

Уровень адипонектина плазмы и риск рака эндометрия у женщин в пре- и постменопаузе

Plasma adiponectin levels and endometrial cancer risk in pre- and post-menopausal women.

Anne E Cust, Rudolf Kaaks, Christine Friedenreich, Fabrice Bonnet, Martine Laville

J Clin Endocrin Metab 2007; 92: 255-263

Жировая ткань — активный эндокринный орган, секретирующий множество цитокинов и гормонов, включающих адипонектин, лептин, резистин, фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-α) и др. По данным исследований последних лет, один из адипоцитокинов — адипонектин рассматривается как предиктор развития рака эндометрия. Эта гипотеза основана на биологической функции адипонектина. Так, наряду со снижением в крови уровней инсулина и глюкозы, повышением окисления жирных кислот, подавлением продукции глюкозы печенью, улучшением трансдукции сигнала инсулина и повышением чувствительности периферических тканей к инсулину, адипонектин обладает сильными противовоспалительными свойствами, которые могут нейтрализовать провоспалительные и неопластические эффекты цитокинов, секретируемых жировой тканью: ФНО-α, ИЛ-6 и С-реактивного белка. Эти цитокины влияют на развитие рака эндометрия через их действие на активность нуклеарного фактора В (NF-κB), эстрогенов, инсулина, экспрессию COX-2 (ферментов циклоксигеназы) и уровня простагландина E2.

По данным проведенных ранее трех небольших исследований, высокие уровни адипонектина ассоциированы с 20–90% уменьшением риска рака эндометрия, независимо от ИМТ, особенно у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. На основании этих данных, в рамках исследования EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), посвященного изучению взаимосвязи между раком и питанием, было проведено случайно-контролируемое исследование по изучению зависимости между адипонектином и риском возникновения рака эндометрия. Кроме адипонектина были исследованы и другие биологические маркеры неопластических процессов: С-пептид, ИФР связывающие белки 1 и 2 типов (ИФР-СБ), половые стероиды (тестостерон, андростендион, дегидроэпиандростерон сульфат, эстрогены, сексостероидсвязывающий глобулин (СССГ)). Были включены 284 пациентки, у которых рак эндометрия был диагностирован в период после первичного осмотра. Диагноз рака в большинстве случаев был подтвержден гистологическим исследованием (92%). Детальная морфология опухоли была получена в 142 случаях (50%), из

которых 133 (94%) были классифицированы как тип 1 (эстрогензависимые эндометриальные аденокарциномы) и 9 случаев (6%) как тип 2 (неэстрогензависимые, серозно-папиллярные, светлоклеточные или плоскоклеточные аденокарциномы). Все данные обрабатывались в центральной базе данных в международном агентстве по исследованию рака (IARC) в Лионе, Франции. Сроки исследования для разных центров составили в среднем 5 лет.

Контрольная группа была отобрана из 548 здоровых женщин, соответствовавшим критериям включения. Исключались женщины, имевшие онкологический анамнез, проводившие гистерэктомию или получавшие гормонотерапию.

По результатам исследования, уровень исходной концентрации адипонектина плазмы был на 15% ниже для женщин с раком эндометрия, в сравнении с контрольной группой. Увеличение ИМТ, ОТ, отношения ОТ/ОБ ассоциировано со снижением адипонектина ($P < 0,0001$). Уровни адипонектина были также ниже у женщин с сахарным диабетом 2 типа ($P = 0,03$). На ассоциативные связи между уровнем адипонектина и риском развития рака эндометрия не оказывали влияния возраст пациенток (при котором был диагностирован рак), фаза менструального цикла, уровень физической активности. С помощью персональных частичных коэффициентов корреляции была показана отрицательная корреляция уровня адипонектина со степенью ожирения, уровнями С — пептида и эстрогенов, св. тестостероном и положительная корреляция с уровнями ИФР-СБ — 1, ИФР-СБ — 2, СССР. Учитывая ИМТ, корреляции были несколько слабее, но все же оставались статистически значимыми. Была выявлена сильная инверсивная ассоциация между концентрацией адипонектина и риском рака эндометрия среди женщин в постменопаузе ($RR = 0,44$, $P = 0,0003$) и в перименопаузе ($RR = 0,41$, $P = 0,03$), в отличие от женщин в пременопаузе ($RR = 1,05$, $P = 0,84$).

