

РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И. Н. Григорьева¹, О. В. Ефимова², Т. С. Суворова³, Н. А. Тов³

¹НИИ терапии и профилактической медицины;

²Городская клиническая больница № 1;

³Новосибирский государственный медицинский университет,
Новосибирск, Россия

Ключевые слова

рак поджелудочной железы, ожирение, образ жизни, эндокринные расстройства, генетическая предрасположенность

В XXI веке избыточный вес отмечают у 1,1 млрд жителей планеты, и 312 млн из них страдают ожирением [21]. Ожирение зачастую сочетается с гиперлипидемией, что, помимо развития атеросклероза, также способствует жировой инфильтрации поджелудочной железы (ПЖ) и развитию панкреатита [2]. Например, злоупотребление жирной пищей приводит к избыточной продукции холецистокинина и ферментов ПЖ, сгущению панкреатического сока, нарушению оттока секрета. Кроме того, гиперхолестеринемия способствует перенасыщению желчи холестерином и образованию мелких камней в билиарном тракте, что также увеличивает риск развития хронического панкреатита (ХП) [4]. Однако диета с высокой гликемической нагрузкой также связана с повышенным риском небилиарнозависимого острого панкреатита (ОП) [20]. Гипертриглицеридемия является причиной 1,4–5% ОП: доказано, что гидролиз богатых триглицеридами липопротеинов приводит к высокой концентрации свободных жирных кислот, которые повреждают сосудистый эндотелий и ацинарные клетки ПЖ, что обеспечивает «замкнутый круг» ишемии и закисления внутренней среды ПЖ [33]. По другим данным, причиной ОП может быть дисбеталипопротеинемия, характеризующаяся накоплением ремнантов хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) из-за повреждения ЛОНП-рецепторов на фоне дефицита аполипопротеина E [29].

В мета-анализе, проведенном с включением 607 пациентов, обследованных с 1965 по 2002 г., была подтверждена негативная роль ожирения в развитии как системных осложнений панкреатита (ОШ=2,0; 95% ДИ 1,1–4,6), так и местных (ОШ=4,3; 95% ДИ 2,4–7,9), но смертность практически не различалась между больными панкреатитом с избыточным и нормальным весом (ОШ=1,3; 95% ДИ 0,5–3,6) [25]. Позже было доказано, что больные ОП с ожирением достоверно более полиморбидны и имеют более интенсивный системный воспалительный ответ [35].

В Руководстве Азиатско-Тихоокеанского региона по классификации ожирения с учетом скрининговой системы АРАСНЕ-О и его роли в прогнозировании исходов ОП (2013) доказано, что индекс массы тела (ИМТ) ≥ 23 кг/м² является важным предиктором тяжелого течения заболевания и летального исхода у пациентов с ОП [23]. У больных острым билиарнозависимым панкреатитом ожирение также является фактором риска развития тяжелых форм ОП, причем этот эффект является «дозозависимым»: у больных ОП с I степенью ожирения (ИМТ=30–34,9 кг/м²) ОШ по сравнению с больными с нормальным весом составляет 3,47 (95% ДИ 1,15–

10,43), а у больных ОП с 2–3 степенью ожирения (ИМТ=35–49,9 кг/м²) этот показатель возрастает до 7,33 (95% ДИ 1,62–33,24) [22].

Рак поджелудочной железы (РПЖ) — злокачественное заболевание, развивающееся из эпителия железистой ткани или протоков ПЖ: более 80% опухолей ПЖ являются инвазивными аденокарциномами [45]. Обычно опухоль поражает головку ПЖ (50–60% случаев), тело (10%), хвост (5–8%). Также в 20–35% случаев наблюдается полное поражение ПЖ. РПЖ занимает шестое место по распространенности среди онкологических заболеваний у взрослого населения, является четвертой по значимости причиной смерти от рака в США, где РПЖ имеет частоту 9 случаев на 100000 в год [45], однако в США в 2009 г. более 35000 человек умерли от этого заболевания [14].

