

Глава 1

Эволюция представлений о роли метаболических нарушений в канцерогенезе

Метаболическая теория канцерогенеза

Нарушение обменных процессов у онкологических больных, а также их роль в возникновении и прогрессировании злокачественных опухолей издавна вызывали живой интерес среди ученых. Одна из первых публикаций, посвященная нарушению метаболизма глюкозы у онкологических больных, датирована 1885 г. В данной работе Е. Фройнд (E. Freund) сообщил о спонтанной гипергликемии у 62 из 70 больных (88,5 %) со злокачественными новообразованиями. В начале XX века гипотеза о связи обменно-химических нарушений в организме как основе возникновения злокачественных новообразований считалась весьма перспективной. Большое количество ее приверженцев сделали эту гипотезу достаточно популярной на протяжении нескольких десятилетий (в 1930—1970-х гг.). Научное обоснование метаболической теории канцерогенеза связывают с работами немецкого биохимика, врача и физиолога О. Варбурга (O. Warburg). В серии работ, выполненных с 1922 по 1926 г., О. Варбург изучал энергетический метаболизм клеток злокачественных опухолей и некоторых нормальных тканей. Ученый обнаружил высокую скорость образования молочной кислоты опухолевыми клетками и пришел к заключению, что главной метаболической характеристикой этих клеток является способность получать энергию за счет анаэробного расщепления глюкозы. В этих

работах была отмечена интенсивная «анаэробная ферментация» глюкозы в тканях злокачественных опухолей по сравнению с нормальными тканями даже при условии достаточного снабжения клеток кислородом. Варбург считал, что инициатором канцерогенеза является потеря клеткой способности к аэробному гликолизу, что приводит к селекции «более примитивных и менее дифференцированных клеток», которые покрывают свои энергетические потребности путем анаэробного расщепления молекул глюкозы, при этом последние приобретают способность к быстрому и бесконтрольному делению. Прямым доказательством правоты своих убеждений о роли нарушений гликолиза в инициации канцерогенеза Варбург считал результаты работ Г. Гольдблатта и Ж. Кэмерона (H. Goldblatt and G. Cameron, 1953). Эти авторы сумели экспериментально вызвать развитие фибросаркомы в культурах фибробластов сердца, создавая условия недостатка кислорода для ткани. В своих поздних работах (1956 г.) Варбург писал, что со времени его первых работ, 1923 года, аэробный гликолиз не выявлен ни в одной из исследуемых им злокачественных опухолей и не было обнаружено ни одной нормально растущей ткани, клетки которой в условиях достаточной оксигенации получали энергию путем анаэробного расщепления глюкозы. Варбург первым выдвинул предположение, что в основе рака лежит повреждение митохондрий, в результате которого окислительное фосфорилирование компенсируется интенсивным гликолизом. Подобная метаболическая трансформация характерна для большинства злокачественных опухолей, что легло в основу одного из современных методов диагностики опухолей — позитронно-эмиссионной томографии, который выявляет участки, интенсивно ферментирующие глюкозу.

В конце 60-х годов XX века, с появлением вирусогенетической и полиэтиологической теорий канцерогенеза, концепция Варбурга приобрела второстепенное значение, а открытый им анаэробный гликолиз рассматривался не как причина, а как следствие злокачественного перерождения клеток. Второе дыхание концепция взаимосвязи между дисметаболическими нарушениями и канцерогенезом получила в 90-х годах прошлого века, когда в ряде исследований были получены данные, свидетельствующие о корреляции метаболических нарушений (ожирения, метаболического синдрома и инсулинорезистентности) с увеличением риска развития и неблагоприятным прогнозом течения злокачественных опухолей различных локализаций, в том числе и рака молочной железы.

