Сахарный диабет типа 2 и ожирение как факторы высокого риска развития рака молочной железы

Е.В. Леднёва, М.И. Балаболкин, Е.Н. Андреева

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) во всем мире растет, в западных странах с высоким уровнем жизни частота этого заболевания примерно в 5 раз выше, чем в странах Азии. Данное различие особенно характерно для женщин в постменопаузе. В западных популяциях отмечается постоянное увеличение заболеваемости РМЖ с возрастом, в то время как в странах Азии заболеваемость РМЖ возрастает в возрасте 50 лет, а затем несколько снижается или остается неизменной [13]. Однако при миграции этнических групп низкого риска РМЖ на Запад, заболеваемость прогрессивно возрастает в последующих поколениях, что доказывает огромное влияние условий внешней среды и образа жизни на увеличение заболеваемости РМЖ.

В настоящее время определено большое количество факторов, способствующих возникновению и развитию патологии молочных желез. К ним относятся: отягощенная наследственность (доброкачественные и злокачественные новообразования молочной железы у близких родственников); неблагоприятные факторы репродуктивного анамнеза (раннее менархе и поздняя менопауза; поздние первые роды; прерывание беременности; отсутствие или неполноценная лактация); неблагоприятные факторы гинекологического анамнеза (нарушение менструального цикла, ановуляторное бесплодие, миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия – в основе всех этих процессов лежат прогестеронодефицитные состояния); нейроэндокринные нарушения (гипотиреоз, сахарный диабет типа 2 и ожирение как составляющие метаболического синдрома, синдром поликистозных яичников, гиперпролактинемия).

Факторы риска развития РМЖ различны для разных возрастных категорий женщин. Если основные факторы риска РМЖ для женщин репродуктивного возраста (до наступления менопаузы) – это раннее менархе, неблагоприятные факторы репродуктивного и гинекологического анамнеза, прогестеронодефицитные состояния, то для женщин в постменопаузе, по данным многочисленных эпидемиологических исследований, среди факторов риска превалируют ожирение, инсулинорезистентность (ИР), компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), сахарный диабет (СД) типа 2, а также особенности образа жизни, характерного для развитых западных стран (прием пищи с высоким содержанием жиров, низкая физическая активность) [1, 2, 51].

Таким образом, молодые и среднего возраста женщины с ожирением и СД типа 2 не относятся к группе риска по развитию РМЖ [62], а некоторые исследователи у женщин этого же возраста с высоким индексом массы тела отмечают даже некоторое снижение заболеваемости РМЖ в возрасте до наступления менопаузы [51, 52, 57]. Результаты последних научных работ показали, что ожирение и СД типа 2 у данной возрастной категории женщин повышает риск развития постменопаузального РМЖ [12, 46].

Синдром **инсулинорезистентности** (ИР) – составная часть ряда физиологических и патофизиологических состояний (см. таблицу). В клинике ИР наиболее часто встречается как главный компонент впервые описанного в 1988 г. G.Reaven множественного метаболического синдрома, или синдрома X. ИР – основной патофизиологический фактор, объединяющий различные нарушения, развивающиеся при данном синдроме [37]. Степень ИР зависит от генетических особенностей, условий внутриутробного развития, а также внешних воздействий.

Основными составляющими метаболического синдрома являются [37]: ИР, хроническая компенсаторная ГИ; нарушение толерантности к глюкозе/СД типа 2; артериальная гипертензия; увеличение массы тела или выраженное ожирение андроид-

Физиологические и патофизиологические состояния, связанные с повышением инсулинорезистентности

Нормальная физиология	Патофизиология
Период полового созревания	Увеличение массы тела или ожирение андроидного типа
Старение	Нарушение толерантности к глюкозе/СД типа 2
Беременность	Потомки больных СД типа 2
Голодание	Эссенциальная гипертензия
Прием пищи с высоким содержанием жира	Синдром X
Низкая физическая активность	Сепсис, травма
	Синдром поликистозных яичников
	Гиперандрогения
	Уремия, цирроз, тиреотоксикоз

ного типа (абдоминально-висцеральное); ранний атеросклероз/ИБС; дислипидемия (гипертриглицеридемия, повышение уровня ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, постпрандиальная гиперлипемия); гиперурикемия/подагра; микроальбуминурия; гиперандрогения.

Значение каждого компонента модулируется степенью ожирения и распределением жира, а также уровнем физической активности.

