исследование показало, что избыточная масса тела в подростковом возрасте приводит к повышенному риску развития рака толстой кишки у взрослых людей [9]. По данным двух обсервационных исследований среди медработников, проходящих в США с середины 80-х гг., избыточная масса тела в детстве и юности сопровождается 30%-ным возрастанием относительного риска колоректального рака независимо от массы тела взрослого человека, причем эта закономер-

ность прослеживается только у женщин. Частота развития рака молочной железы у взрослых женщин до и после менопаузы, по некоторым данным, напротив, обратно пропорциональна индексу массы тела (ИМТ) в детском и подростковом возрасте.

По данным ряда исследований, чем дольше человек страдает ожирением, тем выше риск онкологического заболевания и смерти от рака. Так, риск развития рака поджелудочной железы у 160 000 участников Американского исследования здоровья медработников существенно различался в зависимости от длительности наличия избыточного веса и ожирения. Если ИМТ превышал 30 кг/м² в течение 2–4 лет, относительный риск развития онкологического заболевания составлял 1,3 по сравнению с пациентами без ожирения, тогда как аналогичный избыток массы тела на протяжении 18–20 лет сопровождался увеличением относительного риска уже до 2,3 [10].

Избыточный вес в молодости и его дальнейшее увеличение в течение жизни сопровождается, по данным объединенного анализа двух крупных регистров, четырехкратным повышением риска развития рака кардиального отдела желудка.

При изучении 300 000 членов Американской ассоциации пенсионеров установлено, что стабильный избыток веса на отрезке жизни 18–50 лет ассоциирован с увеличением риска развития гепатоцеллюлярного рака на 86–119% [11].

Прибавка веса в детородном возрасте сопровождается повышенным риском развития в постменопаузе как рецептор-позитивного рака молочной железы, так и связанной с ним летальности [12].

Увеличение веса в течение 5 лет, предшествовавших выявлению рака простаты, положительно связано с риском его рецидива, тогда как прирост массы тела в последующие 5 лет после выявления рака простаты ассоциируется с повышением летальности [13].

АНТРОПОМЕТРИЯ И МЕТАБОЛИЗМ

Согласно данным крупнейшего Европейского проспективного исследования рака и питания (EPIC), риск развития колоректального рака у лиц с ИМТ < 25 кг/м² и повышенным уровнем С-пептида выше, чем у людей с такой же массой тела и нормальным уровнем С-пептида, и соответствует риску, наблюдаемому при сочетании избытка массы тела и высокой секреции С-пептида. С другой стороны, участники исследования с избытком массы тела или ожирением не демонстрировали повышенного онкологического риска при условии нормальной концентрации С-пептида [14].

По данным одного из метаанализов, масса висцерального жира, измеряемая с помощью МРТ, является более сильным и независимым предиктором развития колоректальных аденом, чем ИМТ и даже чем окружность живота [15].

Не ставя под сомнение существование метаболически здорового ожирения, следует заметить, что целесообразность активного выявления таких пациентов едва ли оправдана и с экономической, и с психологической точки

зрения. Примером тому отчасти служит такой эпидемиологический феномен, как «парадокс ожирения». Он детально обсуждается в литературе, посвященной сердечно-сосудистым и метаболическим расстройствам, и заключается в том, что выживаемость пациентов с повышенной массой тела или ожирением 1-й степени зачастую превышает таковую среди лиц с нормальным и низким ИМТ. В онкологии подобные взгляды признаны значительно меньше, однако за последнее время число таких наблюдений возросло. В отдельных случаях для «парадокса ожирения» предлагаются рациональные объяснения, связанные с преобладанием определенного, менее агрессивного типа опухолей или фармакокинетикой конкретного класса цитостатических препаратов. По большей же части упомянутый «парадокс» обусловлен методологическими проблемами, как прекрасно продемонстрировано в целенаправленном обзоре Lennon H. et al. [16].

СТАТИСТИКА И МЕТОДОЛОГИЯ

Исследования, оценивающие риски развития того или иного заболевания, по преимуществу являются обсервационными и при всей тщательности их проведения и обработки результатов не защищены от таких искажающих результаты эффектов, как смешение, обратная причинность, пристрастный отбор и связанное с неточностью измерений разбавление регрессии, что подчас делает их результаты невозпроизводимыми. Исправить эту ситуацию призвана т.н. Менделевская рандомизация, при которой внешнее воздействие или фенотипический признак заменяют надежно ассоциированным с ним генетическим маркером. Алиментарное ожирение не является моногенным заболеванием, тем не менее полногеномные ассоциативные исследования выявили не менее сотни мононуклеотидных полиморфизмов, определенные комбинации которых предсказывают избыток массы тела с достоверностью $p < 10^{-8}$ [17], что позволяет использовать их в качестве своеобразной ретроспективной рандомизации, как бы состоявшейся при зачатии. Привлекательной особенностью таких исследований являются большие, зачастую исчисляемые десятками тысяч группы участников, что обеспечивается постоянно растущими объемами банков генетической информации.

