

Метаболический синдром и рак органов репродуктивной системы (обзор литературы)

К.П. Лактионов, Л.О. Николаенко, А.И. Беришвили

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Лилия Олеговна Николаенко plushik@bk.ru

В статье представлена распространенность и взаимосвязь онкологических заболеваний органов репродуктивной системы в сочетании с метаболическим синдромом. Выявлено, что наличие метаболического синдрома повышает риск развития рака эндометрия, молочной железы и предстательной железы.

Ключевые слова: метаболический синдром, рак тела матки, рак молочной железы, рак предстательной железы

Metabolic syndrome and reproductive organ cancers: a review of literature

K.P. Laktionov, L.O. Nikolaenko, A.I. Berishvili

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper shows the prevalence and association of reproductive organ cancers with metabolic syndrome. The latter has been found to increase a risk for cancer of the endometrium, breast, and prostate.

Key words: metabolic syndrome, corpus uteri cancer, breast cancer, prostate cancer

Метаболический синдром (МС) — это комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений: сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза и гипертонической болезни на фоне ожирения. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рассматривают ожирение как неинфекционную эпидемию. Около 30 % человек в мире страдают избыточной массой тела.

МС изначально был включен в Международную классификацию болезней 9-го пересмотра как отдельное заболевание. Однако уже в начале 1990-х годов МС был исключен из Международной классификации болезней 10-го пересмотра и на сегодняшний день считается особым состоянием пациента, не являющимся диагнозом, а рассматриваемым как фактор риска терапевтических и онкологических заболеваний.

Распространенность МС. В США МС страдает 25 % населения, в России — 25–35 %, а в странах Европы — до 30 %. В возрасте старше 50 лет доля лиц, страдающих МС, увеличивается до 40 % [1, 2]. В последние годы активно возрастает частота выявления МС среди подростков (в США с 2000 по 2010 г. увеличилась с 4 до 6,5 %). Распространенность МС среди мужчин составляет 24 %, среди женщин — 23,4 % [3].

По данным ВОЗ (1998), МС характеризуется наличием у пациентов сочетания таких факторов, как висцеральное (образование лишнего жира вокруг внутренних органов) или абдоминальное (жир сосредоточен в центральной части туловища — на животе) ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе или инсу-

линнезависимый сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперурикемия, микроальбуминурия.

В настоящее время с понятием МС стали связывать гиперандрогению, синдром поликистозных яичников, гиперлептинемия, лептинорезистентность, гипертрофию миокарда, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, синдром апноэ во сне, активизацию симпатической нервной системы, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, провоспалительный статус, протромботический статус: повышение содержания фибриногена в крови, активности ингибитора активатора плазминогена-1, адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов [4].

В основе каждой патологии из названного сочетания, как и синдрома в целом, лежит компенсаторная гиперинсулинемия и единый биохимический механизм (повышение резистентности тканей к инсулину), характеризующийся устойчивой тенденцией к понижению инсулинзависимого транспорта глюкозы в клетки (особенно мышечной ткани).

Инсулинорезистентность сопровождают: артериальная гипертензия — 58 % случаев, гипертриглицеридемия — 84 %, гиперхолестеринемия — 42 %, нарушение толерантности к глюкозе — 66 % случаев [5]. Международная федерация диабета в 2005 г. определила единые критерии постановки диагноза МС, обязательным из которых является абдоминальное ожирение: окружность талии для мужчин свыше 94 см, для женщин — свыше 80 см.

В зарубежной литературе избыток веса чаще оценивают по индексу массы тела (ИМТ) или по индексу Кеттле [6, 7].

Недостаточной считается масса тела при ИМТ $< 18,5 \text{ кг/м}^2$; нормальный диапазон массы тела — $18,5–24,9 \text{ кг/м}^2$; I степень (избыточная масса тела) — $25,0–29,9 \text{ кг/м}^2$; IIa степень (ожирение) — $30,0–34,9 \text{ кг/м}^2$; IIb степень (резко выраженное ожирение) — $35,0–39,9 \text{ кг/м}^2$; III степень (очень резко выраженное ожирение) — $> 40,0 \text{ кг/м}^2$.