Метаболический синдром и канцерогенез

Впервые термин «метаболический синдром» был предложен M. Hanefeld и W. Leonhardt в 1981 г. и служил для обозначения случаев сочетания различных метаболических нарушений. В 1988 г. G. Reaven на основании собственных наблюдений и обобщения исследований других авторов выдвинул гипотезу, в соответствии с которой абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются проявлением одного патологического состояния, названного им синдромом X. В 1989 г. D. Kaplan ввел термин «смертельный квартет»: сочетание сахарного диабета, ожирения, АГ и ИБС, так как комбинация этих патологических состояний значительно уменьшает продолжительность жизни. В 1992 г. S. Haffner предложил обозначать вышеописанный комплекс метаболических нарушений термином «синдром инсулинорезистентности», потому что этот термин наиболее точно отражает этиологию данного состояния. В 2000 г. Американская ассоциация клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists) предложила присвоить метаболическому синдрому собственный шифр (277.7) и название (дисметаболический синдром X) в Международной классификации болезней девятого пересмотра. Тем не менее сегодня в отечественной и зарубежной литературе наиболее часто используются термины «метаболический синдром» и «синдром инсулинорезистентности» (СИР).

Существует более 20 определений МС, но, на наш взгляд, наиболее полным является определение, предложенное в 2005 г. Международной федерацией диабета (International Diabetes Federation — IDF). Итак, согласно определению IDF, *МС (синдром Reaven, СИР, дисметаболический синдром X) представляет собой сочетание абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии (уменьшение концентрации ХС ЛПВП и гипертриглицеридемия), артериальной гипертензии, нарушений системы гемостаза и хронического субклинического воспаления.*

Следует отметить, что возникновение МС у мужчин напрямую зависит от степени абдоминального ожирения, а у женщин такая зависимость наблюдается только с наступлением менопаузы и связанной с ней гипоэстрогемией. С учетом того факта, что 50 %

пациентов с артериальной гипертензией составляют женщины в менопаузе, при этом частота выявления СД 2 у женщин в возрасте 40–50 лет составляет 3–5 %, а в 60 лет — 10–20 %, что свидетельствует о прогрессировании нарушений углеводного обмена с возрастом, некоторые авторы отдельно выделяют менопаузальный метаболический синдром (ММС). ММС — это совокупность метаболических нарушений, возникающих с наступлением менопаузы и включающих быструю прибавку массы тела с формированием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемии и/или артериальной гипертензии. Возможны и другие метаболические проявления ММС: микроальбуминурия и нарушения в системе гемостаза.

Взаимосвязь между МС и риском развития злокачественных опухолей различных локализаций доказана в большом количестве ретроспективных исследований. Метаанализ этих исследований указывает, что нарушения обмена веществ, в частности абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа, связаны с повышением риска развития рака (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Оценка риска возникновения рака различных локализаций у мужчин и женщин с МС (Esposito K. et al., 2012)

Локализация опухоли	Отношение рисков (RR, 95% CI)	Уровень значимости (P)
1	2	3
Мужчины		
Гепатоцеллюлярный рак*	1,43 (1,23–1,65)	0,0001
Колоректальный рак*	1,25 (1,19–1,32)	0,0001
Рак ободочной кишки	1,26 (0,95–1,67)	0,112
Рак прямой кишки	1,14 (0,91–1,43)	0,259
Рак поджелудочной железы	1,20 (0,80–1,80)	0,378
Рак щитовидной железы	1,15 (0,96–1,37)	0,130
Рак желчного пузыря*	1,10 (1,02–1,18)	0,013
Рак предстательной железы	1,09 (0,88–1,34)	0,438
Рак легкого	0,97 (0,69–1,36)	0,861
Рак желудка	0,87 (0,77–1,08)	0,201
Женщины		
Рак эндометрия*	1,61 (1,20–2,15)	0,001
Рак поджелудочной железы*	1,58 (1,35–1,84)	0,0001