Тщательно спланированные исследования с Менделевской рандомизацией подтверждают сильную взаимосвязь ожирения с колоректальным раком, раком эндометрия, аденокарциномой пищевода и почечно-клеточным раком. Зависимость заболеваемости и смертности от рака простаты и яичников, как и в обсервационных исследованиях, при использовании Менделевской рандомизации оказалась неоднозначной. Взаимосвязь ожирения с риском развития множественной миеломы в исследованиях этого типа не подтверждается [18].

Ожирение, наряду с табакокурением, является признанным модифицируемым риском рака поджелудочной железы, однако избыток жировой ткани патогенетически взаимосвязан с рядом других метаболических нарушений. Исследование с Менделевской рандомизацией,

выполненное на материале более 7 110 больных раком поджелудочной железы из крупных геномных регистров, показало, что избыток массы тела и гиперинсулинемия повышают риск рака поджелудочной железы, тогда как наличие сахарного диабета и дислипидемии достоверной связи с этим заболеванием не имеет. В противовес данным обсервационных исследований, приведенным выше, Менделевская рандомизация позволяет уловить взаимосвязь между ожирением и раком легких. Так, при изучении генетических маркеров ожирения у 29 266 больных раком легкого установлено, что плоско- и мелко-клеточный виды рака, зачастую приводящие к похуданию на момент диагностики, тем не менее связаны с предрасположенностью к ожирению и гиперинсулинемии [19].

Своеобразные и, на первый взгляд, противоречивые результаты дает использование Менделевской рандомизации для изучения хорошо известной связи ожирения с раком молочной железы. При изучении маркеров генетической предрасположенности к ожирению, гипергликемии и гиперинсулинемии у более чем 90 000 женщин с гормонозависимым раком молочной железы установлено, что избыток массы тела связан с риском рака обратной зависимостью, причем не только до, но и после менопаузы. В то же время повышенный уровень инсулина плазмы оказался положительно связан с риском рака, также независимо от сроков наступления менопаузы. Для объяснения такого расхождения между обсервационными и геном-опосредованными исследованиями авторы выдвигают гипотезу о том, что использованные ими генетические маркеры у женщин могли ассоциироваться только с детским и подростковым ожирением, тогда как ожирение среднего возраста в большей степени связано с влиянием образа жизни и факторов внешней среды.

В целом можно заключить, что инновационные статистические подходы, находясь на начальном этапе практического внедрения, уже способны разрешить некоторые противоречия традиционных проспективных исследований, но сами не лишены методологических неопределенностей и требуют дальнейшей разработки.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Предлагаются три основные гипотезы, объясняющие взаимосвязь между ожирением и повышенным риском рака: нарушение обмена половых гормонов, дисбаланс системы «инсулин – инсулиноподобный фактор роста (ИФР)» и патофизиологическая роль адипоцитов, подразумевающая развитие и поддержание субклинического, т.н. холодного, воспаления при ожирении.

Гипотеза половых гормонов, или эстрогеновая гипотеза, относится в основном, но не исключительно к постменопаузальному раку груди, раку яичников и эндометрия. Хорошо известно, что при наличии избытка жировой ткани, прежде всего подкожной, повышается скорость образования эстрадиола из его андрогенных предшественников – ароматизация [20]. Имеются убедительные экспериментальные свидетельства того, что эстрогены обладают митогенным и даже мутагенным эффектом на эпителий

молочных желез, индуцируя прямое и не прямое свободно-радикальное повреждение ДНК, геномную нестабильность и мутации как в нормальных, так и в опухолевых клетках. Крупномасштабный объединенный анализ клинических наблюдений подтверждает, что риск развития постменопаузального рака молочной железы вдвое выше у женщин с более высокими концентрациями надпочечниковых андрогенов, тестостерона и эстрогенов и с низким содержанием глобулина, связывающего половые стероиды [21]. В отношении эндометрия эстрадиол не только усиливает пролиферацию и ингибирует апоптоз, но и стимулирует локальную выработку ИФР 1-го типа (ИФР-1). Прогестерон, напротив, нивелирует эффект эстрогенов, стимулируя метаболизм эстрадиола и индуцируя синтез ИФР-связывающего белка. Своеобразным клиническим подтверждением патогенетической роли продуцируемых жировой тканью эстрогенов в развитии основных «женских» форм рака является тот факт, что статистическая зависимость риска развития рака груди, эндометрия и яичников от ИМТ прослеживается только у женщин, никогда не получавших гормональную заместительную терапию [10], которая, очевидно, нивелирует связь уровня эстрогенов с объемом подкожного жира. По не вполне понятным причинам для взаимосвязи ожирения и рака еще одного гормонозависимого органа – предстательной железы – ассоциированный с ожирением стероидный дисбаланс объяснением служить не может. У мужчин с избыточным весом наблюдаются более низкие концентрации тестостерона, чем у лиц с нормальной массой тела, при этом снижение концентрации дигидротестостерона уменьшает риск высокодифференцированного рака предстательной железы, одновременно повышая вероятность низкодифференцированного [25]. Следует также учитывать, что и у женщин ряд экспериментальных и клинических наблюдений противоречат эстрогеновой гипотезе. Главное из них – равное влияние ожирения на риск рака молочной железы вне зависимости от наличия или отсутствия на его клетках эстрогеновых рецепторов у пациенток в постменопаузе, никогда не использовавших заместительную гормональную терапию [26].