В странах Европейского Союза РПЖ занимает 10 место среди онкологических болезней, на его долю приходится приблизительно 2,6% от всех злокачественных новообразований. Вест о том, что Лучано Паваротти, известный оперный певец, болен РПЖ, огорчила миллионы его поклонников во всем мире. В России РПЖ среди причин смерти у мужчин находится на 5 месте после рака легкого, желудка, колоректального рака и рака предстательной железы и составляет 4,2% [5]. Средние показатели заболеваемости и смертности при РПЖ среди мужчин и женщин составляют 7,3–8,7/100 тыс. и 4,5–5,7/100 тыс. населения в год соответственно. Одной из основных причин плохого прогноза является резистентность клеток РПЖ к химиотерапии и лучевой терапии [17]. Заболеваемость прогрессивно увеличивается с возрастом до 55 случаев на 100 тыс. населения в год в возрастной группе старше 65 лет. Риск развития РПЖ повышается в 18 раз, если в семье есть случаи заболевания РПЖ у родственников первой линии [39]. РПЖ является одной из немногих злокачественных опухолей с почти 100% смертностью. Бессимптомное течение на ранних стадиях и отсутствие эффективных скрининговых тестов для РПЖ приводит к диагностике аденокарциномы ПЖ на поздних стадиях, пятилетняя выживаемость при РПЖ составляет менее 5%, а при наличии метастазов медиана продолжительности жизни при РПЖ составляет всего 4–6 месяцев [15]. В России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями доля РПЖ составила 3,1% у мужчин (12 ранговое место) и 2,7% у женщин (10 ранговое место) [1].

Наиболее частыми симптомами РПЖ были боли и вздутие в животе, отрыжка, изжога, изменение характера стула, симптомы обструкции желчных путей (желтуха, обесцвеченный стул и зуд), а также общие симптомы

(устойчивость, бессонница и потеря веса) [17]. Однако, за исключением желтухи, специфичность этих симптомов для РПЖ остается проблематичной. В таблице 1 представлена стратификация пациентов с высоким риском развития sporadического РПЖ с учетом факторов риска этого заболевания.

Таким образом, доказано, что образ жизни человека может существенно влиять на риск развития РПЖ. В частности, прием нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 2 лет до выявления РПЖ был связан со значительным снижением риска РПЖ (ОШ=0,75; 95% ДИ 0,62-0,97) [34].

К факторам риска развития РПЖ относятся злоупотребление спиртными напитками, курение, ожирение, сахарный диабет, цирроз печени, отягощенный семейный анамнез РПЖ, мужской пол и возраст старше 65 лет [5]. Также заболевание ассоциировано с несколькими генетическими синдромами, включающими наследственный панкреатит, наследственный непиллозный рак толстой кишки, наследственный BRCA2-зависимый рак молочной железы и яичников и синдром Peutz-Jeghers [44].

Ожирение и высокий ИМТ в настоящее время рассматриваются как факторы риска развития РПЖ [40]. Данные, опубликованные в течение последних 25 лет, подтверждают, что ожирение является причиной около 20% случаев смерти от рака у женщин, в то время как этот показатель составляет примерно 14% у мужчин [38]. J. R. Jagers et al. (2009) на основании своих исследований увеличили уровень смертности от рака при наличии ожирения до 24% [30]. Более высокая смертность от рака у лиц с ожирением также объясняет снижение выживаемости, что может быть связано с повышением воздействия ожирения на прогрессирование злокачественного роста. В большинстве эпидемиологических исследований обнаружено, что высокий ИМТ связан с повышенным риском РПЖ независимо от наличия сахарного диабета [10, 12, 27, 41]. Результаты мета-анализа, проведенного S. C. Larsson et al. (2007) на основе 21 независимого проспективного исследования, подтверждают положительную связь между ИМТ и риском РПЖ у мужчин и женщин: увеличение ИМТ на 5 кг/м² повышает риск РПЖ на 16% у мужчин, на 10% у женщин и на 12% у обоих полов вместе [27]. Согласно результатам объединенного анализа 7 когортных исследований, риск РПЖ при увеличении ИМТ на 5 кг/м² составил 1,06 для мужчин и 1,12 для женщин [12]. В объединенном анализе 14 когортных исследований также выявлена связь между ожирением и риском РПЖ: у лиц с ожирением риск РПЖ повышается на 47% [41].