Взаимосвязь МС и состояния органов репродуктивной системы. Жировая ткань активно стимулирует внегонадное эстрогенообразование. В жировой ткани происходит превращение андрогенов в эстрогены, главным образом андростендиона в эстрон. При нормальной массе тела 1 % андростендиона превращается в эстрон, при ожирении эта цифра в 10 раз выше. Развивается гиперэстрогения, при этом длительное воздействие на эндометрий эстрогенов и дефицит прогестерона способствуют развитию пролиферативных процессов в эндометрии (железисто-кистозная, атипическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия). Жировая ткань вырабатывает гормон лептин (пептидный гормон, регулирующий энергетический обмен, оказывает анорексигенное действие). Гиперлептинемия может оказать негативное действие на выработку гонадотропинов, в результате чего подавляется созревание доминантного фолликула в яичниках и блокируется овуляция, что в свою очередь способствует развитию бесплодия и гиперпластических процессов эндометрия. Повышение массы жировой ткани на 20 % приводит к нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Гиперинсулинемия при МС приводит к развитию синдрома поликистозных яичников. Одним из эффектов действия инсулина является стероидогенез в яичниках и в меньшей степени в надпочечниках. Также развитию синдрома поликистозных яичников способствует усиленное превращение эстрогенов в андрогены в стромальных клетках жировой ткани.

Рак эндометрия в сочетании с МС встречается в 82,6 % случаев. Риск возникновения данного заболевания в условиях МС возрастает в 2–3 раза. Повышается также риск развития других злокачественных образований: рака поджелудочной железы, рака почки, рака молочной железы. Возрастает риск развития первично-множественных злокачественных опухолей: сочетание рака эндометрия с раком молочной железы, яичников, толстой кишки [8–11].

По данным исследования Л.А. Ашрафян и В.К. Боженко (2012), в 31,2 % случаев у больных раком молочной железы ИМТ превышает $30,0 \text{ кг/м}^2$ [12]. Надо отметить, что нормальный ИМТ наблюдается только в 16,3 % случаев. Рак молочной железы является гормо-

нозависимым. Наибольшее влияние на частоту возникновения данной патологии оказывают 2 компонента МС: степень ожирения и снижение уровня холестерина в составе липопротеидов высокой плотности. В климактерическом периоде эстрогены вырабатываются в жировой ткани в виде эстрона, из которого в ткани молочной железы образуется метаболит, стимулирующий рост клеток и перерождение их в злокачественные [12].

МС и рак предстательной железы. Данные различных исследований противоречивы. Одним из важных компонентов МС у мужчин является гипогонадизм, снижение уровня мужских половых гормонов, прежде всего тестостерона. Традиционный подход к раку предстательной железы как к опухоли, зависящей исключительно от уровня тестостерона, может привести к парадоксальному выводу, что такой столь важный неблагоприятный фактор риска различных заболеваний, как МС, потенциально обладает также и положительными свойствами, в частности может защищать от развития рака предстательной железы. Однако это предположение не нашло подтверждения в практике. Многочисленные работы подтвердили, что тестостерон стимулирует рост злокачественных опухолей предстательной железы [13].

Крупнейшее исследование, проведенное в Норвегии и включавшее 950 тыс. мужчин, показало, что риск развития рака среди страдавших ожирением (ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$) был выше на 9 %. В анализе данных, обобщившем результаты более чем 50 исследований, повышение риска среди мужчин, страдающих ожирением, составило 5 % [14, 15].

В исследовании, включавшем 10 258 мужчин (1936 случаев рака), было установлено, что по сравнению с мужчинами с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ пациенты, страдавшие ожирением, имели меньший риск развития рака простаты низкого риска прогрессирования (на 18 %) и более высокий риск развития рака высокого риска прогрессирования, характеризующегося агрессивным клиническим течением (на 29 %) [16].

По данным еще одного исследования, вероятность развития рака предстательной железы была повышена у больных с МС только из группы афроамериканцев. Другое исследование показало, что у подобных мужчин риск развития рака был повышен на 90 %.

Однако данные, полученные в исследованиях, включавших европейских мужчин, противоречивы. В работе, проведенной в Финляндии, было выявлено, что наличие МС достоверно повышало риск развития рака, в то же время в норвежском исследовании подобной взаимосвязи установлено не было [17–20].

Вместе с тем, по данным ВОЗ, заболеваемость раком предстательной железы неуклонно растет во всем мире. До 40 % мужчин в возрасте от 60 до 70 лет и уже 70 % мужчин старше 80 лет имеют различные стадии рака простаты.

Коррекция МС основана на изменении образа жизни: диета, физические нагрузки. По мнению экспертов ВОЗ, наилучшие диеты при МС — DASH-диета и средиземноморская (фрукты, овощи, клетчатка, мало насыщенных и много мононенасыщенных жиров). Эти диеты включают 6 приемов пищи, с потреблением до 2000 ккал в день. Хороший эффект отмечается при ежедневных физических нагрузках.