Гипотеза о роли гормональной оси «инсулин – ИФР» в развитии онкозаболеваний разрабатывается давно и выглядит достаточно обоснованной. Прежде всего, не вызывает сомнения непосредственная взаимозависимость ожирения, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии как основных патогенетических звеньев метаболического синдрома. Взаимосвязь гиперинсулинемии, так же как и повышенного уровня ИФР-1, с развитием рака толстой кишки описана группой японских исследователей еще три десятилетия назад. Всего двумя годами позже установлено, что инсулин способен повышать концентрацию активной фракции ИФР-1, ингибируя транскрипцию гена ИФР-связывающего белка [27]. Это позволяет считать роль ИФР-1 в онкогенезе значимой даже после того, как выяснилось, что общее содержание ИФР-1 по мере прогрессирования ожирения обычно снижается. Митогенные, проангиогенные и антиапоптотические эффекты ИФР-1 напрямую связаны с его основной функцией и специального разъяснения не требуют. Роль же инсулина может не

исчерпываться потенцированием ИФР-1, поскольку в условиях инсулинорезистентности пострецепторный внутриклеточный каскад этого гормона может идти преимущественно по пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) с последующей стимуляцией мито- и ангиогенеза. Кроме того, инсулин в эксперименте производит аналогичное действие на рецептор ИФР-1, хотя и более слабое. Уже упомянутая выше связь оси «инсулин – ИФР» с раком толстой кишки для эндокринологов и хирургов достаточно очевидна, поскольку частота выявления этих опухолей возрастает вдвое у больных акромегалией. Кроме того, метаанализ большого массива исследований [28] позволяет говорить о зависимости от уровня ИФР-1 риска таких заболеваний, как рак предстательной и молочной желез. Тем не менее если в отношении связи ИФР-1 с риском колоректального рака сомнений практически нет, то в отношении инсулина, ожирения и новообразований других локализаций все не так однозначно. В качестве наиболее весомых аргументов против этой гипотезы, помимо уже упоминавшихся сомнений в объективности представлений о рисках, сформулированных после обсервационных исследований, приводятся данные об отсутствии значимого увеличения онкологического риска на фоне длительного лечения большими дозами пролонгированного инсулина. Также нельзя не учитывать сообщения о том, что на фоне целенаправленного снижения массы тела концентрации как общего, так и свободного ИФР-1 могут возрасти, а содержание в крови и самих соматомединов, и их переносчиков может широко варьировать в зависимости не только от массы тела, но и от роста, курения, расовой и этнической принадлежности [29].

Адипокиновая гипотеза предполагает роль в онкогенезе дисбаланса полипептидных гормонов, продуцируемых жировой тканью, главными из которых считаются лептин и адипонектин. Лептин продуцируется преимущественно в адипоцитах белой жировой ткани подкожной клетчатки пропорционально ее объему и в физиологических условиях регулирует пищевое поведение, воздействуя на определенные нейроны гипоталамуса. Одна из шести разновидностей лептинового рецептора связана с уже упоминавшейся МАРК, а также с системой активации транскрипции JAK/STAT, критически важными для выживания, пролиферации и дифференцировки клетки. Экспрессия гена лептина стимулируется инсулином, при этом дисфункциональному ожирению свойственны не только инсулино-, но и лептино-резистентность. Лептин участвует в поддержании функции иммунной системы, имеет структурную гомологию с интерлейкином-6 и С-реактивным белком, стимулирует выработку ФНО- α , белка хемотаксиса моноцитов (MCP-1) и активных форм кислорода эндотелиоцитами и мононуклеарами [30]. Совокупность перечисленных факторов наделяет лептин антиапоптотическими, митогенными и провоспалительными свойствами. Адипонектин, в отличие от лептина, вырабатывается в зрелых адипоцитах висцеральной жировой ткани, повышает чувствительность клеток к инсулину и обладает противоположными лептину эффектами – противовоспалительным, антипролиферативным и антиангиогенным, однако при ожирении внутриклеточная сборка и

секреция адипонектина нарушаются. Эпидемиологические данные указывают на обратную зависимость между уровнем лептина и риском развития основных опухолей, ассоциированных с ожирением [31].

