

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК ПРИ ОЖИРЕНИИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

У. Станоевич, кандидат медицинских наук,
Е. Дехисси,
В. Чхиквадзе, доктор медицинских наук, профессор
Российский научный центр рентгенодиологии, Москва
E-mail: dekhissikate@mail.ru

Проведен анализ исследований последних лет, которые доказывают роль ожирения как фактора риска развития колоректального рака. Развивающийся при ожирении дисбаланс продукции адипокинов жировой тканью способствует развитию и поддержанию системной воспалительной реакции, инсулинорезистентности, гипергликоземии и гиперинсулинемии. Влияя друг на друга, данные состояния через систему внутриклеточных сигнальных путей нарушают генную регуляцию нормального клеточного цикла, способствуя онкотрансформации слизистой оболочки толстой кишки, и создают благоприятные условия для выживания и пролиферации опухолевых клеток.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, колоректальный рак, инсулинорезистентность, системная воспалительная реакция.

Ожирение, согласно определению ВОЗ, представляет собой ненормальное или чрезмерное накопление жира, способствующее ухудшению здоровья [51]. По данным ВОЗ, в мире более 1,5 млрд человек имеют избыточную массу тела, из них не менее 500 млн страдают ожирением, которое является результатом энергетического дисбаланса в организме [51]. Развитию таких изменений способствуют особенности «западного» образа жизни: диета с высоким содержанием животных жиров, рафинированных углеводов и снижение физической активности [24, 51].

Основной критерий избыточной массы тела и ожирения — индекс массы тела (ИМТ). ИМТ в пределах 25–29,9 кг/м² свидетельствует об избыточной массе тела, 30 кг/м² и выше — об ожирении [3]. Однако существует небезосновательная точка зрения, в соответствии с которой возможно наличие ожирения без повышения ИМТ, когда в организме увеличена доля жира и соответственно снижена доля мышечной и костной массы [7].

Согласно мнению ведущих эндокринологов, разные типы жирового депо (глутеофemorальное, абдоминальное/висцеральное, паранефральное и др.) обладают разным специфическим эволюционно выработанным функциональным назначением и разной эндокринной активностью, что обуславливает их неодинаковое влияние на риск развития той или иной патологии [4, 6].

Наибольшее влияние на риск развития сахарного диабета типа 2 (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) оказывает висцеральное ожирение. Последнее является ключевым критерием метаболического синдрома (МС), характеризующегося, согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (2009), увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности пе-

риферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, что, в свою очередь, приводит к развитию нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии (АГ) [1, 4, 6].

Основой для диагностики МС служат наличие у пациента висцерального (абдоминального) ожирения (окружность талии у женщин >88 см и >102 см — у мужчин) и 2 из дополнительных признаков:

- АГ (систолическое АД >130 мм рт. ст. или диастолическое АД >85 мм рт. ст.);
- содержание триглицеридов в плазме крови >1,7 ммоль/л;
- содержание липопротеидов (ЛП) высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови <1,2 ммоль/л (у женщин);
- содержание ЛП низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови >3,0 ммоль/л;
- содержание глюкозы в крови натощак 6,1 ммоль/л и более;
- нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой — 7,8–11,1 ммоль/л) [5, 15].

Ожирение — важнейший фактор риска развития как ССЗ и СД2, так и онкопатологии, включая колоректальный рак (КРР) [15].

Относительный риск развития КРР у пациентов с ожирением примерно в 1,5 раза выше, чем у людей с нормальной массой тела [35].

МС подавляющее большинство исследователей рассматривают в качестве провоспалительного и протромботического фактора, что наряду с инсулинорезистентностью (ИР) и гиперинсулинемией вносит существенный вклад в патогенез провоцируемых им заболеваний, в том числе онкопатологии [5, 24].

Участие МС в повышении риска развития КРР доказано когортными исследованиями, которые выявили достоверное повышение риска развития данной патологии у пациентов с ИР [33].

