

РОЛЬ АДИПОКИНОВ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

В. Чхиквадзе¹, доктор медицинских наук, профессор,
У. Станоевич¹, кандидат медицинских наук,
Е. Дехисси¹,
Е. Кудинова¹, кандидат медицинских наук,
Т. Кулинич¹, кандидат медицинских наук,
И. Станоевич², доктор медицинских наук,
И. Троценко¹, кандидат медицинских наук
¹Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва
²Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: ugljasha@mail.ru

Определение уровня лептина в сыворотке крови больных колоректальным раком (КРР) можно использовать в качестве дополнительного метода исследования для оценки прогноза заболевания независимо от стадии. Пациенты с уровнем лептина в сыворотке крови до начала специального лечения >30 нг/мл должны быть включены в группу высокого риска прогрессирования КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, ожирение, индекс массы тела, адипонектин, резистин, лептин.

Связь неуклонного роста заболеваемости злокачественными опухолями определенных локализаций с «западным» типом диеты и закономерно развивающимися эндокринно-обменными нарушениями — ожирением и сахарным диабетом типа 2 (СД2) — осознана относительно недавно [1, 4, 12, 30]. Глобальная эпидемия ожирения непосредственно влияет на частоту колоректального рака (КРР): по результатам крупного когортного исследования, увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 2,4 единицы повышает риск развития КРР на 7% [23]. Эпидемиологические исследования показывают, что избыточной массой тела и ожирением можно объяснить 14% смертей из-за онкологических заболеваний у мужчин и 20% — у женщин [8, 11].

В связи с этим для разработки персонализированных алгоритмов профилактики, диагностики и лечения КРР важно уточнить непосредственные механизмы инициации или потенцирования роста злокачественных эпителиальных опухолей при хроническом положительном энергетическом балансе с формированием ожирения, развитием инсулинорезистентности и СД2.

Разные типы ожирения, а точнее, типы накапливаемой жировой ткани («бурая» или «белая») оказывают разное влияние на риск развития сердечно-сосудистой, эндокринной и онкологической патологии [2, 3, 6, 13, 28]. Висцеральная («бурая») жировая ткань обладает рядом морфологических и функциональных отличий от подкожной жировой клетчатки, что делает ее важным участником регуляции гомеостатических процессов [5, 14, 17, 21, 29].

Висцеральная жировая ткань в качестве эндокринного органа секретирует ряд пептидных гормонов и цитокинов, которые принимают участие в запуске и поддержании воспалительных и иммунных реакций, опосредованно участву-

ющих в патогенезе КРР [2, 3, 10, 13, 24, 31]. При ожирении с изменением размеров и количества адипоцитов происходит изменение их секреторной активности, что приводит к дисбалансу синтеза адипокинов [31].

Кроме того, по данным последних исследований, изменение экспрессии адипокинов в жировой ткани может выступать в качестве механизма, потенцирующего онкогенез [15–17, 20]. Связь ожирения с патогенезом КРР носит многокомпонентный комплексный характер [15]. При ожирении увеличивается объем жировой ткани, нарушается адекватное поступление кислорода к адипоцитам [10, 33]. В результате гипоксия и окислительный стресс способствуют увеличению выработки адипоцитами цитокинов. Гипоксия через гипоксия-индуцированный фактор-1 (HIF1) инициирует воспалительный ответ, аналогичный таковому при росте опухоли [7]. Помимо этого, в гипертрофированных адипоцитах активируется ядерный фактор транскрипции κB (NF-κB) и стимулируется продукция факторов роста [27].

Результаты исследований показывают, что изменение продукции лептина и адипонектина при ожирении может указывать на иницирование и прогрессирование КРР, но эти данные неоднозначны и подлежат уточнению [9, 18, 19, 22, 25, 26, 32].

Определение уровня ключевых адипокинов — адипонектина, резистина, лептина — может быть перспективным для прогнозирования не только риска развития КРР у людей с повышенным ИМТ, но и дальнейшего течения заболевания. В связи с этим нами изучено влияние концентрации в сыворотке крови адипонектина, резистина и лептина на прогноз КРР.

Использование клинического материала, обработка персональных данных, результатов обследования и лечения пациентов, забор биологического материала для лабораторных анализов согласованы и одобрены Этическим комитетом Российского научного центра рентгенорадиологии (РНЦРР) Минздрава Российской Федерации.

В исследование вошли 47 больных: 4 — с I стадией КРР; 21 — со II; 22 — с III. Больные прошли радикальное лечение в РНЦРР в 2010–2013 гг. Мужчин было 24 (51,1%), женщин — 23 (48,9%). Средний возраст больных составил 64,1±12,2 года, средний ИМТ — 26,7 кг/м².

Все больные подверглись полному клинико-лабораторному обследованию согласно утвержденному в РНЦРР протоколу. Критериями включения в исследование являлись добровольное согласие на участие в нем, диагноз КРР и отсутствие отдаленных метастазов на момент первичного обращения, критериями исключения — добровольный отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе, диагностированные отдаленные метастазы КРР при первичном обращении.