Помимо дисбаланса адипокинов, избыточная жировая ткань имеет и другие ресурсы для поддержания субклинического системного и локального воспаления, как, например, клеточный стресс вследствие гипоксии на фоне относительного дефицита кровоснабжения либо стресс эндоплазматического ретикулума из-за его перегрузки липидами с последующей индукцией апоптоза. Тем не менее гипотеза дисбаланса адипокинов и провоспалительных цитокинов также имеет определенные несоответствия и ограничения. В частности, у мышей линии A-Zip/F1, полностью лишенных жировой ткани, концентрация адипокинов в крови не определяется, и в то же время наблюдается быстрое развитие опухолей. Кроме того, интерпретация клинических наблюдений о взаимосвязи онкопатологии с уровнями адипо- и цитокинов объективно затруднена, поскольку эти параметры имеют выраженную вариабельность на фоне разного характера питания, уровня физической активности, хронических заболеваний и приема медикаментов [32].

Помимо системного влияния на риск развития злокачественных новообразований, предполагается участие в онкогенезе и локальных жировых депо. Так, ряд элементов жировой ткани активно участвуют в формировании благоприятного для опухоли локального микроокружения с образованием пула т.н. рак-ассоциированных адипоцитов, которые обмениваются с опухолью паракринными сигналами и питательными веществами, способствуя росту и выживанию раковых клеток. Адипоциты большого сальника путем секреции адипокинов облегчают метастазирование клеток рака яичника. В эксперименте показано, что белая жировая ткань может служить поставщиком стволовых стромальных клеток, необходимых для роста опухоли [33].

Одним из основных компонентов онкогенеза в настоящее время считаются стволовые раковые клетки, которые играют ключевую роль в развитии терапевтической устойчивости и поздних рецидивов. Показано, что цитокины, выделяемые дисфункциональной жировой тканью, такие как интерлейкины-6 и -8, трансформирующий фактор β , лептин и эндотропин, способствуют росту и выживанию стволовых раковых клеток, стимулируя, в частности, эпителиально-мезенхимальный переход [46].

Изменения кишечной микробиоты при ожирении, помимо нарушения энергетического обмена, могут способствовать поддержанию субклинического системного (применительно к толстой кишке – и местного) воспаления, которое посредством цитокинов способно модулировать канцерогенез. Кроме того, описанное при ожирении повышение содержания в микрофлоре фузобактерий может иметь прямое влияние на индукцию опухолевого роста колоректального эпителия [36].

Основные патогенетические механизмы, которые связывают (или могут связывать) ожирение с развитием злокачественных новообразований, представлены на рисунке 3.

ОЖИРЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОПАТОЛОГИИ

Не вызывает сомнения, что главными факторами, определяющими прогноз пациентов с онкологическими заболеваниями, является, с одной стороны, злокачественный потенциал самой опухоли, а с другой – своевременность диагностики и эффективность лечебных мероприятий. Целый ряд наблюдений показывает, что и здесь ожирение способно вмешиваться в баланс сил, и отнюдь не с лучшей стороны.

К примеру, у пациентов с ожирением значительно чаще, чем у худых людей, наблюдается резистентность рака молочной железы, толстой и прямой кишки к лучевой и химиотерапии. Ожирение затрудняет подбор адекватной дозы химиотерапевтических препаратов. Адекватная лучевая терапия рака простаты и молочной железы на фоне выраженного ожирения зачастую затруднена технически. При хирургическом лечении рака молочной железы ожирение связывают с повышенным риском развития лимфедемы. При раке предста-

