

Количественный анализ ассоциации индекса массы тела с колоректальным раком на основании результатов 56 обсервационных исследований

A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies

Ning Y., Wang L., Giovannucci E.L.

Obes. Rev. 2010; 11: 19–30

Многочисленные данные свидетельствуют о позитивной ассоциации ожирения с раком толстой, в первую очередь ободочной кишки. Величина этой взаимосвязи, по данным различных исследований, значительно варьирует и является непостоянной в отношении ассоциации с раком прямой кишки, особенно среди женщин. Возможно, что вариабельность этой взаимосвязи обусловлена различиями участников по социо-демографическим характеристикам или методологическими особенностями конкретных исследований. Тем не менее эффект воздействия вмешивающихся факторов на рассматриваемую ассоциацию остается неизученным. Учитывая возрастающую распространенность ожирения, углубленное изучение взаимосвязи индекса массы тела (ИМТ) с риском рака толстой кишки и факторов, влияющих на эту взаимосвязь, необходимо для предотвращения развития рака данной локализации. Целью настоящей работы являлся систематический обзор публикаций и точная оценка величины ассоциации ИМТ с риском развития колоректального рака, а также изучение основных факторов, способных объяснить значительную вариабельность данной взаимосвязи.

В анализ было включено 44 проспективных и 14 ретроспективных исследования из 56 независи-

мых популяций. Проспективные исследования включали 7 180 133 участника с периодами наблюдения от 4,5 до 28,1 лет, в течение которых было зарегистрировано 80 333 случая колоректального рака. Ретроспективные исследования включали 13 479 случаев и 19 723 контроля. По сравнению с обследованными с ИМТ < 23,0, у лиц с ИМТ 23,0–24,9, 25,0–27,4, 27,5–29,9 и ≥ 30,0 отмечалось повышение относительного риска развития колоректального рака (относительные риски (RR) составили, соответственно, 1,14, 1,19, 1,24 и 1,41). Более резкое нарастание риска при переходе от ИМТ менее 23,0 к интервалу ИМТ от 23 до 25 отмечалось среди лиц азиатской расы и пременопаузальных женщин (1,21 и 1,54 соответственно). Каждые 5 единиц прироста ИМТ были ассоциированы с увеличением риска на 18%. Согласно результатам проведенного метарегрессионного анализа, ассоциация была значимо более выражена для рака ободочной кишки, по сравнению с раком прямой кишки у мужчин по сравнению с женщинами, а также в исследованиях с поправкой на физическую активность по сравнению с исследованиями, в которых такой поправки не производилось. Точные механизмы, лежащие в основе указанных различий, остаются до конца невыясненными.

Уровень адипонектина и риск сахарного диабета 2 типа: систематический обзор и метаанализ

Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

Li S., Shin H.J., Ding E.L., van Dam R.M.

JAMA 2009; 302(2): 179–88

Адипонектин представляет собой 244-аминокислотный коллагеноподобный белок, секретирующийся исключительно адипоцитами и обладающий противовоспалительными и инсулин-сенситайзерными свойствами. Предполагается несколько механизмов, объясняющих способность адипонектина снижать риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2), в том числе подавление глюконеогенеза и стимуляция окисления жирных кислот в печени, активация окисления жирных кислот и захвата глюкозы в скелетных мышцах, а также стимуляция секреции инсулина. В отличие от других адипокинов, секреция адипонектина парадоксально снижается при ожирении. Возможно, это является результатом подавления транскрипции гена адипонектина под действием провоспалительных и ангиогенных факторов, секретируемых гипертрофированными адипоцитами.

В настоящее время открыто большое количество сигнальных молекул, секретируемых адипоцитами

и вовлеченных в развитие инсулинорезистентности и СД2. Эпидемиологические исследования могут предоставить возможность изучения данных молекул как потенциальных детерминант манифестации СД2, а также как биологических маркеров, позволяющих предотвратить развитие этого заболевания на основании выявления групп высокого риска. Целью настоящего систематического обзора являлось изучение постоянства взаимосвязи между уровнем адипонектина в плазме крови и риском развития СД2 в проспективных исследованиях и суммирование полученных результатов в виде метаанализа.