В мета-анализе [10], включавшем 14 исследований (6 исследований «случай-контроль» и 8 когортных исследований) граждан Европы или Северной Америки обнаружено, что риск РПЖ был достоверно (но не выраженно) ассоциирован с ИМТ (относительный риск (ОР) увеличивался на 1,02 на единицу увеличения ИМТ (95% ДИ 1,01-1,03)). Тем не менее, ОР увеличились с 1,02 до 1,03 с поправкой на курение ($p=0,04$). Кроме того, поправка на наличие сахарного диабета незначительно изменяла ОР, и при этом не было разницы в ОР между мужчинами (1,03) и женщинами (1,02). Тем не менее, тучные люди (с ИМТ ≥ 30 кг/м²) имели более высокий ОР (1,19) развития РПЖ по сравнению с лицами с нормальным весом (ИМТ < 25 кг/м²) (сходные результаты получили A. V. Patel et al. (2005) [37] и L. N. Anderson et al. (2009) [7]. Мужчины и женщины с центральным ожирением имеют больший риск развития РПЖ по сравнению с лицами с периферическим типом ожирения (ОР=1,45; 95% ДИ 1,02-2,07) [9], что было подтверждено и в исследовании A. A. Arslan et al. (2010) [8].

Тем не менее, несколько исследований не подтвердили значимую роль ИМТ при РПЖ или обнаружили, что роль ИМТ варьирует в зависимости от других факторов

риска: курения или пола. Например, в исследовании в Японии было доказано, что ИМТ обратно пропорционально связан с риском РПЖ [13], а в исследовании Y. Lin et al. (2007) — влияние ожирения на риск развития РПЖ зависит от возраста и пола [36].

Механизм повышенного риска РПЖ при ожирении плохо изучен. Самая популярная гипотеза, объясняющая связь между ожирением и раком, — снижение чувствительности к инсулину и гиперинсулинемия [40]. Повышенные уровни инсулина сыворотки способствуют быстрому росту и увеличению агрессивности РПЖ [46]. Несколько эпидемиологических когортных исследований показали прямую зависимость между уровнем циркулирующего С-пептида и РПЖ [9, 18].

В настоящее время жировая ткань рассматривается как эндо- и паракринный орган, который способен влиять на другие органы и системы, в ней продуцируется ряд биологически активных молекул-адипокинов, которые играют большую роль в регуляции чувствительности к инсулину, углеводного, липидного обмена, иммунного ответа и ангиогенеза [40]. При ожирении происходит не только пролиферация и гипертрофия адипоцитов, но и их инфильтрация макрофагами с последующим развитием воспалительных реакций, вследствие чего изменяется метаболическая активность жировой ткани, а также нарушается баланс адипокинов: повышается выработка провоспалительных адипокинов и угнетается выработка противовоспалительных [1].

Адипонектин — белок, синтезируемый жировой тканью, относится к противовоспалительным цитокинам, при нормальных физиологических условиях циркулирует в плазме крови в высоких концентрациях. Адипонектин выполняет ряд протективных функций: противовоспалительную, противодиабетическую, ангио- и кардиопротективную. Уровень адипонектина в плазме отрицательно коррелирует с ИМТ, уровнем глюкозы натощак, инсулина, триглицеридов, лептина, ФНО- α [26].

В ряде исследований показана связь гипoadипонектинемии с риском рака толстой кишки, молочной железы и с РПЖ [42, 47]. Повышение уровней адипонектина снижает риск РПЖ, в то время как низкие уровни увеличивает риск РПЖ [42]. Хотя молекулярный механизм действия адипонектина, предотвращающий развитие опухолей, не ясен, его потенциальная роль в развитии рака может быть объяснена несколькими механизмами: адипонектин повышает чувствительность к инсулину и уменьшает резистентность к нему путем фосфорилирования тирозина инсулиновых рецепторов в мышечной ткани, что приводит к снижению регуляции инсулин/IGF-1 сигнализации. Адипонектин является противовоспалительным цитокином, он подавляет экспрессию воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-6; адипонектин влияет на развитие рака непосредственно через активацию AMPK (АМФ-зависимой протеинкиназы) — участвует в регуляции энергетического баланса и делении клеток, в ингибировании ангиогенеза путем активации PPAR- γ и запуска каскада каспаз [16].

Лептин, один из первых идентифицированных и наиболее изученных адипокинов, является многофункциональным гормоном, секретируемым преимущественно адипоцитами белой жировой ткани, участвует в регуляции энергетического обмена и массы тела, влияет на процессы ангио-, термо- и фиброгенеза, на иммунные реакции. Рецепторы лептина (Ob-R) принадлежат к I классу суперсемейства цитокиновых рецепторов. Связывание лептина с длинным цитоплазматическим доменом ObRb приводит к активации Jak (киназы Януса) и белков-активаторов транскрипции STAT (signal transducers and activators of transcription) [32].