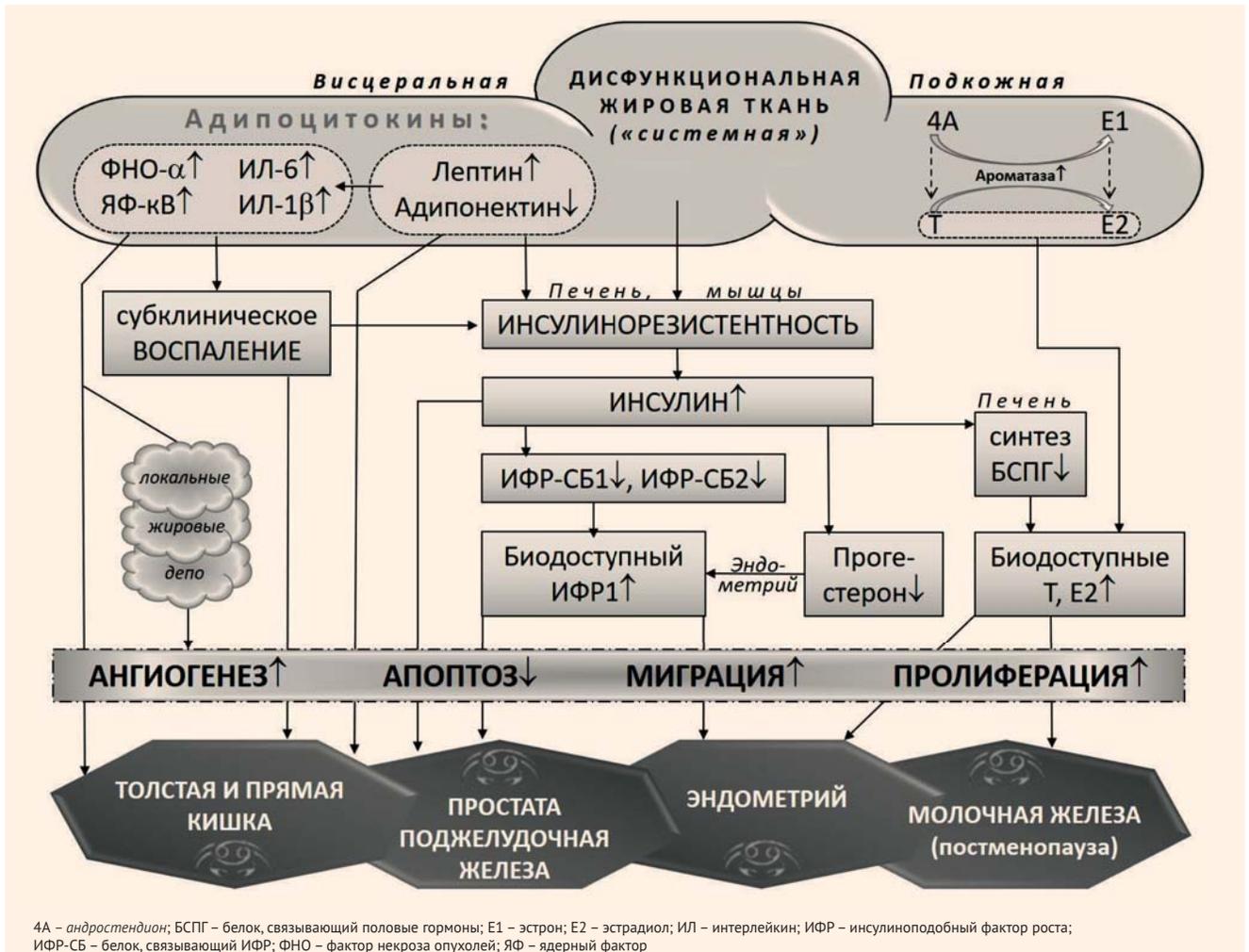
тельной железы ожирение снижает эффективность андроген-депривационной терапии [37].

Пациенты с ожирением могут реже участвовать в программах скрининга онкозаболеваний. Известно, что женщины с умеренным ожирением выполняют маммографию на 10% реже, а с морбидным – на 20% реже, чем женщины без ожирения. Снижение приверженности программам онкологического скрининга у пациентов с ожирением может быть связано с психологическими проблемами, болевыми ощущениями, неприспособленностью оборудования и принадлежностей к нестандартным антропометрическим показателям и недостаточно деликатным отношением медицинских специалистов [38].

Ожирение создает технические трудности при выполнении многих диагностических процедур, таких как пальцевое исследование простаты, маммография, трансабдоминальное УЗИ, и может оказаться непреодолимым препятствием для томографических методик [39].

Наконец, сопутствующая ожирению гемодилуция может приводить к снижению концентрации онкомаркеров до подпорогового, что чревато поздней диагностикой [40].

- **Рисунок 3.** Основные гипотезы взаимосвязи ожирения и канцерогенеза
- **Figure 3.** Basic hypotheses of the relationship between obesity and carcinogenesis



Лечение ожирения и риск злокачественных новообразований

Важным эмпирическим подтверждением взаимосвязи избытка жировой ткани и канцерогенеза являются результаты целенаправленного снижения массы тела.