Окончание табл. 1.1

1	2	3
Рак молочной железы*	1,56 (1,08–2,24)	0,017
(в постменопаузе)	1,56 (1,08–2,24)	0,017
Колоректальный рак*	1,34 (1,09–1,64)	0,006
Рак ободочной кишки	1,33 (0,91–1,94)	0,143
Рак прямой кишки*	1,52 (1,13–2,05)	0,005
Гепатоцеллюлярный рак*	1,42 (0,80–2,52)	0,005
Рак яичника	1,26 (1,00–1,59)	0,054
Рак молочной железы (все случаи)	1,14 (0,98–1,32)	0,088
Рак щитовидной железы	1,00 (0,87–1,15)	0,987
Рак желчного пузыря	0,95 (0,79–1,13)	0,547
Рак желудка	0,82 (0,61–1,10)	0,178
Рак легкого	0,76 (0,55–1,05)	0,095

Примечание: * — риск развития рака при наличии МС повышен.

Результаты метаанализа свидетельствуют, что у мужчин с метаболическим синдромом повышен риск возникновения гепатоцеллюлярного, колоректального и рака желчного пузыря, а у женщин — рака эндометрия, поджелудочной железы, колоректального и гепатоцеллюлярного рака, а также рака молочной железы в постменопаузе.

Основные механизмы, влияющие на риск развития и прогноз течения рака, в частности РМЖ в постменопаузе, у больных с МС будут детально изложены ниже.

Критерии диагностики метаболического синдрома

По мере развития представлений о патогенезе и клинических проявлениях и исходах МС менялись критерии его диагностики. Критерии диагностики МС одной из первых предложила Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). В 1999 году ВОЗ опубликовала критерии диагностики сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома (табл. 1.2).

Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, приоритетным критерием в установлении диагноза МС является наличие у пациен-

та инсулинорезистентности (нарушение толерантности к глюкозе или СД 2), что подчеркивает этиопатогенетические аспекты данной патологии. Критерии ВОЗ предназначены для лиц с нарушениями углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак или инсулинорезистентность), которые являются вероятными кандидатами для лечения сахарного диабета, так как перечисленные в табл. 1.2 клинические критерии в комбинации с СД 2 значительно увеличивают риск возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Основной целью, стоявшей перед экспертами ВОЗ, было обновление критериев и классификации сахарного диабета, а МС рассматривался как преддиабетное состояние (преддиабет).

В 2001 году эксперты Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program's) в рамках программы Adult Treatment Panel (АТР III) предложили свои критерии диагностики МС (табл. 1.3).

Диагноз МС согласно критериям АТР III устанавливают при наличии трех и более следующих признаков: абдоминальное ожирение (окружность талии), гипертриглицеридемия, низкий

Таблица 1.2. Критерии диагностики метаболического синдрома, рекомендованные ВОЗ (1999 г.)*

Фактор риска	Диагностический критерий
Абдоминальное ожирение	ИМТ > 30 кг/м ² и/или соотношение окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ): — у мужчин — > 0,9; — у женщин — > 0,85
Гипертриглицеридемия	Уровень ТГ ≥ 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
Гиперальфахолестеринемия	Уровень ХС ЛПВП: — у мужчин < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл); — у женщин < 1,28 ммоль/л (50 мг/дл)
Нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа	Уровень гликемии натощак < 6,1 ммоль/л, а через 2 часа после перорального теста толерантности к глюкозе — ≥ 7,8 — ≤ 11,1 ммоль/л; уровень гликемии натощак ≥ 6,1 ммоль/л и/или через 2 часа после перорального теста толерантности к глюкозе — ≥ 11,1 ммоль/л
Артериальная гипертензия	Уровень АД ≥ 140/90 мм рт.ст.
Микроальбуминурия	Экскреция альбумина с мочой ≥ 20 мг/мин или соотношение альбумин/креатинин ≥ 30 мг/г

Примечание: * — нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 при наличии двух и более факторов риска свидетельствуют о наличии МС.