Лептин обладает антиапоптозной и проангиогенной активностью, опосредованной активацией фактора роста эндотелия сосудов, — мощного стимулятора образования новых сосудов — и, возможно, играет роль в развитии РПЖ [16]. Патологическое ожирение является хроническим системным воспалительным процессом. К местным воспалительным реакциям относится инфильтрация макрофагами, к системным воспалительным реакциям — увеличение производства ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1, СРБ, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), фибриногена [40]. Снижение массы тела приводит к снижению уровней маркеров воспаления, в то время как увеличение веса приводит к увеличению этих маркеров, что свидетельствует о том, что контроль массы тела может уменьшить хроническое воспаление и таким образом снизить риск развития РПЖ [43]. РПЖ характеризуется снижением концентрации лептина в сыворотке крови [28].

При ожирении повышается уровень ряда матриксных металлопротеиназ, которые являются ключевыми медиаторами инвазии раковых клеток и метастазирования и коррелируют с высоким риском рака, включая РПЖ [3, 16].

Несмотря на то, что в большинстве случаев РПЖ имеет спорадический характер, около 5-10% больных РПЖ сообщают о семейной истории заболевания [24]. Генетические факторы, которые могут предрасполагать к развитию РПЖ при ожирении, еще не были идентифицированы. Одним из наиболее изученных генов, ассоциированных с накоплением избыточного веса, является ген FTO (fat mass and obesity associated), который картирован в 16 хромосоме (16q12.2) и кодирует один из регуляторов липолиза, участвует в контроле дифференцировки адипоцитов, энергетического гомеостаза, лептин-независимом контроле аппетита. Аллель А гена FTO ассоциирована со сниженным липолизом, нарушением

контроля аппетита, отсутствием чувства насыщения после адекватного приема пищи. Фенотипическое проявление А-аллеля — избыточный вес/ожирение. Однонуклеотидный полиморфизм T/A (rs9939609) гена FTO ассоциирован с предрасположенностью к диабету 2 типа [19]. В исследовании H. Tang et al. (2011) обнаружены статистически значимые взаимодействия IVS1-27777C> и IVS1-23525A> T генотипов FTO с ожирением и с риском РПЖ: при генотипе AA гена FTO у лиц с ИМТ <25 кг/м² наблюдалось снижение риска РПЖ на 22-28% ($p<0,0001$), а ИМТ ≥ 25 кг/м² был связан с 54-60% увеличением риска РПЖ ($p<0,0015$) [11]. Существуют также немодифицируемые или генетические факторы риска РПЖ: мутации в генах BRCA2, FAMMM и CDKN2A/p16, KRAS, микроRNA [31].

Существует необходимость определить «индикаторы», которые могут предупредить лечащего врача о возможности злокачественных новообразований ПЖ. В подозрительных случаях больным выполняют компьютерную томографию или эндоскопическую ультрасонографию с тонкоигольной биопсией, в отдельных случаях рекомендуется проведение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии.

Выявление модифицируемых факторов риска развития РПЖ может помочь уменьшить заболеваемость и смертность от этой весьма опасной болезни, которая имеет несколько известных потенциально модифицируемых факторов риска, включая ожирение. Пути и механизмы связи риска развития РПЖ при ожирении плохо изучены и, вероятно, включают эффекты жировой ткани на развитие инсулинорезистентности, нарушение баланса адипокинов, цитокинов и хемокинов и дополняются воздействием мутагенов и канцерогенов, содержащихся в табачном дыме и в продуктах питания.

Таблица 1

Факторы риска, на которых основана стратификация пациентов с высоким риском развития спорадического РПЖ [17]