Наиболее убедительны в этом отношении результаты бариатрической хирургии. В Шведском исследовании больных с ожирением (SOS) с участием более 4 000 человек, половина из которых подвергалась бариатрическим вмешательствам, при наблюдении с медианой 10,9 лет установлено, что в группе перенесших операцию интенсивное и устойчивое снижение массы тела сопровождалось уменьшением частоты развития онкозаболеваний на 40% [41]. В ретроспективном исследовании, охватившем 7 925 пациентов с ожирением, подвергавшихся гастрощунтированию в хирургическом центре штата Юта (США), смертность от рака в течение в среднем 7,1 лет снизилась на 60% по сравнению с группой контроля [42]. Среди участников обоих исследований преобладали женщины, при этом в проекте SOS снижение частоты рака у мужчин оказалось незначимым.

Снижение массы тела на определенном отрезке времени безотносительно целенаправленных стандартизированных интервенций ассоциировано со снижением онкологического риска. Имеются данные о том, что снижение веса у взрослых мужчин ассоциируется с уменьшением риска агрессивного рака простаты [43]. Снижение веса в зрелом возрасте как до, так и после менопаузы сопровождается уменьшением риска постменопаузального рецептор-позитивного рака груди. Кроме того, исследование, проведенное среди женщин в постменопаузе, не болевших раком, показало, что снижение массы тела на 10% сопровождается благоприятными сдвигами тканевых и сывороточных биомаркеров риска рака молочной железы [44].

Информация о влиянии консервативного лечения ожирения на онкопатологию ограничена. Влияние народных и авторских диет на течение рака привлекает интерес достаточно давно, однако беспристрастное изучение доступных анализу результатов, как правило, обескураживает. Научно обоснованная диетотерапия, которая была и остается основой лечения ожирения, представлена несколькими вариантами, их возможности в отношении влияния на риск и прогноз злокачественных новообразований изучаются. Диеты, связанные с ограничением поступления калорий (постоянного или интермиттирующего, в т. ч. с периодическим голоданием), демонстрируют определенный превентивный эффект в отношении некоторых экспериментальных моделей рака, а также улучшают профили адипокинов, ростовых факторов и воспалительных цитокинов у экспериментальных животных и у человека [45]. Клиническое значение этих находок пока не определено, имеются лишь отдельные указания на улучшение переносимости и повышение эффективности противоопухолевой терапии. Клиническое значение низкожировых диет для снижения онкологического риска, напротив, изучалось довольно широко, однако достоверного подтверждения в большинстве исследований не получило [46]. Наибольшие надежды возлагаются на высокожировые кетогенные диеты, которые характеризуются крайне низким содержанием углеводов, что провоцирует липолиз

с образованием кетонов. Последние могут удовлетворять основные энергетические потребности здоровых клеток организма, но теоретически неприемлемы для раковых клеток, которые питаются почти исключительно за счет гликолиза (эффект Варбурга). Кетогенные диеты также демонстрируют способность нормализовать баланс адипоцитокинов, ростовых и ангиогенных факторов, а в эксперименте замедляют рост некоторых опухолей [47]. Для выявления клинически значимых эффектов этих диет в качестве адьювантного компонента при лечении различных форм рака ведутся рандомизированные исследования. Использование высокожировых кетогенных диет могут ограничивать их побочные эффекты, к числу которых относятся стеатогепатоз, дислипидемия и гипогликемии [48].

Известно, что некоторые фармакологические вмешательства, способствующие снижению массы тела и инсулинорезистентности, могут позитивно влиять на онкологические риски. В последние годы активно обсуждается участие в метаболизме раковых клеток натрий-глюкозных котранспортеров (SGLT) и возможности использования ингибиторов SGLT в комплексной противоопухолевой терапии [49]. Дополнительную привлекательность этому направлению терапии придает способность ингибиторов SGLT-2 вызывать по аналогии с кетогенными диетами эугликемическую кетонемю.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема, которую мы попытались кратко осветить в данной статье, слишком сложна и многогранна. Каждому из разделов работы соответствуют подробные специализированные обзоры, множество оригинальных исследований и их метаанализы и даже фундаментальная монография [50]. Несмотря на определенные противоречия и неопределенности, не вызывает сомнений наличие некоторой патогенетической взаимосвязи между избытком в организме дисфункциональной жировой ткани и риском злокачественных новообразований, их клиническим течением и прогнозом. Данная закономерность продемонстрирована не для всех типов рака и может варьировать по выраженности и даже по направленности в зависимости от цито- и гистологических характеристик, гендерных, возрастных и физиологических параметров. Применение инновационных статистических подходов позволяет избежать ряда погрешностей и противоречий, возникающих при анализе результатов обсервационных исследований. Предложенные гипотезы относительно механизмов описываемой взаимосвязи проливают свет на отдельные стороны проблемы, однако не могут считаться универсальными, а в некоторых аспектах остаются умозрительными и не всегда получают убедительное клиническое подтверждение. Лечение ожирения позитивно сказывается на онкологическом риске, по крайней мере применительно к бариатрической хирургии. Отдельные популяционные закономерности, многие вопросы патогенеза и терапевтические подходы к снижению онкологического риска при ожирении требуют дальнейшего углубленного изучения. 