Влияние менопаузального статуса на связь между адипонектином и риском рака эндометрия не было статистически значимым ($P = 0,51$). Несколько уменьшилась ассоциация между адипонектином и риском рака эндометрия, но тем не менее осталась статистически значимой с учетом влияния ИМТ, окружности талии, С-пептида, ИФР-СБ — 1, ИФР-СБ — 2,

СССГ, эстрогенов и св. тестостерона. Если диагноз рака был поставлен в возрасте 55 лет и старше женщинам в постменопаузе и перименопаузе, ассоциация при учете этих гормональных факторов уменьшалась, и была более сильной у женщин репродуктивного возраста или в пременопаузе. Женщины, у которых диагностировали рак в возрасте от 50 до 60 лет, имели более сильную ассоциацию, в зависимости от всех изучаемых гормональных и антропометрических факторов, чем только от ИМТ ($RR = 0,46$, $P = 0,02$) и $0,57$, $P = 0,03$). Другие факторы, касающиеся образа жизни, существенно не изменили оценки риска рака эндометрия.

С другой стороны, при исключении влияния адипонектина, риск развития рака эндометрия для пациенток с ожирением ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$, в сравнении с пациентками с нормальной массой тела ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$), уменьшился на 30% с 2,42 до 1,99, но тем не менее ассоциация осталась статистически значимой ($P = 0,001$).

Таким образом, в результате исследования, было показано, что по мере увеличения уровня адипонектина снижается риск рака эндометрия, особенно у женщин в пери- и постменопаузальном возрасте и у женщин с ожирением. Высокие уровни адипонектина плазмы ассоциированы с уменьшением риска рака эндометрия, независимо от других связанных с ожирением факторов риска.

Комментарии

Данные исследований последнего десятилетия доказательно продемонстрировали, что жировая ткань — активный элемент эндокринной системы организма. Все новые и новые данные поддерживают это утверждение. Яркий тому пример описанное исследование.

Само по себе многоцентровое проспективное исследование EPIC, начатое в 1992 г., охватывает 366 500 женщин и 153 500 мужчин из 10 европейских стран, к 2006 г. уже имеет промежуточные результаты. Результаты представленного выше исследования в рамках EPIC, ярко демонстрируют роль жировой ткани, точнее гомона, выделяемого преадипоцитами, — адипонектина в развитии неопластических образований.

Одна из теорий развития рака эндометрия — повышение уровня эстрогенов, недостаточно уравни-

новешенное прогестероном. Повышение уровня инсулина может снижать уровень СССР и ИФР связывающих белков и стимулировать продукцию стероидов яичниками, таким образом повышая уровни общих и биодоступных эстрогенов и андрогенов. Адипонектин может оказывать опосредованное влияние через инсулин на развитие рака эндометрия.

Путем прямого действия, адипонектин может препятствовать росту опухолевых клеток, активируя различные сигнальные пути в эндометрии и других тканях. Эти сигнальные пути, включающие 5'-АМФ-активированную протеинкиназу, имеют прямое влияние на специфические ферменты и транскрипционные факторы, регулирующие инсулинорезистентность, клеточную пролиферацию, синтез белков, апоптоз и ангиогенез. Таким образом, адипонектин может подавлять пролиферативные эффекты различных митогенных ростовых факторов, препятствуя их сцеплению с мембранными рецепторами.