Инсулинорезистентность тканей, для которых характерен инсулинзависимый механизм утилизации глюкозы (печень и скелетные мышцы) – ключевой фактор развития нарушения толерантности к глюкозе и СД типа 2.

Связывание инсулина с внеклеточной частью специфического рецептора приводит к фосфорилированию тирозиновых остатков под действием тирозинкиназы, входящей в состав внутриклеточной части рецептора инсулина. Основными субстратами для этой киназы служат белки-субстраты-1-4 инсулинового рецептора, а также другие белки, которые вызывают активацию серии промежуточных сигнальных молекул. В результате этого каскада реакций активируются два основных фермента, опосредующих внутриклеточные эффекты инсулина: фосфатидилинозитол-3-киназа – регулирует транспорт глюкозы и ее метаболизм (синтез гликогена и белков) и обладает слабым митогенным эффектом, и фермент из семейства протеинкиназ, активируемых митогенами, также участвующий в регуляции клеточного роста. Резистентность к инсулину может возникнуть на любом этапе передачи гормонального сигнала, начиная от связывания инсулина с внеклеточной частью рецептора до уровня транскрипции гена, и обусловлена мутацией генов, кодирующих белки каскада передачи пострецепторного сигнала и рецептора инсулина и не зависит от нарушений инсулинзависимого посредством GLUT-4 транспорта глюкозы [37].

Различные факторы роста и цитокины способны модулировать пострецепторную передачу сигнала инсулина. При этом инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), гормон роста, пируват и глутамат усиливают эффекты инсулина, опосредуемые его клеточным рецептором, а свободные жирные кислоты, фактор некроза опухолей (TNF-α) и лептин оказывают противоположное действие. Известно, что при ожирении свободные жирные кислоты и TNF-α, в большом количестве продукцируемые метаболически активной абдоминальной жировой тканью [10], участвуют в патогенезе ИР у генетически предрасположенных субъектов посредством следующих механизмов: TNF-α нарушает передачу сигнала инсулина за счет увеличения фосфорилирования серинових остатков в молекуле IRS-1 и IRS-2, в результате чего угнетается активность рецепторной тирозинкиназы, что тормозит дальнейшую передачу сигнала инсулина; повышенный уровень свободных жирных кислот также ингибирует пострецепторную передачу сигнала инсулина.

ИР при СД типа 2 и ожирении сопровождается хронической компенсаторной гиперинсулинемией. Многочисленные исследования «случай-контроль» доказывают влияние длительно существующей ГИ на повышение риска возникновения рака молочной железы [14-18, 41, 42, 43, 50, 64], что, вероятно, связано с повышением биодоступности в тканях-мишенях IGF-1. Надо отметить, что данная точка зрения не поддерживается некоторыми исследователями [19,44]. IGF-1 относится к факторам роста с ауто- и паракринными функциями и действует во многих тканях, в том числе – в тканях молочной железы, яичников и коре надпочечников, а также циркулирует как эндокринный фактор, регулирующий клеточный рост и запасание жира. IGF-1 в тканях-мишенях может действовать как потенциальный митоген. Биоактивность IGF-1 обусловлена несколькими факторами, в частности, экспрессией генов рецепторов к IGF-1 (IGF-1R) в ткани молочной железы, которая, как было выявлено, возрастает с увеличением индекса массы тела у женщин в постменопаузе [47], а также в результате снижения в печени синтеза белков, связывающих последний – IGF binding proteins (IGFBP 1 и IGFBP 3) [59].

Показано, что увеличение соотношения IGF-1/IGFBP-3 достоверно увеличивает риск развития диспластических процессов и рака молочной железы [18, 20-25]; эта закономерность не подтверждена [61]. Доказана положительная корреляция между повышением концентрации IGF-1 и/или снижением концентрации IGFBP-3 и увеличением риска возникновения рака предстательной железы [26], толстой кишки [28] и легких [27]. Все эти заболевания, а также рак молочной железы – наиболее часто встречаемые в западных популяциях формы злокачественных заболеваний.

Большое влияние на активацию процессов канцерогенеза в молочных железах оказывает взаимодействие между эстрогеновыми рецепторами (ER) и рецепторами к IGF-1 (IGF-1R). Корелляция между экспрессией IGF-1R и ER была доказана на клонах раковых клеток молочной железы и животных моделях [29]: IGF-1 может стимулировать ER-экспрессию, в то время как эстрогены стимулируют активность IGF-1 рецепторов [30]. Обнаружено, что пациентки с РМЖ и избыточной массой тела (или ожирением) в постменопаузе чаще всего имеют ER-позитивные опухоли [58, 64].