В систематический обзор было включено 13 проспективных исследований с общим числом участников 14 598 и 2 623 случаями развития СД2. Более высокие уровни адипонектина были монотонно ассоциированы с более низкими рисками развития СД2. Относительный риск развития СД2 составил 0,72 (95% доверительный интервал 0,67–0,78) на 1log

мкг/мл прироста уровня адипонектина. Данная обратная взаимосвязь оказалась постоянной среди европеоидов, жителей Восточной Азии, индийцев Азии, афроамериканцев и коренных жителей Америки. Абсолютная разница рисков (в случаях на 1000 человеко-лет) на 1log мкг/мл прироста уровня адипонектина составила 3,9 для пожилых американцев и 30,8 для американцев с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Влияние адипонектина на метаболизм глюкозы может опосредоваться его воздействием на рецепторы адипонектина 1 и 2 типов. Исследования на экспериментальных моделях инсулинорезистентности продемонстрировали снижение экспрессии этих рецепторов. По данным исследований на животных, нокаутирование рецептора адипонектина 1 типа ведет к блокированию адипонектин-зависимой активации АМФ-зависимой протеинкиназы, повышению продукции глюкозы и прогрессированию инсулинорезистентности. Направленное разрушение рецептора адипонектина 2 типа ведет к подавлению сигнального пути рецептора, активируемого пролифератором пероксисом- α (PPAR- α), и развитию инсулинорезистентности. Положительная ассоциация уровня адипонектина с чувствительностью к инсулину подтверждена во многих исследованиях как среди людей, так и на экспериментальных животных. В ряде исследований предложена взаимо-

связь вариабельности гена адипонектина с инсулинорезистентностью и риском СД2.

Таким образом, в настоящем систематическом обзоре с метаанализом продемонстрирована устойчивая ассоциация более высоких уровней адипонектина в плазме крови с более низкими рисками СД2 в ряде проспективных исследований в различных популяциях. В настоящее время адипонектин рассматривается как один из наиболее значимых предикторов СД2. Несмотря на то, что рассмотренные эпидемиологические исследования не устанавливают причину данной взаимосвязи, ее устойчивость в различных популяциях, дозозависимый характер, а также данные экспериментальных исследований позволяют предположить, что адипонектин является многообещающей мишенью в мероприятиях по снижению риска развития СД2. В недавних исследованиях продемонстрировано, что уровень адипонектина может повышаться под действием фармакологических средств и мероприятий по модификации образа жизни. Кроме того, уровень адипонектина может оказаться полезным для прогноза лечения «дисфункции жировой ткани» и ее метаболических последствий. Для определения целесообразности включения адипонектина в список классических факторов риска и разработки соответствующих статистических прогностических методик требуются дальнейшие исследования.

Жировая ткань и воспаление: малые или большие жировые клетки являются виновниками?

Adipose tissue inflammation: are small or large fat cells to blame?

Hauner H.

Diabetologia 2010; 53(2): 223–5

Несмотря на внушительное количество жировой ткани в организме человека, она до сих пор остается во многом непознанной. Представление о жировой ткани как об отдельном органе сложилось около 80 лет назад, и в течение десятилетий после этого она рассматривалась только как депо энергии в виде запасов жира. И только 15 лет назад, благодаря двум знаковым открытиям — гормона жировой ткани лептина и факта секреции ФНО- α жировой тканью — произошел кардинальный переворот взглядов на жировую ткань, давший толчок активной исследовательской деятельности в этом направлении.

Особенно значимым среди научных фактов, установленных в отношении жировой ткани, является то наблюдение, что избыточное накопление ее в организме при ожирении ассоциировано с хроническим воспалением. Первыми иммунными клетками, обнаруженными в жировой ткани, были макрофаги, являющиеся составным звеном иммунной системы организма и усиливающие воспаление. На основании иммуногистохимического исследования была продемонстрирована положительная ассоциация между индексом массы тела (ИМТ) доноров и долей макро-

фагов в жировой ткани. Все большее количество данных свидетельствует также в пользу того, что Т-лимфоциты инфильтрируют жировую ткань, что, возможно, даже предшествует появлению в ней макрофагов.

В последнее время исследователи обращают особое внимание на клеточный состав жировой ткани и его роль в воспалении, а также изучение основных регуляторных механизмов, лежащих в основе указанной ассоциации. До сих пор предполагалось, что в той или иной степени все клеточные фракции жировой ткани ведут к развитию воспаления, в том числе и увеличенные, гипертрофированные адипоциты, обуславливающие формирование выраженного провоспалительного состояния. Во многих исследованиях в этой области были получены противоречивые результаты, что, вероятнее всего, обусловлено различиями в используемых методах и моделях. Так, в одном исследовании показано, что очень крупные жировые клетки секретируют гораздо больше провоспалительных факторов и хемоаттрактантов, привлекающих иммунные клетки, по сравнению с адипоцитами нормальных размеров. Напротив, протективные и противо-