Поступила/Received 23.04.2019

- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 192 million participants. *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 2;387(10026):1377–96.
- Glade M.J. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 1999 Jun;15(6):523–6.
- Renahan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet Lond Engl*. 2008 Feb 16;371(9612):569–78.
- Dobbins M., Decorby K., Choi B.C.K. The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. *ISRN Prev Med*. 2013;2013:680536.
- Arnold M., Pandeya N., Byrnes G., Renehan P.A.G., Stevens G.A., Ezzati P.M., et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):36–46.
- Yang X.R., Chang-Claude J., Goode E.L., Couch F.J., Nevanlinna H., Milne R.L., et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Feb 2;103(3):250–63.
- Morikawa T., Kuchiba A., Lochhead P., Nishihara R., Yamauchi M., Imamura Y., et al. Prospective analysis of body mass index, physical activity, and colorectal cancer risk associated with β -catenin (CTNNB1) status. *Cancer Res*. 2013 Mar 1;73(5):1600–10.
- IARC. Weight Control and Physical Activity [Internet]. [cited 2019 Apr 13]. Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Weight-Control-And-Physical-Activity-2002>.
- Bjorge T., Engeland A., Tverdal A., Smith G.D. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol*. 2008 Jul 1;168(1):30–7.
- Yuan C., Bao Y., Wu C., Kraft P., Ogino S., Ng K., et al. Prediagnostic body mass index and pancreatic cancer survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Nov 20;31(33):4229–34.
- Yang B., Petrick J.L., Kelly S.P., Graubard B.I., Freedman N.D., McGlynn K.A. Adiposity across the adult life course and incidence of primary liver cancer: The NIH-AARP cohort. *Int J Cancer*. 2017 15;141(2):271–8.
- Vrieling A., Buck K., Kaaks R., Chang-Claude J. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Oct;123(3):641–9.
- Bonn S.E., Wiklund F., Sjölander A., Szulkin R., Stattin P., Holmberg E., et al. Body mass index and weight change in men with prostate cancer: progression and mortality. *Cancer Causes Control CCC*. 2014 Aug;25(8):933–43.
- Murphy N., Cross A.J., Abubakar M., Jenab M., Aleksandrova K., Boutron-Ruault M.-C., et al. A Nested Case-Control Study of Metabolically Defined Body Size Phenotypes and Risk of Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS Med*. 2016 Apr;13(4):e1001988.
- Keum N., Lee D.H., Kim R., Greenwood D.C., Giovannucci E.L. Visceral adiposity and colorectal adenomas: dose-response meta-analysis of observational studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Jun;26(6):1101–9.
- Lennon H., Sperrin M., Badrick E., Renehan A.G. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep*. 2016;18(9):56.
- Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I., Justice A.E., Pers T.H., Day F.R., et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015 Feb 12;518(7538):197–206.
- Dixon S.C., Nagle C.M., Thrift A.P., Pharoah P.D., Pearce C.L., Zheng W., et al. Adult body mass index and risk of ovarian cancer by subtype: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):884–95.
- Carreras-Torres R., Johansson M., Haycock P.C., Wade K.H., Relton C.L., Martin R.M., et al. Obesity, metabolic factors and risk of different histological types of lung cancer: A Mendelian randomization study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0177875.
- Берштейн Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). СПб.: Наука, 1998. 172 p. [Berstein L.M. Extragonadal estrogen production (role in physiology and pathology). St. Petersburg: Science, 1998. 172 p.] (In Russ.)
- Key T.J., Appleby P.N., Reeves G.K., Roddam A., Dorgan J.F., Longcope C., et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Aug 20;95(16):1218–26.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Med*. 2012;9(4):e1001200.
- Crosbie E.J., Zwahlen M., Kitchener H.C., Egger M., Renehan A.G. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2010 Dec;19(12):3119–30.
- Bray G.A., Bouchard C., editors. Handbook of Obesity - Volume 2: Clinical Applications, Fourth Edition. 4 edition. Boca Raton: CRC Press; 2014. 528 p.
- Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Miller G.J., Ford L.G., et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17;349(3):215–24.
- Ritte R., Lukanova A., Berrino F., Dossus L., Tjønneland A., Olsen A., et al. Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast Cancer Res BCR*. 2012 May 14;14(3):R76.