По результатам планового гистологического исследования послеоперационного материала высокодифференцированная аденокарцинома диагностирована у 21 пациента, умеренно дифференцированная — у 24, низкодифференцированная — у 2. Все пациенты с I стадией и 9 — со II подверглись только радикальному хирургическому лечению, остальные получили комплексное лечение. Поскольку среднестатистические сроки прогрессирования КРР — 18–20 мес, а средние сроки наблюдения в нашем исследовании составили 34,1±12,7 мес (от 18 до 54), пациенты были подразделены на группы в зависимости от варианта течения заболевания с целью определения факторов, влияющих на прогноз КРР. В 1-ю группу (больные с прогрессированием процесса) включены

9 (19,1%) человек, во 2-ю (без прогрессирования) – 38 (80,9%). Группы являлись статистически однородными по основным признакам: полу, возрасту, стадиям заболевания, локализации и гистологическому строению опухоли.

До начала специального лечения у всех больных брали натощак 5 мл венозной крови, из которой в последующем выделяли сыворотку для лабораторного определения адипонектина, резистина и лептина. Лабораторное исследование указанных гормонов производили методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов ELISA: лептин – Human Leptin ELISA Kit. LOT 140900 (AssayPro., USA); адипонектин – Human Adiponectin ELISA Kit. LOT 12011310 (AssayPro., USA); резистин – RESISTIN ELISA. LOT 260713 (Mediagnost GmbH, Germany).

Для определения их прогностической значимости сравнивали концентрации адипокинов в сыворотке крови при разных вариантах течения заболевания (без прогрессирования и при наличии такового) в зависимости от ИМТ и варианта распределения жировой ткани. Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 10.

По результатам анализа не выявлено статистически значимых изменений уровней адипонектина в сыворотке крови в зависимости от ремиссии или прогрессирования КРР. Средняя концентрация адипонектина в группах отражена в таблице.

По результатам исследования резистина также не выявлено статистически значимых изменений уровня гормона в зависимости от исследуемых параметров. Концентрация резистина в обеих группах не выходила за пределы референсных значений (до 13,6 нг/мл); см. таблицу. Что касается уровня лептина в зависимости от течения КРР, то он был статистически значимо выше в группе с прогрессированием заболевания (см. таблицу) и более чем в 4 раза превышал верхнюю границу нормы (до 11,1 нг/мл). Отмечено, что большее число случаев прогрессирования КРР наблюдалось среди больных с уровнем лептина >30 нг/мл.

С целью определения пограничного значения лептина, значимого для негативного прогноза КРР, больные были разделены на группы: с уровнем лептина <30 нг/мл – 29 больных, средний ИМТ – 26,9±9,0 кг/м²; с уровнем лептина >30 нг/мл – 18 пациентов, средний ИМТ – 28,0±7,0 кг/м². Сформированные по данному признаку группы были статистически сопоставимы по основным параметрам: полу, стадиям, морфологии опухоли.

При оценке течения КРР в зависимости от уровня лептина оказалось, что в группе с высоким уровнем лептина (n=18) патологический процесс прогрессировал почти у половины наблюдаемых – 44,4% (n=8), тогда как в группе с низким уровнем лептина (n=29) – лишь у 1 (3,5%) больного (p<0,0007).

Обращает на себя внимание то, что прогрессирование процесса в группе с высоким уровнем лептина наступило

у 1 больного с I стадией КРР, у 4 – со II и у 3 – с III, т.е. уровень лептина в сыворотке крови может рассматриваться в качестве фактора неблагоприятного прогноза КРР даже на ранних стадиях (I, II) заболевания.