Группа риска	Фактор риска
Высокий риск (ОШ ≥ 2)	1. Ожирение (ИМТ >30). 2. Курение в настоящем. 3. Курение в прошлом или в настоящем с полиморфизмом Arg188His (в XRCC2) или с комбинацией полиморфизмов Asp312 (экзон 10) и Lys751 Gln в гене XPD. 4. Сахарный диабет II типа в анамнезе (<3 лет). 5. ОП или ХП в анамнезе ≥ 1 года. 6. ХП. 7. Наличие симптомов, позволяющих заподозрить РПЖ (боли и вздутие в животе, отрыжка, изжога, изменение характера стула, симптомы обструкции желчных путей — желтуха, обесцвеченный стул и зуд, а также утомляемость, инсомния и потеря веса) ≥ 3 лет. 8. Подтвержденная при эндоскопической ультрасонографии умеренная или тяжелая степень ХП (по Кембриджским критериям).
Средний риск (ОШ $\geq 1,5$ но <2)	1. Группа крови IV (AB) или III (B). 2. Избыточный вес ($25 \leq \text{ИМТ} < 30$). 3. Потребление насыщенных жиров более 25 г/сут (только для мужчин). 4. Раса: афроамериканцы.
Низкий риск (ОШ $< 1,5$)	1. Группа крови. 2. Желчные камни в анамнезе. 3. В детстве подвергался воздействию табачного дыма в окружающей среде («жизнь среди курильщиков»).
Нет существенных рисков	1. Бывший курильщик, бросивший курить более 15 лет назад, независимо от количества пачко/лет. 2. Алкоголь (независимо от типа и продолжительности). 3. Безалкогольные напитки: чай, кофе, соки. 4. Красное мясо. 5. Уровень образования или доходов.
Снижение риска РПЖ	1. Возраст менархе ≥ 15 лет. 2. ≥ 4 беременностей. 3. Аллергия (крапивница, сезонная аллергия, и аллергия на любых животных).
Возможные факторы риска (указаны в отдельных исследованиях и требуют дальнейшего подтверждения)	1. Больные с приступом ОП в присутствии предсуществующей мутации Kras G12D. 2. Семейное положение (овдовевшие или никогда не состоявшие в браке против замужних/женатых).