В некоторых случаях лечения используют медикаментозную терапию. Пациентам назначают такие препараты, как сибутрамин (ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина) и орлистат (ингибитор панкреатической липазы).

Наиболее радикальным методом коррекции МС является хирургическое лечение. В настоящее время бариатрическая хирургия — не просто хирургия ожирения, она позволяет эффективно воздействовать на заболевания и состояния, объединенные понятием МС. Комплексное лечение основных составляющих МС с помощью бариатрической хирургии, а затем и корригирующих пластических операций нацелено на увеличение продолжительности и повышение качества жизни.

Операции по поводу ожирения применяются в мире с 1966 г. (гастрошунтирование), а в последние

20 лет активно применяются и другие виды бариатрических операций (установка желудочного баллона, билиопанкреатическое шунтирование, бандажирование желудка, лапароскопическая рукавная гастрэктомия).

Количество выполняемых в мире хирургических операций по поводу ожирения составляет более 340 000 в год (2011). Это количество выросло со 140 000 (2003) в 2,5 раза. В странах Европы в 2011 г. выполнено 112 000 бариатрических операций, в США — 101 000, в странах Латинской Америки — 102 000, в странах Азиатско-Тихоокеанского региона — 26 000.

В России количество бариатрических операций значительно меньше, хотя первый опыт применения этих операций отмечался уже в 1969 г.

Корригирующие пластические операции целесообразно выполнять после бариатрических вмешательств на фоне стабилизации снижения массы тела, что позволит получить полноценный терапевтический и эстетический эффект [21, 22].

Комплексный подход в лечении пациентов этой категории способствует улучшению качества жизни, а также минимизирует риск развития онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешин С. Метаболический синдром X: состояние высокого риска. Ортомолекулярная медицина 2003;(4):6–9.
2. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний. Международный медицинский журнал 2001;7(3):6–10.
3. Ford A. Metabolic syndrome. Всемирные новости 2002.
4. Пшеничникова Т.Б., Передеряева Е.Б., Донина Е.В., Гадаева З.К. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом. Акушерство, гинекология, репродукция 2013;4:35–43.
5. Вайнтрауб Б.Д. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике. М.: Медицина, 2003.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М., 2004. С. 216–232.
7. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М., 2004. 163 с.
8. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В. и др. Патогенетическое обоснование необходимости коррекции метаболического синдрома у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. Рос биотер журн 2013;1:3–10.
9. Александровский Я.А. Молекулярные механизмы взаимовлияния патологических процессов при совместном протекании сахарного диабета и рака. Научные и клинические аспекты. Биохимия 2002;67(12):1611–31.
10. Session R., Kalli K.R., Tummon I.S. et al. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent. Gynecol Endocrinol 2003;17(5):405–7.
11. Pasquali R., Casimirri F., Venturoli S. et al. Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal, and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome. Metabolism 1994;43(6):706–13.
12. Ашрафян Л.А., Боженко В.К. Роль метаболического синдрома в патогенезе рака молочной железы и возможности его коррекции. М., 2012.
13. Иремашвили В.В. Метаболический синдром и рак предстательной железы: есть ли связь? Рус мед журн 2009;17(25):1667–71.
14. Engeland A., Tretli S., Bjørge T. Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950 000 Norwegian men. Br J Cancer 2003;89(7):1237–42.
15. MacInnis R.J., English D.R. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. Cancer Causes Control 2006;17(8):989–1003.
16. Gong Z., Neuhauser M.L., Goodman P.J. et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(10):1977–83.
17. Beebe-Dimmer J.L., Nock N.L., Neslund-Dudas C. et al. Racial differences in risk of prostate cancer associated with metabolic syndrome. Urology 2009;74(1):185–90.
18. Beebe-Dimmer J.L., Dunn R.L., Sarma A.V. et al. Features of the metabolic syndrome and prostate cancer in African-American men. Cancer 2007;109(5):875–81.
19. Laukkanen J.A., Laaksonen D.E., Niskanen L. et al. Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(10):1646–50.
20. Martin R.M., Vatten L., Gunnell D. et al. Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. Cancer Causes Control 2009;20(7):1181–92.
21. Фишман М.Б., Седов В.М., Куприн П.Е. и др. Лапароскопические бариатрические и пластические операции в лечении метаболических нарушений. Endosc Hir 2010:14–8.
22. Глазкова О.Л., Топольская И.В., Подзолкова Н.М. Динамика метаболического синдрома у больных с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия на фоне гормональной терапии. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии 2004;1(1):146–7.