Повышенная экспрессия IGF-1R, обусловленная гиперинсулинемией, в пренеопластически измененных тканях молочной железы (в частности, при протоковом раке in situ) может стимулировать локальные изменения молекулярной и биохимической активности и приводить к возникновению рака молочной железы [40, 43].

Механизм воздействия IGF-1 на возрастание пролиферативной активности и процессы канцерогенеза в тканях молочных желез до конца неясен, однако возможно участие медиатора – протеинкиназы С – липофильного фермента клеточных мембран, способствующего передаче сигнала в клетку и

обеспечивающего эффекты факторов роста на усиление пролиферативной активности и возникновение инвазивного потенциала в предраковых клетках [31]. В пробах раковых тканей молочной железы была обнаружена высокая концентрация данного фермента по сравнению с неизмененными тканями [63]. Активность протеинкиназы С в тканях молочных желез возрастает под воздействием эстрадиола и ингибируется антиэстрогенами (тамоксифен) [32].

Последние проспективные исследования показывают, что к факторам риска РМЖ у женщин в постменопаузе также относятся повышенные концентрации половых стероидных гормонов (свободного эстрадиола и тестостерона, эстрона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и ДГЭА-сульфата, андростендиона) [3-9, 53] и снижение секс-стероидсвязывающего глобулина [40], часто ассоциирующиеся с избыточной массой тела (абдоминальным ожирением) и гиперинсулинемией [45, 50, 60].

Карциногенез в молочных железах может инициироваться у женщин с ожирением в результате синергических влияний ГИ и повышенных концентраций эстрогенов, образующихся в результате происходящей в жировой ткани ароматизации андрогенов (источником которых в постменопаузе служат надпочечники) в эстрогены [50, 56]. Эти влияния могут стимулировать локальную молекулярную и биохимическую активность клеток, приводящую к возникновению инвазивной активности в пренеопластически измененных тканях молочной железы [11].

Данные по изучению влияния половых стероидных гормонов (эстрогенов и андрогенов) на риск развития рака молочной железы достаточно противоречивы. Однако положительная корреляция между повышением концентрации половых стероидов у женщин в постменопаузе и РМЖ была подтверждена рядом исследований [3-9].

С 1990 г. было проведено несколько проспективных исследований в этой области, выявивших статистически достоверное увеличение риска возникновения РМЖ у женщин с высоким уровнем эстрогенов в постменопаузе [3-7]. В доступной нам литературе эта закономерность не обнаружена. Результаты ряда исследований по изучению влияния повышенных концентраций андрогенов на риск развития РМЖ также выявили положительную достоверную корреляцию [4-9], что, как отмечают некоторые авторы, не зависит от концентрации эстрогенов, образующихся в результате конверсии андрогенов в жировой ткани [6-9].

Повышение концентраций половых стероидов (эстрогенов и андрогенов) увеличивает риск развития РМЖ в постменопаузе. Высокие концентрации свободных эстрадиола и тестостерона у женщин в пре- и постменопаузе практически всегда ассоциируются с избыточным содержанием абдоминального жира, при котором данные гормональные изменения, вероятно, связаны с увеличением уровня триглицеридов и инсулина и снижением секс-стероидсвязывающего глобулина [1].

Данные перекрестных культуральных исследований, включая крупное эпидемиологическое исследование Nerses Health Study, 2003 [64], свидетельствуют, что повышенная заболеваемость раком молочной железы в развитых западных странах может быть связана в том числе с высоким распространением ожирения и СД типа 2. Избыток абдоминального жира, ИР и ГИ, увеличение концентрации и биодоступности IGF-1 – маркеры высокого риска развития рака молочной железы [42, 48, 64]. Повышенные концентрации свободного эстрадиола и свободного тестостерона также относятся к факторам риска РМЖ [53] и часто сопутствуют ожирению и ГИ [50, 64].

Патогенез процессов карциногенеза в молочной железе при ожирении и СД типа 2 до конца не ясен, однако эти механизмы превалируют в возрасте постменопаузы, когда данные метаболически-эндокринные нарушения широко распространены среди женщин западных стран и тесно связаны с так называемым «западным образом жизни» [37, 45, 50]. Избыточная жировая ткань становится источником свободных жирных кислот, фактора некроза опухоли альфа, которые принимают участие в патогенезе ИР при ожирении [37]. ИР и компенсаторная ГИ активируют пролиферативную и инвазивную активность в пренеопластически измененных тканях молочных желез (в частности, в клетках протоковой карциномы in situ), что резко повышает риск перехода в инвазивный рак молочной железы, который клинически проявляется, как правило, в постменопаузе [50].