В 2008 г. проведен крупный метаанализ, в котором рассмотрена 141 статья, посвященная изучению связи онкопатологии и ожирения [39]. Данное исследование показало наличие связи между увеличением ИМТ на 5 кг/м² и аденокарциномой пищевода (относительный риск — ОР — 1,52; $p < 0,0001$), щитовидной железой (ОР — 1,33; $p = 0,02$), толстой кишки (ОР — 1,24; $p < 0,0001$) и некоторых других локализаций [23]. При этом для КРР положительная связь прослеживалась сильнее ($p < 0,0001$) у мужчин, чем у женщин [39]. При исследовании показателей смертности от КРР обнаружено, что избыточную массу тела и ожирение имели 14% мужчин, умерших от КРР, и 20% женщин [26].

Рассматривая ожирение в качестве участника канцерогенеза КРР, необходимо отметить важную роль характера накопления жировой ткани [27]. Висцеральный жир (бурая жировая ткань), представленный сальником, брыжеечным жиром и др., метаболически активнее периферического подкожного жира (белая жировая ткань) [15, 21].

Каскад процессов, происходящих при висцеральном ожирении, можно охарактеризовать последовательностью: интенсивный липолиз с образованием свободных жирных кислот (СЖК) → воротная система печени → печень → повышение синтеза ЛП и поступление их в системный кровоток → поглощение ЛП эндотелиальными и мышечными клетками → повышение в митохондриях NADH/AD⁺ и ацетилкоэнзим А/СоА → ингибирование пируватдегидрогеназы

→ повышение концентрации цитрата → угнетение фосфофруктокиназы → повышение концентрации глюкозо-6-фосфата → ингибирование гексокиназы → повышение концентрации внутриклеточной глюкозы → снижение поглощения глюкозы клеткой → повышение концентрации глюкозы в крови [2].

Жировая ткань не только реагирует на афферентные сигналы от традиционных систем гормонов и ЦНС, но и выполняет функции эндокринного органа, синтезируя адипокины и цитокины [32]. Последние влияют на течение иммунологических, метаболических и эндокринных процессов путем участия в развитии ИР, провоспалительных реакций и др. Многочисленные наблюдения показывают, что хроническое воспаление является активным участником канцерогенеза КРР [46]. У людей с ожирением висцеральная жировая ткань содержит большое количество макрофагов. Их количество прямо коррелирует со степенью ожирения и стимулирует выработку адипоцитами цитокинов воспаления (фактор некроза опухоли- α – ФНО α , интерлейкины – ИЛ6, ИЛ1 β), а моноциты в периферической жировой ткани содержат хемоаттрактантный белок-1 – MCP1, ФНО α и могут дифференцироваться в активированные макрофаги [9].

Интенсивность образования цитокинов в значительной степени зависит от количества клеточных популяций иммунной системы, присутствующих в жировой ткани, и существенно повышается при ожирении [46].

Хроническое системное воспаление, связанное с ожирением, оказывает заметное влияние на процессы инициации и прогрессии опухолей [15].

Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF1) через ожирение и связанное с ним воспаление опосредованно воздействует на клетки иммунной системы, в том числе макрофаги. IGF1 активирует моноциты/макрофаги, которые при этом увеличивают производство ФНО α [40].

Еще одним участником процессов воспаления являются компоненты системы комплемента: ингибитор активатора плазминогена-1, белки ренин-ангиотензиновой системы и резистин, также синтезируемые жировой тканью и участвующие в развитии воспаления вместе с белками острой фазы иммунного ответа: плазминогеном, ингибитором активатора-1, гаптоглобином и сывороточным амилоидом [9].

Критические мутации, лежащие в основе патогенеза КРР, определены молекулярно-генетическими исследованиями. Ключевую роль в инициации КРР играют мутации онкогена KRAS и нескольких генов супрессоров опухолей, прежде всего – APC и P53 [17].

Регуляция процессов воспаления и канцерогенеза КРР осуществляется ядерным транскрипционным фактором kB (nuclear factor kB – NF-kB), который активируется адипокинами и цитокинами жировой ткани и регулирует транскрипцию генов, опосредующих пролиферацию, инвазию, ангиогенез, выживание и метастазирование опухоли. K. Vantis и соавт. доказали, что стойкая активация сигнализации NF-kB в эпителиальных клетках кишечника ускоряет рост опухолей, возникших в результате мутаций [44].