1. Аксель Е. М. Статистика рака поджелудочной железы / Е. М. Аксель, Т. И. Ушакова // Материалы IV Российской онкологической конференции. Москва, 21–23 ноября 2000 г. : [электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/04/08.php>
2. Антипина Т. В. Коварство ожирения: [электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.zdravasil.ru/endokrinnaya-sistema/ozhirenie/25834-kovarstvo-ozhireniya.html>
3. Григорьева И. Н. Матриксные металлопротеиназы и их роль в патогенезе панкреатитов / И. Н. Григорьева // Consilium Medicum. — 2010. — № 1. — С. 21–24.
4. Калинин А. В. Хронический панкреатит: диагностика, лечение, профилактика / А. В. Калинин // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2007. — № 1. — С. 3–15.
5. Костюкевич О. И. Ранняя диагностика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта / О. И. Костюкевич, Ю. Я. Карагодина // Рус. мед. журн. — 2011. — № 19. — С. 1213–1218.
6. Adipokines in inflammation and metabolic disease / N. Ouchi, J. L. Parker, J. J. Lugus, K. Walsh // Nat. Rev. Immunol. — 2011. — Vol. 11, No 2. — P. 85–97.
7. Anderson L. N. Lifestyle, dietary, and medical history factors associated with pancreatic cancer risk in Ontario, Canada / L. N. Anderson, M. Cotterchio, S. Gallinger // Cancer Causes Control. — 2009. — Vol. 20, No 6. — P. 825–834.
8. Anthropometry, physical activity, and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition / A. A. Arslan, K. J. Helzlsouer, C. Kooperberg [et al.] // JAMA Internal Medicine. — 2010. — Vol. 170, No 9. — P. 791–802.
9. Becker S. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development / S. Becker, L. Dossus, R. Kaaks // Arch. Physiol. Biochem. — 2009. — Vol. 115, No 2. — P. 86–96.
10. Berrington de G. A. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer / A. de G. Berrington, S. Sweetland, E. Spencer // Br. J. Cancer. — 2003. — Vol. 89, No 3. — P. 519–523.
11. Body mass index and obesity- and diabetes-associated genotypes and risk for pancreatic cancer / H. Tang, X. Dong, M. Hassan [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2011. — Vol. 20, No 5. — P. 779–792.
12. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts / L. Jiao, A. de G. Berrington, R. Z. Stolzenberg-Solomon // Cancer Causes Control. — 2010. — Vol. 21, No 8. — P. 1305–1314.
13. Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan—the JPHC study / J. Luo, M. Iwasaki, M. Inoue [et al.] // Cancer Causes Control. — 2007. — Vol. 18, No 6. — P. 603–612.
14. Cancer facts and figures 2008 / American Cancer Society. — Atlanta, 2008. — 70 p.
15. Cancer statistics, 2009 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // CA Cancer J. Clin. — 2009. — Vol. 59, No 4. — P. 225–249.
16. The complexities of obesity, diabetes, and the development and progression of pancreatic cancer / B. Bao, Z. Wang, Y. Li [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. — 2011. — Vol. 1815, No 2. — P. 135–146.
17. Current status of molecular markers for early detection of sporadic pancreatic cancer / S. Chakraborty, M. J. Baine, A. R. Sasson, S. K. Balra // Biochim. Biophys. Acta. — 2011. — Vol. 1815, No 1. — P. 44–64.
18. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial / I. Imai, C. M. Ulrich, C. M. Alfano [et al.] // Cancer Research. — 2012. — Vol. 72, No 9. — P. 2314–2326.
19. Fat mass and obesity associated gene (FTO) expression is regulated negatively by the transcription factor Foxa2 / J. Guo, W. Ren, Y. Ding [et al.] // PLoS One. 2012. — Vol. 7, No 12. — P. e51082.
20. High dietary glycemic load increases the risk of non-gallstone-related acute pancreatitis: a prospective cohort study / V. Oskarsson, O. Sadr-Azodi, N. Orsini [et al.] : [электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(13\)01506-1/abstract](http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(13)01506-1/abstract)
21. Hossain P. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge / P. Hossain, B. Kaur, M. el Nahas // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356, No 3. — P. 213–215.
22. Impact of body overweight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis / B. de Waele, B. Vanmierlo, Y. van Nieuwenhove, G. Delvaux // Pancreas. — 2006. — Vol. 32, No 4. — P. 343–345.
23. Implementation of the Asia-Pacific guidelines of obesity classification on the APACHE-O scoring system and its role in the prediction of outcomes of acute pancreatitis: a study from India / R. B. Thandassery, S. Appasani, T. D. Yadav [et al.] : [электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10620-013-3000-7>
24. Inherited predisposition to pancreatic cancer / E. Efthimiou, T. Cragorac-Jurcevic, N. R. Lemoine, T. A. Brentnall // Gut. — 2001. — Vol. 48. — P. 143–147.
25. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis / J. Martínez, J. Sánchez-Payá, J. M. Palazón [et al.] // Pancreatol. — 2004. — Vol. 4, No 1. — P. 42–48.
26. Krysiak R. The role of adipokines in connective tissue diseases / R. Krysiak, G. Handzlik-Orlik, B. Okapien // Eur. J. Nutr. — 2012. — Vol. 51, No 5. — P. 513–528.
27. Larsson S. C. Body mass index and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of prospective studies / S. C. Larsson, N. Orsini, A. Wolk // Int. J. Cancer. — 2007. — Vol. 120, No 9. — P. 1993–1998.
28. Leptin and adiponectin in pancreatic cancer: connection with diabetes mellitus / T. Krechler, M. Zeman, M. Vecka [et al.] // Neoplasma. — 2011. — Vol. 58, No 1. — P. 58–64.
29. Marais A. D. Dysbetalipoproteinemia: a mixed hyperlipidaemia of remnant lipoproteins due to mutations in apolipoprotein E / A. D. Marais, G. A. Solomon, D. J. Blom // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. — 2014. — Vol. 51, No 1. — P. 46–62.
30. Metabolic syndrome and risk of cancer mortality in men / J. R. Jagers, X. Su, S. P. Hooker [et al.] // Eur. J. Cancer. — 2009. — Vol. 45, No 10. — P. 1831–1838.
31. MicroRNAs as diagnostic markers for pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursor, pancreatic intraepithelial neoplasm / Y. Xue, A. N. Abou Tayoun, K. M. Abo [et al.] // Cancer Genet. — 2013. — Vol. 206, No 6. — P. 217–221.
32. Myers M. G. Jr. Defining clinical leptin resistance — challenges and opportunities / M. G. Myers Jr., S. B. Heymsfield // Cell Metab. — 2012. — Vol. 15, No 2. — P. 150–156.
33. Nagayama D. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis / D. Nagayama, K. Shirai // Nihon Rinsho. — 2013. — Vol. 71, No 9. — P. 1602–1605.
34. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and pancreatic cancer risk: a nested case-control study / M. C. Bradley, C. M. Hughes, M. M. Cantwell [et al.] // Br. J. Cancer. — 2010. — Vol. 102. — P. 1415–1421.
35. Obesity and fat distribution imply a greater systemic inflammatory response and a worse prognosis in acute pancreatitis / L. Sempere, J. Martínez, E. de Madaria [et al.] // Pancreatol. — 2008. — Vol. 8, No 3. — P. 257–264.
36. Obesity, physical activity and the risk of pancreatic cancer in a large Japanese cohort / Y. Lin, S. Kikuchi, A. Tamakoshi [et al.] // Int. J. Cancer. — 2007. — Vol. 120, No 12. — P. 2665–2671.
37. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. / A. V. Patel,