Современные подходы к профилактике РМЖ включают раннюю диагностику заболевания путем маммографического скрининга, а также изменение образа жизни (редуцированная диета с низким содержанием жиров и увеличение содержания пищевых волокон в рационе, повышение физической активности) [41, 50]. Доказано, что диета с низким содержанием жиров и регулярные физические упражнения способствуют снижению содержания абдоминального жира и повышают чувствительность к инсулину [36, 39], а, следовательно, служат профилактикой сахарного диабета типа 2, также в результате снижения массы тела наблюдается уменьшение концентраций эстрогенов [33] у женщин в пре- и постменопаузе, что в итоге снижает риск развития постменопаузального РМЖ [34, 35, 54, 55]. Также было доказано, что женщины в постменопаузе с избыточным весом или ожирением и РМЖ в анамнезе находятся в группе риска по рецидиву данного заболевания и повышенной смертности. Поэтому

профилактика ожирения у пациенток с РМЖ в анамнезе служит снижению частоты рецидивов и увеличению продолжительности жизни [49, 54].

Необходимо отметить, что профилактика ожирения и СД типа 2 у женщин в пре- и постменопаузе вследствие уменьшения запасов абдоминальной жировой ткани, повышения чувствительности к инсулину и уменьшения гиперинсулинемии, а также снижения уровня половых стероидных гормонов способствует снижению риска развития постменопаузального РМЖ.