Ингибитор kB (I-kB) киназного комплекса – IкВ-киназа (inhibitory subunit from Nf-kB-IKK)/NF-kB сигнального пути является доминирующим регулятором воспалительной реакции [42]. Несколько провоспалительных медиаторов, в том числе ФНО α , являются триггерами активации комплекса ИКК, который состоит из 2 киназ – ИКК1 и ИКК2 – и регуляторного белка NEMO [36]. В результате происходит последующая деградация белков IкВ,

которые являются прямым негативным регулятором NF-kB транскрипционного фактора. Доказано, что ответная активация сигнализации NF-kB на гиперэкспрессию ИКК2-киназы в эпителиальных клетках кишечника приводит к воспалению и канцерогенезу [44].

Эти данные показывают, что NF-kB играет важную роль не только как промотер опухоли, но и как инициатор сложного процесса канцерогенеза [17].

Дефицит NF-kB приводит к апоптозу энтероцитов с помощью ФНО α , что ведет к нарушению барьерной функции кишечника; одновременно очаги хронического воспаления борются с результатом вторжения бактерий путем производства клеток иммунной системы – цитокинов и хемокинов [36].

Активация NF-kB-зависимой транскрипции генов – основной путь передачи антиапоптотического сигнала, необходимого для выживания трансформированных клеток [42].

Регуляция происходит на уровне генов и осуществляется специальными молекулами – транскрипционными факторами. NF-kB играет центральную роль в иммунном ответе клеток при различных воспалительных процессах, в реакции клеток на различные стрессовые воздействия (тепловой шок, облучение, воздействие тяжелых металлов и др.), а также стимулирует процессы, препятствующие апоптозу [11]. Цитоплазматический фактор транскрипции NF-kB уникален тем, что может активироваться большим числом внутриклеточных путей, индуцируемых воспалительными цитокинами, окисленными липидами, факторами, присутствующими в атероматозных бляшках, и запускать быструю активацию множества генов [43]. NF-kB существует в цитозоле многих клеток как неактивный комплекс, состоящий из Rel-родственных белков (включая p65 – Rel A – и p50 – NF-kB1), связанных с ингибиторными белками, называемыми I кВ [28].

Члены семейства Rel содержат активационные домены, необходимые для индукции генов, и отличаются друг от друга своими ДНК-связывающими свойствами, которые обеспечивают дополнительный уровень контроля генов. Обычно в цитоплазме существует неактивный гетеромерный комплекс NF-kB, ассоциированный с одним из нескольких ингибиторов IкВ (IкВ α , IкВ β или др.) [28].

NF-kB является важным интегрирующим устройством клетки. Комбинаторное использование его разных субъединиц приводит к возможности дифференциальной регуляции множества генов с различными функциями в разных типах клеток в разное время [6, 11]. Все эти белки работают в клетке как ДНК-связывающие транскрипционные факторы, активность которых регулируется в значительной степени на уровне локализации в клетке. Протеинкиназы, активируемые митогенами – mitogen activated protein kinases (МАРК), могут регулировать транскрипцию, фосфорилируя ингибиторы факторов транскрипции. NF-kB является примером подобной регуляции [10]. В типичном случае NF-kB находится в цитоплазме в виде комплекса с одним из членов семейства ингибиторных белков IкВ. Он и удерживается в цитоплазме этим ингибитором за счет белок-белковых взаимодействий. Роль ингибитора состоит в том, что он маскирует сигнал ядерной локализации фактора [8]. Ингибитор фосфорилирован, но при получении сигнала он фосфорилируется интенсивнее и затем деградирует. Фактор NF-kB освобождается и направляется в ядро, где взаимодействует со специфическими последовательностями в регуляторных участках генов и активирует транскрипцию определенных групп генов [13].

P. Baeuerle и D. Baltimore в 1988 г. показали, что NF- κ B в цитоплазме неиндуцированных клеток существует в неактивном виде [8]. Активация NF- κ B происходит в результате фосфорилирования сериновых остатков ингибиторного белка I κ B, регулируемых убиквитином, сериновыми киназами и последующей деградации фосфорилированного I κ B мультикаталитическим протеосомным комплексом [13, 28].

Инактивация I κ B является центральным событием воспалительного процесса, которое ведет к экспрессии генов адгезивных молекул (ICAM, VCAM) и цитокинов (ФНО α , ИЛ1 и др.). Sp1 и Egr-1 – транскрипционные факторы, в структуре которых содержатся петли, называемые «цинковыми пальцами», способные связываться с ДНК и регулировать транскрипцию множества генов. Grumont, Shirakawa и соавт. показали, что ИЛ1, как и липополисахариды и форбол-12-миристат-13-ацетат (PMA), может активировать NF- κ B по механизму, не зависящему от белкового синтеза [13].