Таким образом, нами получены убедительные данные о связи высокого уровня лептина в сыворотке крови больных КРР с негативным прогнозом. Определен также пограничный уровень лептина – >30 нг/мл; при нем наблюдалось значимое ухудшение прогноза заболевания даже на ранних стадиях. Приведенные данные позволяют утверждать, что определение уровня лептина в сыворотке крови больных КРР можно использовать как дополнительный метод исследования, позволяющий прогнозировать течение заболевания независимо от стадии. Пациенты с уровнем лептина в сыворотке крови до начала специального лечения >30 нг/мл должны быть включены в группу высокого риска прогрессирования КРР.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Чижов А.Я., Ким Т.А. Болезни цивилизации // Экология человека. – 2003; 4: 9.
2. Бутрова С.А. Висцеральное ожирение - ключевое звено метаболического синдрома. // Международный эндокринологический журнал. – 2009; 2: 20.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган // Ожирение и метаболизм. – 2006; 1: 6–13.
4. Дехисси Е.И., Станоевич У.С., Гребенкин Е.Н. и др. Патогенетические особенности колоректального рака на фоне нарушений жирового и углеводного обмена // Вестник Российского научного центра рентгенодиологии Минздрава России. – 2013; 2 (13): 5.
5. Метаболический синдром. Под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберга / М.: МЕД-М-пресс-информ, 2007.
6. Станоевич У.С., Дехисси Е.И., Чхиквадзе В.Д. Колоректальный рак при ожирении: патогенетические аспекты // Врач. – 2012; 8: 23–8.
7. Amemori S., Ootani A., Aoki S. et al. Adipocytes and preadipocytes promote the proliferation of colon cancer cells *in vitro* // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2007; 292: 923–9.
8. Anand P., Kunnumakkara A., Sundaram C. et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes // Pharm. Res. – 2008; 25: 2097–116.
9. Aparicio T., Kotelevets L., Tsocas A. et al. Leptin stimulates the proliferation of human colon cancer cells *in vitro* but does not promote the growth of colon cancer xenografts in nude mice or intestinal tumorigenesis in Apc(Min/+) mice // Gut. – 2005; 54: 1136–45.
10. Braun S., Bitton-Worms K., LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer // Int. J. Biol. Sci. – 2011; 7: 1003–101.
11. Calle E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults // N. Engl. J. Med. – 2003; 348 (17): 1625–38.
12. Calle E., Thun M. Obesity and cancer // Oncogene. – 2004; 23: 6365–78.
13. Deng Y., Scherer P. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2010; 1212: 1–1910.
14. Donohoe C., Doyle S., Reynolds J. Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk // Diabetol. Metab. Syndr. – 2011; 3: 12.
15. Finucane M., Stevens G., Cowan M. et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants // Lancet. – 2011; 377: 557–671.
16. Fruhbeck G., Jebb S., Prentice A. Leptin: physiology and pathophysiology // Clin. Physiology. – 1998; 18: 399–419.
17. Galic S., Oakhill J. Adipose tissue as an endocrine organ // Steinberg GR Mol Cell Endocrinol. – 2010; 316 (2): 129–39.
18. Hardwick J., Van Den Brink G., Offerhaus G. et al. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells // Gastroenterology. – 2001; 121: 79–90.
19. Hoda M., Keely S., Bertelsen L. et al. Leptin acts as a mitogenic and antiapoptotic factor for colonic cancer cells // Br. J. Surg. – 2007; 94: 346–54.
20. Howe L., Subbaramaiah K., Hudis C. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer // Clin. Cancer Res. – 2013; 19: 6074–83.

Концентрация адипокинов в крови больных КРР; p<0,05 (M±m)

Адипокин	1-я группа (n=9)	2-я группа (n=38)
Адипонектин, мкг/мл	13,47±1,35	11,26±1,68
Резистин, нг/мл	9,92±0,87	10,27±0,91
Лептин, нг/мл	47,97±7,2*	8,52±0,74*

Примечание. * – различия статистически достоверны (p<0,0015).

21. Neels J., Olefsky J. Inflamed fat: what starts the fire? // *J. Clin. Invest.* – 2006; 116 (1): 33–5.
22. Paik S., Jang S., Jang K. et al. Leptin expression correlates with favorable clinicopathologic phenotype and better prognosis in colorectal adenocarcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009; 16: 297–303.
23. Pais R., Silaghi H., Silaghi A. et al. Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2009; 15: 5141–8.
24. Park J., Euhus D., Scherer P. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression // *Endocr. Rev.* – 2011; 32: 550–70.
25. Rouet-Benzineb P., Aparicio T., Guilmeau S. et al. Leptin counteracts sodium butyrate-induced apoptosis in human colon cancer HT-29 cells via NF-kappaB signaling // *J. Biol. Chem.* – 2004; 279: 16495–502.
26. Scheid M., Sweeney G. The role of adiponectin signaling in metabolic syndrome and cancer // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2013; 10: 1–25.
27. Shoelson S., Lee J., Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2003; 27 (3): 49–52.
28. Van Kruijsdijk R., van der Wall E., Visseren F. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2009; 18: 2569–78.
29. Wajchenberg B., Giannella-Neto D., da Silva M. et al. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome // *Horm. Metab. Res.* – 2002; 34: 616–21.
30. Wolk A., Gridley G., Svensson M. et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden) // *Cancer Causes Control.* – 2001; 12: 13–21.
31. Wozniak S., Gee L., Wachtel M. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article // *Dig. Dis. Sci.* – 2009; 54: 1847–56.
32. Xu H., Barnes G., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 2003; 112 (12): 1821–30.
33. Zick Y. Role of Ser/Thr kinases in the uncoupling of insulin signaling // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2003; 27 (3): 56–60.

ROLE OF ADIPOKINES IN THE PROGRESSION OF COLORECTAL CANCER

Professor V. Chkhikvadze¹, MD; U. Stanoyevich¹, Candidate of Medical Sciences; E. Dekhissi¹; E. Kudinova¹, Candidate of Medical Sciences; T. Kulinich¹, Candidate of Medical Sciences; I. Stanoyevich², MD; I. Trotsenko¹

¹Russian Roentgenoradiology Research Center, Moscow

²Endocrinology Research Center, Moscow

Measurement of serum leptin levels in patients with colorectal cancer (CRC) may be used as an additional study to assess the prognosis of the disease irrespective of its stage. Patients with a special pretreatment serum leptin level of >30 ng should be included into a group at high risk for CRC progression.

Key words: colorectal cancer, obesity, body mass index, adiponectin, resistin, leptin.