уровень ХС ЛПВП, артериальная гипертензия и гипергликемия натощак. В основу критериев АТР III положены не только инсулинорезистентность, но и другие обменные нарушения, ассоциированные с абдоминальным ожирением (атерогенная дислипидемия, хроническое субклиническое воспаление, высокое нормальное АД и т.п.), наличие которых увеличивает долгосрочный риск ССЗ. Задачи критериев МС, предложенных АТР III — выявление лиц с высоким риском ССЗ и уменьшение этого риска путем изменения образа жизни и медикаментозной терапии.

В 2005 году на I Международном конгрессе по преддиабету и МС (Берлин, Германия), который проводился Международной федерацией диабета (International Diabetes Federation — IDF), абдоминальное ожирение было признано основным критерием диагностики МС, а также были изменены другие нормативные параметры (табл. 1.4): ОТ (< 94 см для мужчин, < 80 см для женщин) и глюкоза плазмы крови натощак (< 5,6 ммоль/л).

Основной мотивацией разработки диагностических критериев МС экспертами IDF послужила необходимость согласования взглядов на проблему специалистов различных областей медицины для создания совместного алгоритма диагностики и определения тех областей, где требуется накопление большего количества научных знаний об этиопатогенезе, клинических проявлениях и исходах МС. Также, согласно резолюции конгресса, макрососудистые осложнения (ИБС, инфаркт миокарда, церебральный инсульт) были определены в качестве главных причин смерти больных с МС и сахарным диабетом. Риск смерти больного с МС без клинических проявлений сердечной недостаточности от основных сердечно-сосудистых осложнений такой же, как и у пациентов без

Таблица 1.3. Критерии метаболического синдрома АТР III* (2001 г.)

Абдоминальное ожирение (окружность талии)	Мужчины > 102 см
	Женщины > 88 см
Триглицериды	≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л)
Холестерин ЛПВП	Мужчины < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л)
	Женщины < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л)
Артериальное давление	≥ 130/≥ 85 мм рт.ст.
Глюкоза крови натощак	≥ 110 мг/дл (6,1 ммоль/л)

Примечание: * — диагноз «метаболический синдром» устанавливается при наличии 3 и более указанных признаков.

Таблица 1.4. Критерии метаболического синдрома IDF* (2005 г.)

Абдоминальное ожирение	Окружность талии: — мужчины > 94 см; — женщины > 80 см или ИМТ > 30 кг/м ²
Триглицериды	≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или специфическая терапия этой дислипидемии
Холестерин ЛПВП	Мужчины — < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) Женщины — < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) или специфическая терапия этой дислипидемии
Артериальное давление	≥ 130/≥ 85 мм рт.ст. или специфическая терапия ранее диагностированной гипертонии
Глюкоза крови натощак	≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный СД 2

Примечание: * — диагноз «метаболический синдром» устанавливается при наличии абдоминального ожирения и минимум 2 указанных признаков.

МС, которые ранее перенесли инфаркт миокарда. Кроме этого, еще раз была подчеркнута необходимость и разработаны клинические рекомендации патогенетически обоснованного лечения больных с МС.

Таким образом, несмотря на различия между критериями диагностики МС согласно рекомендациям ВОЗ, АТР III и IDF, они направлены на раннее выявление и профилактику фатальных осложнений ССЗ. Главным недостатком критериев ВОЗ является необходимость проведения технически сложных и материально затратных тестов для определения инсулинорезистентности, что значительно ограничивает их использование в повседневной клинической практике и при проведении клинических исследований. Различия между критериями АТР III и IDF минимальны и заключаются в основном в роли отдельных факторов в патогенезе МС. Согласно АТР III все компоненты МС равнозначны, в критериях IDF главная роль в возникновении этой патологии отведена абдоминальному ожирению. Учитывая тот факт, что в данной работе будет освещена связь менопаузального метаболического синдрома с риском развития и прогнозом течения постменопаузального РМЖ, на наш взгляд, наиболее достоверными критериями диагностики ММС являются критерии IDF.