Помимо системного воздействия на развитие воспаления, жировая ткань способна давать местные эффекты, выступая в качестве проонкогенной среды со сниженным уровнем кислорода в своих придатках. Она способствует развитию опухоли в условиях гипоксии [48].

Микроокружение в солидных опухолях характеризуется низкой напряженностью кислорода, и окружающая опухоль жировая ткань способствует усилению гипоксии в участках, прилежащих к опухоли [48]. Гипоксия повышает выработку гипоксически индуцируемого фактора-1 α (HIF1 α), который приводит к экспрессии более 60 целевых генов, вовлеченных в ангиогенез, гликолиз, клеточную пролиферацию и апоптоз, что вызывает клеточную адаптацию к низкому уровню кислорода [18].

Если рассматривать этот эффект подробнее, HIF1 α активирует транскрипцию генов, кодирующих гены транспортеров глюкозы, ферментов гликолиза, фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) и других белков, участвующих в кислородном гомеостазе и положительно влияющих на прогрессирование опухоли. Транскрипционная активность и выработка HIF1 α регулируется концентрацией кислорода в клетке и IGF1 [18]. Гипоксия повышает выработку HIF1 α , предотвращая его убиквитинирование и деградацию. Стимуляция опухолевых клеток толстой кишки человека IGF1 индуцирует экспрессию VEGF. Таким образом, прослеживается взаимный положительный эффект регулирования HIF1 α и IGF1 на выживаемость опухолевых клеток [18].

Возвращаясь к рассмотрению жировой ткани как эндокринного органа, важно отметить, что активными участниками процессов воспаления и канцерогенеза КРП служат синтезируемые жировой тканью адипокины: лептин и адипонектин [7, 21].

При ожирении происходит повышение концентрации лептина и снижение концентрации адипонектина в сыворотке крови. Развитие гиперлептинемии и лептинорезистентности предшествует возникновению ИР и гиперинсулинемии [21]. Изменять концентрацию лептина способны также простагландин-Е2 как стимулятор синтеза и ингибиторы циклооксигеназы-2 – факторы прекращения синтеза лептина. Физиологические свойства лептина, помимо его роли в ожирении и регуляции энергетического баланса, связаны с репродуктивными факторами, воспалительными реакциями, инсулином и нейроэндокринными функциями [20, 41].

При связывании лептина со своим рецептором происходит активация ядерной янус-киназы-2 (JAK2) [38, 41].

Действие JAK2 связано с различными клеточными функциями – клеточным циклом, апоптозом и генетической нестабильностью. Баланс между этими функциями является существенным фактором, определяющим путь злокачественной трансформации [20, 38].

При ожирении происходит постоянная стимуляция JAK2-сигнальной системы высокими концентрациями лептина, что приводит к нарушению клеточного функционирования и сдвигу этого баланса в сторону выживания неполноценных клеток. Данный факт подтверждают данные когортного исследования в Норвегии, согласно которым риск развития КРП почти в 3 раза выше у людей с высоким уровнем лептина в плазме крови [38].

Еще одним важным продуктом жировой ткани является адипонектин. Уровень адипонектина отрицательно коррелирует со всеми показателями ожирения (ИМТ, количеством висцерального жира, ИР) и положительно влияет на гомеостаз глюкозы [31].

На клеточном уровне адипонектин влияет на микроокружение опухолевых клеток – предотвращает взаимодействие факторов роста с рецепторами на поверхности клетки, подавляет пролиферацию, воспаление и ангиогенез, увеличивая апоптоз опухолевых клеток [12].

Регулируемый инсулином дисбаланс производства адипокинов при ожирении, характеризующийся увеличением синтеза лептина и снижением производства адипонектина, приводит к развитию и поддержанию гиперинсулинемии, гиперглюкоземии и ИР, что оказывает благоприятное воздействие на микроокружение опухолевых клеток, повышая их выживаемость и пролиферацию [22]. На развитие и поддержание этих процессов влияет повышенная концентрация циркулирующих СЖК при ожирении [4].