- Powell D.R., Suwanichkul A., Cabbage M.L., DePaolis L.A., Snuggs M.B., Lee P.D. Insulin inhibits transcription of the human gene for insulin-like growth factor-binding protein-1. *J Biol Chem*. 1991 Oct 5;266(28):18868–76.
- Renehan A.G., Zwahlen M., Minder C., O'Dwyer S.T., Shalet S.M., Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Lond Engl*. 2004 Apr 24;363(9418):1346–53.
- Watts E.L., Perez-Cornago A., Appleby P.N., Albanes D., Ardanaz E., Black A., et al. The associations of anthropometric, behavioural and sociodemographic factors with circulating concentrations of IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2 and IGFBP-3 in a pooled analysis of 16,024 men from 22 studies. *Int J Cancer*. 2019 Mar 15.
- Mattu H.S., Randeve H.S. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol*. 2013 Jan;216(1):T17–36.
- Dalamaga M., Diakopoulos K.N., Mantzoros C.S. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev*. 2012 Aug;33(4):547–94.
- Brenner D.R., Scherer D., Muir K., Schildkraut J., Boffetta P., Spitz M.R., et al. A review of the application of inflammatory biomarkers in epidemiologic cancer research. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014 Sep;23(9):1729–51.
- Zhang Y., Daquinag A., Traktuev D.O., Amaya-Manzanares F., Simmons P.J., March K.L., et al. White adipose tissue cells are recruited by experimental tumors and promote cancer progression in mouse models. *Cancer Res*. 2009 Jun 15;69(12):5259–66.
- Zhang X.H.-F., Jin X., Malladi S., Zou Y., Wen Y.H., Brogi E., et al. Selection of bone metastasis seeds by mesenchymal signals in the primary tumor stroma. *Cell*. 2013 Aug 29;154(5):1060–73.
- Singh A., Settleman J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene*. 2010 Aug 26;29(34):4741–51.
- Rubinstein M.R., Wang X., Liu W., Hao Y., Cai G., Han Y.W. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*. 2013 Aug 14;14(2):195–206.
- Hourdequin K.C., Schpero W.L., McKenna D.R., Piazik B.L., Larson R.J. Toxic effect of chemotherapy dosing using actual body weight in obese versus normal-weight patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Dec;24(12):2952–62.
- Friedman A.M., Hemler J.R., Rossetti E., Clemow L.P., Ferrante J.M. Obese women's barriers to mammography and pap smear: the possible role of personality. *Obes Silver Spring Md*. 2012 Aug;20(8):1611–7.
- Reynolds A. Obesity and medical imaging challenges. *Radiol Technol*. 2011 Feb;82(3):219–39.
- Bañez L.L., Hamilton R.J., Partin A.W., Vollmer R.T., Sun L., Rodriguez C., et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *JAMA*. 2007 Nov 21;298(19):2275–80.
- Sjöström L., Gunnarsson A., Sjöström C.D., Narbro K., Peltonen M., Wedel H., et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jul;10(7):653–62.
- Adams T.D., Gress R.E., Smith S.C., Halverson R.C., Simper S.C., Rosamond W.D., et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007 Aug 23;357(8):753–61.
- Rodriguez C., Freedland S.J., Deka A., Jacobs E.J., McCullough M.L., Patel A.V., et al. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2007 Jan;16(1):63–9.
- Fabian C.J., Kimler B.F., Donnelly J.E., Sullivan D.K., Klemp J.R., Petroff B.K., et al. Favorable modulation of benign breast tissue and serum risk biomarkers is associated with > 10% weight loss in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Nov;142(1):119–32.
- Hursting S.D., Dunlap S.M., Ford N.A., Hursting M.J., Lashinger L.M. Calorie restriction and cancer prevention: a mechanistic perspective. *Cancer Metab*. 2013 Mar 7;1(1):10.
- Thomson C.A., Horn L.V., Caan B.J., Aragaki A.K., Chlebowski R.T., Manson J.E., et al. Cancer Incidence and Mortality during the Intervention and Postintervention Periods of the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 2014 May 1;23(12):2924–35.
- Lu M., Zhu X., Wang H., Wang F., Guan W. Roles of Caloric Restriction, Ketogenic Diet and Intermittent Fasting during Initiation, Progression and Metastasis of Cancer in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014 Dec 11;9(12):e115147.
- Kang H.C., Chung D.E., Kim D.W., Kim H.D. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2004 Sep;45(9):1116–23.
- Scafoglio C.R., Villegas B., Abdelhady G., Bailey S.T., Liu J., Shirali A.S., et al. Sodium-glucose transporter 2 is a diagnostic and therapeutic target for early-stage lung adenocarcinoma. *Sci Transl Med*. 2018 Nov 14;10(467).
- Pischohn T., Nimpitsch K. Obesity and Cancer. Springer; 2016. 258 p.