Литература

1. Ballard-Barbash R. Cancer, 1994; 74:1090-1100.
2. Ziegler RG. J Nutr. 1997; 127(Suppl): 924-928.
3. Toniolo PG, Levitz M, Bancrice S, at al. J Natr Cancer Inst 1995; 87: 190-197.
4. Dorgan JF, Longcope C, Stephenson HE. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 533-539.
5. Berrino F, Muti P, Micheli A, at al. J Natr Cancer Inst 1996,88: 291-296.
6. Hankinson SE, Willet WC, Manson JE, at al. J Natr Cancer Inst 1998; 90: 1292-1299.
7. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, at al. Ann Intern Med 1999; 130: 270-277.
8. Zeleniuch-Jacquotte A, Bruning PF, Bonfrer JM, at al. Am J Epidemiol 1997; 145: 1030-1038.
9. Thomas HV, Key TJ, Allen DS, at al. Br J Cancer 1997; 76: 401-415.
10. Prietto J, Filippis A, Nakhla C, at al. Mol Cell Endocrine 1999; 151: 143-149.
11. Barsky SH, Shao ZM, Bose S, at al. Breast J 1999; 5: 70-72.
12. Stoll BA. Int J Obes 1998; 22: 1035-1040.
13. Sakamoto G, Sugano H. Breast Cancer Res Treatment 1991; 18(Suppl 1.): 81-83.
14. Bruning PF, Bonfrer JM, Van Noord PAH, at al. Int J Cancer 1992; 52: 511-516.
15. N, Kahraman H, Yucel I, at al. Ann Oncol 1996; 7(Suppl 5): 24 (abstract).
16. Muti P, Liu J, Trevisan A, at al. Am J Epidemiol 1997; 145(Suppl 11): 25 (abstract).
17. Gamayunova LM, Bobrov YF, Tsyrlina EV, at al. Neoplasma 1997; 44: 123.
18. Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S, at al. Breast Cancer Res Treatment 1998; 47: 111-120.
19. Byrne C, Hankinson SE, Cohen RM, at al. Am J Epidemiol 1998; 147(Suppl 11): 355(abstract).
20. Peyrat JP, Bonneterre J, Hecquet B, at al. Eur J Cancer 1993; 29A: 492-497.
21. Barni S, Lissoni P, Brivio F, at al. Tumori 1994: 80: 212-215.
22. Bruning PF, Van Doord J, Bonfrer JM. Int J Cancer 1995; 62: 266-270.
23. Hankinson SE, Willet WC, Colditz GA, at al. Lancet 1998; 351: 1393-1396.
24. Peyrat JP, Revillion F, Bonneterre J. Br J Cancer 1998; 77: 1669-1671.
25. Vadgama JV, Wu Y, Datta G, at al. Oncology 1999; 57: 330-340.
26. Chan JM, Stampfer MJ, Giovanucci E, at al. Science 1998; 279: 563-566.
27. Yu H, Spitz MR, Mistry J, at al. J Natr Cancer Inst 1999; 91: 151-156.
28. Ma J, Pollak MN, Giovanucci E, at al. J Natr Cancer Inst 1999; 91: 620-625.
29. Foekens JA, Portengen H, Jassen M, Klijn JG. Cancer 1989; 63: 2139-2147.
30. Westley BR, Clayton SJ, Daws MR, at al. Biochem Soc Symp 1998; 63: 35-44.
31. Powis G, Alberts DS. Eur J Cancer 1994; 30A: 1138-1144.
32. Hahnei R, Geschewendt M. Int J Oncol 1995; 7: 11-16.
33. De Vaard F, Poortman J, De Pedro AFM, at al. Maturitas 1982; 4: 155-162.
34. Thune L, Brenn T, Lunk E, at al. N Engl J Merd 1997; 336: 1269-1275.
35. Gammon MD, John EM, Britton JA. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 100-117.
36. Despres JP, Pouliot MC, Moorjani S, at al. Am J Physiol 1991; 261 (Endocrinol Metab 24): E159-E167.
37. Rev. Assoc.Belge thechnol. Lab.-Vol.29-№1- 9-19.
38. Gardand CF, Friedlander NJ, Barrett-Connor E, at al. Am J Epidemiol 1992; 135: 1220-1230.
39. Pratley RE, Hadberg JM, Rogus EM. at al. Am 1. 1. J Physiol 1995; 268 (Endocrinol Metab 31):E484-490.
40. Agurs-Collins T, Adams-Campbell LL, et al. Cancer Detect Prev 2000;24(3):199-206.
41. Stoll BA. Eur J Clin Nutr 1999 Feb; 53(2): 83-7.
42. Cui Y., Whiteman MK. at al. Int J Cancer 2002 Mar 10; 98(2); 179-83.
43. Goodwin PJ., Ennis M. at al. J Clin Oncol 2002 Jan 1; 20(1):2-51.
44. Jernstrom H., Barrett-Connor E, J Womens Health Gend Bared Med 1999; Dec; 8(10); 1265-72.
45. La Guardia M, Giammanco M, Panminerva Med 2001 Jun; 43(2):123-33.
46. Stoll BA, Cancer Detect Prev 1999; 23 (1):31-6.
47. Suga K., Imai K., Eguchi H. et al. Jpn J Cancer Res 2001 Feb; 92(2):127-34.
48. Weiderpass E., Gridley G. et al. Int J Cancer 1997 May 2;71(3): 360-3.
49. Protassov K, Dvornichenko V. Abstract. 2nd Congress of the World Society of Breast Health, Budapest, 24-28 June 2003.
50. Stoll BA, Intern J of Obesity – 2000; 24, 527-533.
51. Cleary MP, Maihle NJ, Proc Soc Exp Biol Med 1997 Oct; 216(1): 28-43.
52. Peacock SL, White E, Daling JR, at al. Am J Epidemiol 1999 Feb 15; 149(4):339-46.
53. Cancer Research U.K. Epidemiol Unit, University of Oxford, J Natl Cancer Inst (Meta-Analisis), 2002 Apr 17;94(8):606-16.
54. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A, J Clin Oncol 2002 Feb 15;20(4):1128-43.
55. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, Am J Epidemiol 1989; 129:1120-1131.
56. Carroll KK, Lipids 1998 Nov;33(11):1055-9.
57. Friedenreich CM, Eur J Cancer Prev 2001 Feb;10(1):15-32.
58. Maehle BO, Tretli S, Skjaerven R, Thorsen T, Breast Cancer Res Treat 2001 Jul;68(2):159-69.
59. Dubaquie Y, Mortensen DL, Intintoli A, at al.Endocrinology 2001 Jan;142(1):165-73.
60. Verkasalo PK, Thomas HV, Appleby PN, at al. Cancer Causes Control 2001 Jan;12(1):47-59.
61. Favoni RE, de Cupis A, Perrotta A, at al. J Cancer Res Clin Oncol 1995;121:674-682.
62. Weiss HA, Brinton LA, Potishman NA, at al. Intern J of Epidemiol 1999;28:816-823.
63. Gordge PC, Hulme MJ, Clegg RA, at al. Eur J Cancer 1996;32A:2120-2126.
64. Michels BK, Solomon GC, Hu BF at al. Diabetes Care 2003; 26: 1752-1758.