Помимо того, что жировая ткань синтезирует адипокины и цитокины, ранние клетки-предшественники адипоцитов обладают способностью дифференцироваться в стромальные клетки, которые в микроокружении опухоли также содействуют ангиогенезу, выживанию и прогрессии опухоли [7, 8, 22]. При этом ИР и процессы хронического воспаления повышают синтез IGF1 и активируют простагландиновый путь, способствуя увеличению количества колоноцитов путем пресечения их апоптоза. Эти пути сходятся на Wnt-путь, который является основным участником канцерогенеза рака толстой кишки [25, 43].

Митогенактивированный протеинкиназный путь (МАРК) стимулируется различными внеклеточными стимулами, в том числе факторами роста и цитокинами. МАРК-каскады представляют собой 3 последовательно активированных комплекса киназ [10].

Активация МАРК-пути является ключевым звеном реализации пролиферотропных эффектов инсулина, который функционирует независимо от реализации метаболического пути передачи инсулинового сигнала, направленного на утилизацию глюкозы через фосфатидилинозитол-3-киназу. МАРКs, которые включают p38, c-Jun N-терминальную киназу (JNK) и внеклеточно регулируемую киназу (ERK), являются субстратом для каскада последовательного фосфорилирования и активации протеинкиназ на разных уровнях каскада [10].

Хотя основная цепь фосфорилирования ядра включает в себя каскад Raf-киназ, киназу MAP-киназ или киназу ER-киназ (MEK1/2), ERK1/2 (ERKs) и RSKs, другие формы альтернативного сплайсинга и отдельные компоненты существуют на разных уровнях и также участвуют в сигнализации

при определенных условиях. Эти компоненты повышают сложность каскада ERK и тем самым позволяют расширить спектр регулируемых им функций [49].

В норме возможны 2 варианта апоптоза в клетках: по внутреннему и внешнему путям. Стимуляторы внутреннего пути — стресс-повреждение ДНК или химиотерапия — являются причиной освобождения цитохрома С из митохондрий, далее активируются белки класса цистеиновых протеаз — каспаза-9 и каспаза-3. Последняя затем вызывает апоптоз [12]. Внешний путь обусловлен прямым взаимодействием между так называемыми «лигандами смерти» и «рецепторами смерти», в котором активируется каспаза-8. Апоптотическая активность каспазы-8 в 2–5 раз выше активности каспазы-3 и каспазы-7 [12, 45].

Повышенный уровень инсулина и свободного EGF1 при MC улучшает выживаемость трансформированных клеток, имеющих большую плотность рецепторов к инсулину, чем в нормальном эпителии [24].

Рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGF1R) кодируется геном IGF1R, расположенным на хромосоме 15q25-Q26. IGF1R является тирозинкиназой клеточной поверхности рецепторов, содержащей 2 субъединицы α и 2 субъединицы β , при присоединении к которым дисульфидных мостиков формируется гетеротетрамерный рецепторный комплекс. Благодаря структурной гомологии с рецептором инсулина IGF1R может взаимодействовать с ним, связывая рецептор (ранжирование от высокого до низкого сродства: IGF1, IGF2, инсулин) [19]. Далее происходит инициация внутриклеточной сигнализации при активации рецепторов к аутофосфорилированию и стимуляции активности тирозинкиназы, что приводит к набору и фосфорилированию субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS1) [37].

Эти субстраты рецепторов активируют 2 основных сигнальных пути: PI3K-AKT и RAS-Raf-MAPK, которые изменяют генную регуляцию в клетке путем увеличения экспрессии белка, активации и транслокации генов, отвечающих за такие клеточные процессы, как рост, пролиферация и выживаемость клеток [16, 29, 37]. Известно, что такие факторы роста, как IGF1, лептин и VEGF, транскрипционно активируют метионинаденозилтрансферазу-2A (MAT2A) в клетках KPP человека [14, 47]. MAT2A кодирует каталитическую субъединицу изофермента MATII, который экспрессируется во всех внепеченочных тканях и отвечает за синтез основных биологических метильных S-доноров аденозилметионина [14]. Последний обязателен для всех реакций трансметилирования и является предшественником полиаминов, необходимых для роста [34]. Важно отметить, что блокирование индукции MAT2A способно предотвратить экспрессию ростовых факторов. Таким образом, MAT2A является ключевым эффектором митогенов в клетках рака толстой кишки [14].