C. Rodriguez, L. Bernstein [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2005. — Vol. 14, No 2. — P. 459–466.

38. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults / E. E. Calle, C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond, M. J. Thun // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348, No 17. — P. 1625–1638.

39. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / S. Cascinu, M. Falconi, V. Valentini, S. Jelic; ESMO Guidelines Working Group // Ann. Oncol. — Vol. 21 Suppl. 5. — P. v55–58.

40. Pergola G. Obesity as a major risk factor for cancer / G. Pergola, F. Silvestris: [электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/jobc/2013/291546/>

41. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk / J. M. Genkinger, D. Spiegelman, K. E. Anderson // Int. J. Cancer. — 2011. — Vol. 129, No 7. — P. 1708–1717.

42. A prospective study of plasma adiponectin and pancreatic cancer risk in five US cohorts / Y. Bao, E. L. Giovannucci,

P. Kraft [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. — 2013. — Vol. 105, No 2. — P. 95–103.

43. A prospective study of weight change and systemic inflammation over 9 y / A. W. Fogarty, C. Glancy, S. Jones [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 87, No 1. — P. 30–35.

44. Raimondi S. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview / S. Raimondi, P. Maisonneuve, A. Lowenfels // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 6, No 12. — P. 699–708.

45. Shi C. Familial pancreatic cancer / C. Shi, R. H. Hruban, A. P. Klein // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2009. — Vol. 133. — P. 365–374.

46. Tsugane S. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence / S. Tsugane, M. Inoue // Cancer Science. — 2010. — Vol. 101, No 5. — P. 1073–1079.

47. Zhang J. Plasma adiponectin: a possible link between fat metabolism and pancreatic cancer risk / J. Zhang, S. N. Hochwald // J. Natl. Cancer Inst. — 2013. — Vol. 105, No 2. — P. 79–80.

УДК 616-056.52+616.37-002-006

РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И. Н. Григорьева¹, О. В. Ефимова¹,
Т. С. Суворова², Н. Л. Тов³

¹НИИ терапии и профилактической
медицины;

²Городская клиническая больница № 1;

³Новосибирский государственный
медицинский университет,
Новосибирск, Россия

УДК 616-056.52+616.37-002-006

РОЛЬ ОЖИРІННЯ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ І ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

І. Н. Григор'єва¹, О. В. Єфімова¹,
Т. С. Суворова², М. Л. Тов³

¹ІНДІ терапії та профілактичної
медицини;

²Міська клінічна лікарня № 1;

³Новосибірський державний
медичний університет,
Новосибірськ, Росія

ROLE OF OBESITY IN INFLAMMATORY AND ONCOLOGICAL PANCREATIC DISEASES

I. N. Grigoryeva¹, O. V. Yefimova¹,
T. S. Suvarova², N. L. Tov³

¹Institute of Therapy and
Preventive Medicine;

²City Clinical Hospital № 1;

³Novosibirsk State Medical University,
Novosibirsk, Russia

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, ожирение, образ жизни, эндокринные расстройства, генетическая предрасположенность