К сожалению, в исследовании адипонектин измерялся лишь однократно, что не дает полной характеристики его секреции, определялось содержание только общего количества гормона, хотя известно, что биологически активной является высокомолекулярная форма адипонектина.

На основании только данных описываемого исследования трудно определить минимальный показатель уровня адипонектина, при котором может увеличиваться риск развития рака эндометрия. Мало известно и о физиологических факторах, регулирующих продукцию, секрецию и клиренс адипонектина. Инсулин, некоторые стероидные гормоны (например, тестостерон), снижение веса на 10% и более, противовоспалительные цитокины, определенные лекарственные препараты, особенности питания и уровень физической активности являются возможными регуляторами уровня адипонектина.

Биологические механизмы, связывающие адипонектин с эндометриальными опухолями, в настоящее время до конца остаются неясными. Несомненно, дальнейшие экспериментальные и клинические исследования позволят уточнить биологические эффекты адипонектина на канцерогенез эндометрия.

Перевод К. А. Комшиловой

Из истории метформина: 2007 год – 50 лет применения

История бигуанидов начинается с тех далеких времен, когда у французской сирени было обнаружено благоприятное воздействие на мочевые симптомы заболевания, которое впоследствии стало известно как сахарный диабет. Был идентифицировано активное начало этого растения – изоамилен гуанидин и обнаружено его сахароснижающее действие. Впоследствии были синтезированы бигуаниды, содержавшие две молекулы гуанидина, обладающие меньшей токсичностью и более высокой эффективностью по сравнению с гуанидином.

Ключевой фигурой в создании метформина – диметилбигуанида является французский врач и фармаколог Жан Стерне (Jean Sterne).

В клинической практике метформин (Глюкофаж) был впервые применен в 1957 г., а в последующие годы, проведенные во всем мире исследования, подтвердили отсутствие токсичности и тератогенного эффекта метформина.

В последнее десятилетие, кроме эффективного контроля гликемии, были выявлены дополнительные благоприятные эффекты метформина. Так, в 1998 г. в проспективном британском исследовании сахарного диабета 2 типа (UKPDS) показано, что применение метформина снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертность у больных СД 2. Причем описанные эффекты метформина не были подтверждены у пациентов, получавших производные сульфаниламочевина или инсулин, несмотря на аналогичное улучшение в концентрации глюкозы крови.

В исследовании по профилактике сахарного диабета (Diabetes Prevention Program) было показано, что метформин снижает риск развития СД 2 у лиц с ПГН или НТГ. В 2002 г. Национальный

институт здоровья и клинических исследований США (National Institute of Health and Clinical Excellence) рекомендует метформин (Глюкофаж) в качестве терапии первой линии у пациентов с СД 2 и ожирением или в виде комбинированного лечения у больных СД 2 и нормальной массой тела.

В 2004 г. Глюкофаж стал первым пероральным сахароснижающим препаратом в Европе, одобренным для применения у детей старше 10 лет.

В 2005 г. Международная федерация сахарного диабета (IDF) рекомендует метформин в качестве препарата первой линии в лечении больных с сахарным диабетом 2 типа, а в 2006 г. Американская диабетическая ассоциация (ADA) и Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (EASD) назначение препарата пациентам с впервые выявленным СД 2 в комплексе с изменениями образа жизни.

В 2007 г. ADA рекомендовала метформин в качестве препарата для лечения НГН у лиц с высоким риском развития СД 2.

Таким образом, можно сказать, что метформин выдержал испытание временем.

С момента его открытия прошло 50 лет, за это время показано множество положительных свойств метформина, доказана его эффективность как в лечении больных СД 2, так и в предотвращении прогрессирования нарушений углеводного обмена у лиц с преддиабетом. Сочетание положительных эффектов метформина и его эффективность позволили позиционировать препарат в качестве терапии первой линии у пациентов с впервые диагностированным сахарным диабетом 2 типа, либо имеющих высокий риск развития этого заболевания.