Супрессоры опухоли — белок P53, витамин D, антиэстрогены, ретиноиды и трансформирующий фактор роста- β (TGF β) — снижают биологическую активность IGF за счет увеличения секреции инсулиноподобного фактора роста связывающего белка (IGFBP) [19].

В плазме циркулирует 6 групп IGFBP, которые обеспечивают гибкую регуляцию действия IGF2 и IGF1: эти белки депонируют факторы и транспортируют их к рецепторам, способствуют их околочелюточной локализации и модулируют их митотическую активность, влияя на взаимодействие IGF с рецепторами. Сродство IGF к связывающим белкам выше, чем к рецепторам. Аффинность белков к IGF2 и IGF1 различается: IGFBP2 и, особенно, IGFBP6 имеют более

высокое сродство к IGF2, а IGFBP3 — к IGF1, но ни один из связывающих белков не взаимодействует с инсулином, поэтому IGFBP, скорее, следует рассматривать как модулятор физиологической функции IGF [19]. Большая часть IGF в крови связана с IGFBP, который, в свою очередь, связывается с 3-м белком (acid-labile subunit) и образует крупномолекулярный стабильный комплекс с молекулярной массой 150 кДа. Этот комплекс долго сохраняется в циркуляции и создает доступный резерв IGF. Процесс освобождения IGF от IGFBP происходит медленно посредством диссоциации или протеаза-опосредованного расщепления в непосредственной близости от рецепторов, увеличивая длительность прохождения сигнала в клетку [37].

IGFBP также может иметь независимое влияние на пролиферацию, адгезию и подвижность клеток. Некоторые IGFBP модулируют Wnt-сигнализацию, которая участвует в дифференцировке. Эта возможность зависит от местной концентрации IGF-лигандов. То есть система IGF подчиняется динамической системе белков, которые влияют на рост факторов стабильности, связываются с рецепторами и увеличивают продолжительность их активации [50].

Другой возможный молекулярный механизм, связывающий процессы гиперинсулинемии, IP и KPP, включает в себя гормон глюкагонподобный пептид-1 (GLP1), выделяемый кишечными эндокринными L-клетками с участием сигнального пути Wnt и онкогенов c-Myc и циклина D1. В частности, в связи с резистентностью к инсулину снижается секреция GLP1. Сокращение секреции GLP1 вызывает компенсаторную активацию Wnt-пути в сочетании с повышенной экспрессией протоонкогенов, таких, как c-Myc, в результате чего усиливается пролиферация кишечного эпителия [30].

Таким образом, достаточно ясно прослеживается связь и взаимное влияние ожирения, гиперинсулинемии, IP и системной воспалительной реакции на повышение окислительного стресса и запуск внутриклеточных путей, способствующих выживанию опухолевых клеток толстой кишки, что играет важнейшую роль в развитии KPP.

Из изложенного следует, что ожирение способствует развитию KPP посредством нескольких взаимопотенцирующих механизмов, причем прослеживается роль ожирения как в инициации, так и в промоции онкотрансформации слизистой оболочки толстой кишки.

Анализ патогенетических особенностей эндокринно-обменных нарушений, способствующих возникновению KPP при ожирении, позволит корректировать меры первичной и вторичной профилактики данной патологии.

Список литературы см. на сайте редакции: www.rusvrach.ru

COLORECTAL CANCER IN OBESITY: PATHOGENETIC ASPECTS

U. Stanoevich, Candidate of Medical Sciences;

E. Dekhissi; Professor V. Chkhikvadze, MD

Russian Roentgenoradiology Research Center, Moscow

The recent studies that prove the role of obesity as a risk factor for colorectal cancer have been analyzed. Obesity-related evolving imbalance in the adipose tissue production of adipokines favors the development and maintenance of systemic inflammatory response, insulin resistance, hyperglycemia, and hyperinsulinemia. By affecting each other, these conditions impair the gene regulation of a normal cell cycle through the intracellular signaling pathway system, by contributing to malignant transformation of the colonic mucosa, and create favorable conditions for tumor cell survival and proliferation.

Key words: metabolic syndrome, obesity, colorectal cancer, insulin resistance, systemic inflammatory response.