Цель обзора — проанализировать основные данные о роли ожирения в патогенезе заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) и о современных механизмах этой ассоциации. В странах Европейского Союза и в России частота заболеваний ПЖ растет, например, рак ПЖ (РПЖ) занимает 10 место среди онкологических болезней. Ожирение является фактором риска развития не только тяжелых форм острого панкреатита, но и РПЖ, причем независимо от наличия сахарного диабета. В мета-анализе риск РПЖ у лиц с ожирением повышается на 47%, при этом лица с центральным ожирением имеют больший риск развития РПЖ по сравнению с лицами с периферическим типом ожирения (OR=1,45; 95% ДИ 1,02-2,07), однако в Японии связь между ожирением и РПЖ иная, чем в других странах, иногда даже обратная пропорциональная. Показана роль факторов образа жизни (курение, потребление насыщенных жиров и т. д.) в повышении риска РПЖ. Связь между ожирением и раком объясняется снижением чувствительности к инсулину и гиперинсулинемией: доказана прямая зависимость между уровнем циркулирующего С-пептида и РПЖ, низкие уровни адипонектина и лептина в сыворотке крови увеличивают риск РПЖ. Существуют также генетические факторы риска РПЖ. Обнаружены статистически значимые взаимодействия IVS1-2777C> и IVS1-23525A> T генотипов гена FTO с ожирением и риском РПЖ: при генотипе AA у лиц с ИМТ <25 кг/м² наблюдалось снижение риска РПЖ на 22–28% (p<0,0001), а ИМТ ≥25 кг/м² был связан с 54–60% увеличением риска РПЖ (p<0,0015).

Ключові слова: рак підшлункової залози, ожиріння, спосіб життя, ендокринні розлади, генетична схильність

Мета огляду — проаналізувати основні дані про роль ожиріння в патогенезі захворювань підшлункової залози (ПЗ) і про сучасні механізми цієї асоціації.

У країнах Європейського Союзу і в Росії частота захворювань ПЗ зростає, наприклад, рак ПЗ (РПЗ) посідає 10 місце серед онкологічних хвороб. Ожиріння є фактором ризику розвитку не тільки важких форм гострого панкреатиту, а й РПЗ, причому незалежно від наявності цукрового діабету. У мета-аналізі ризик РПЗ в осіб з ожирінням підвищується на 47%, при цьому особи з центральним ожирінням мають більший ризик розвитку РПЗ порівняно з особами з периферичним типом ожиріння (BP=1,45; 95% ДІ 1,02-2,07), проте в Японії зв'язок між ожирінням і РПЗ відрізняється від інших країн, іноді навіть зворотно пропорційно. Показано роль факторів способу життя (куріння, споживання насичених жирів і т. п.) у підвищенні ризику РПЗ. Зв'язок між ожирінням і раком пояснюється зниженням чутливості до інсуліну і гіперінсулінемією: доведена пряма залежність між рівнем циркулюючого С-пептиду і РПЗ, низькі рівні адипонектину і лептину в сироватці крові збільшують ризик РПЗ. Існують також генетичні чинники ризику РПЗ. Виявлені статистично значущі взаємодії IVS1-2777C> та IVS1-23525A> T генотипів гена FTO з ожирінням і ризиком РПЗ: при генотипі AA у осіб з ІМТ <25 кг/м² спостерігалось зниження ризику РПЗ на 22–28% (p<0,0001), а ІМТ ≥25 кг/м² був пов'язаний з 54–60% збільшенням ризику РПЗ (p<0,0015).

Key words: pancreatic cancer, obesity, lifestyle, endocrine disorders, genetic susceptibility

Aim of review is to analyze the basic data on the role of obesity in the pathogenesis of pancreatic cancer (PC) and the modern mechanisms of this association.

Incidence of pancreatic diseases is constantly increasing in the European Union and in Russia, e. g. pancreatic cancer (PC) takes 10th place among oncological diseases. Obesity is a risk factor for not only severe acute pancreatitis, but for PC regardless of diabetes. Meta-analysis shows the PC risk in patients with obesity increasing by 47%, while persons with a central obesity have a higher PC risk compared to those with a peripheral type of obesity (OR=1.45; 95% CI: 1.02–2.07), but association between BMI and the PC risk in Japan may differ from that in other states, sometimes inversely. Lifestyle factors (smoking, consumption of saturated fats, etc.) increase the PC risk. The link between obesity and PC is explained by insulin resistance and hyperinsulinemia: direct correlation between the level of circulating C-peptide and PC is proved, low levels of serum adiponectin and leptin increase the PC risk. There are also genetic risk factors for PC. Statistically significant interaction between IVS1-2777C> and IVS1-23525A> T genotypes of the FTO gene with obesity and the PC risk exists: AA genotype in patients with BMI <25 kg/m² reduced PC risk by 22–28% (p<0,0001), and BMI ≥25 kg/m² was associated with 54–60% increased PC risk (p<0,0015).