

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Штыгашева О. В.¹, Агеева Е. С.², Гузарь Я. Р.³

¹Кафедра внутренних болезней, Медико-психолого-социальный институт, ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Кatanова», 655000, проспект Ленина, 92, Абакан, Республика Хакасия, Россия

²Кафедра биологии медицинской, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации», 634009, пер. Кооперативный, 5, Томск, Россия.

Для корреспонденции: Агеева Елизавета Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологии медицинской Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

For correspondence: Ageeva E.S., MD, the head of the department of Medical Biology of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Information about authos:

Shtygasheva O. V., <http://orcid.org/0000-0002-5522-1148>

Ageeva E. S., <http://orcid.org/0000-0003-3770-2965>

Guzar Ya. R., <http://orcid.org/0000-0003-2580-3179>

РЕЗЮМЕ

С увеличением индекса массы тела, окружности талии, и повышением уровня глюкозы крови увеличивается риск возникновения колоректального рака. Целью работы было оценить метаболические предикторы колоректального рака у пациентов Республики Хакасия. В группу «случай» включены пациенты с колоректальным раком. Средний возраст мужчин 66,5 (62,7-71,4) лет, женщин – 62,5 (57,2-67,4) лет. В группу «контроль» вошли пациенты с метаболическим синдромом без злокачественных новообразований, аналогичные группе «случай» по полу и возрасту: средний возраст мужчин – 53,8 (47,3-57,4) лет, женщин - 61,9 (48,1-61,6) лет. В группе «случай» с колоректальным раком эксцесс массы тела фиксировался у 81,3 % пациентов до манифестации злокачественных новообразований, нормальная и избыточная масса тела чаще встречалась у мужчин, а ожирение 1 степени – у женщин. Число пациентов с ожирением и избыточной массой тела увеличивается после 60 лет, вне зависимости от пола. Кроме того среди пациентов с колоректальным раком фиксируется статистически значимое увеличение пациентов с 5-компонентным метаболическим синдромом, как среди женщин, так и среди мужчин. Стратифицируя пациентов по индексу массы тела, эксцесс массы тела установлен у всех представителей группы «контроль» с метаболическим синдромом. После 50 лет количество мужчин с ожирением 1 и 3 степеней увеличивалось, а после 60 лет - резко снижалось. Число женщин с ожирением 1 степени резко возрастало к 60 годам, и сохранялась в более позднем возрасте. Метаболический синдром среди мужчин в возрасте до 50 лет представлен в основном тремя слагаемыми, в период 50-60 лет увеличивается доля пациентов с 4 и 5 компонентами, а после 60 лет – многокомпонентность резко снижалась. Среди женщин экспансия компонентов также связана с увеличением возраста, однако после 60 лет число пациенток с метаболическим синдромом резко увеличивалось.

Ключевые слова: колоректальный рак, абдоминальное ожирение, эксцессивная масса тела, метаболический синдром.

METABOLIC PROFILE OF COLOR CANCER PATIENTS

Shtygasheva O. V.¹, Ageeva E. S.², Guzar Ya. R.³

¹Katanov Khakass State University», Abakan, Russia

²Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

SUMMARY

With an increase in body mass index, waist circumference, and an increase in blood glucose, the risk of colorectal cancer increases. The aim of the work was to evaluate metabolic predictors of colorectal cancer in patients of the Republic of Khakassia. The case group includes patients with colorectal cancer. The average age of men is 66.5 (62.7-71.4) years, of women - 62.5 (57.2-67.4) years. The «control» group included patients with metabolic syndrome without malignant neoplasms, similar to the «case» group by sex and age: the average age of men - 53.8 (47.3-57.4) years, women - 61.9 (48, 1-61.6) years. The «control» group included patients with metabolic syndrome without malignant neoplasms, similar to the «case» group by sex and age: the average age of men - 53.8 (47.3-57.4) years, women - 61.9 (48, 1-61.6) years. In the case group with colorectal cancer, excess body weight was recorded in 81.3% of patients before the onset of malignant neoplasms, normal and overweight were more common in men, and obesity

of the 1st degree - in women. The number of obese and overweight patients increases after the age of 60, regardless of gender. In addition, among patients with colorectal cancer, there is a statistically significant increase in patients with 5-component metabolic syndrome, both among women and among men. By stratifying patients by body mass index, excess body mass was established in all representatives of the «control» group with metabolic syndrome. After 50 years, the number of men with obesity of 1 and 3 degrees increased, and after 60 years - it sharply decreased. The number of women with grade 1 obesity increased sharply by the age of 60, and remained at a later age. The metabolic syndrome among men under the age of 50 is mainly represented by three terms, in the period 50-60 years, the proportion of patients with 4 and 5 components increases, and after 60 years, the multicomponent level decreases sharply. Among women, the expansion of components is also associated with an increase in age, however, after 60 years, the number of patients with metabolic syndrome increased sharply.

Key words: colorectal cancer, abdominal obesity, excess body weight, metabolic syndrome.

Эксперты ВОЗ оценивают глобальную тенденцию распространенности метаболического синдрома в мире, как пандемию. Частота МС в популяции населения 30-69 лет составляет 20-40%. Дефиниция МС включает увеличение массы висцерального жира (абдоминальное ожирение), снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемию, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии [1]. Классический вариант МС дополняется за счет включения других компонентов: неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь. Способен ли МС повысить риск развития осложнений в большей степени в совокупности, чем каждая отдельно взятая патология, входящая в состав МС или ассоциированная с ним? [2]. Этот прогностический вопрос пока является дилеммой. Риск инцидентов КРП повышается с увеличением индекса массы тела, увеличением окружности талии, снижением уровня ХС ЛПВП и повышением уровня глюкозы сыворотки крови натощак [3; 4]. Страдающие СД 2 типа, имеют повышенный риск развития КРП, что связывают с резистентностью к инсулину и гипергликемией [5]. Лица, имеющие МС или его отдельные компоненты также имеют более высокий риск развития аденом ободочной и прямой кишки, которые в 95% случаев предшествуют ЗНО толстой кишки [6]. Некоторые компоненты МС более тесно связаны с развитием рака ободочной кишки, чем с раком прямой кишки. Также имеются различия в ассоциации МС и его компонентов со злокачественными образованиями толстой кишки в зависимости от пола [4].

Каждый пятый инцидент ЗНО связан с ожирением, а риск КРП при ожирении увеличивается на 25-30% [7]. Прогнозируется, что к 2025 году от ожирения будут страдать 40% мужчин и 50% женщин в мире [4; 8]. Означает ли этот прогноз и симультанный рост патологии, имеющей патогенетические ассоциации с эксцессом массы тела и МС?

Целью данной работы являлось оценить метаболические предикторы КРП у пациентов Республики Хакасия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в популяции Республики Хакасия, как «случай-контроль». В группу «случай» включены пациенты госпитального контингента ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканский клинический онкологический диспансер» с впервые установленным диагнозом КРП (2018 и 2019 г.г.) в соответствии с классификациями TNM и МКБ-10 (ЗНО ободочной кишки – С18; ректосигмоидного соединения – С19; прямой кишки – С20). Отбор пациентов проведен методами случайного отбора и систематического построения выборки - каждый второй (50%) от среднего ежегодного числа пациентов с КРП в Хакасии (n=96, в возрасте 30–87 лет). Средний возраст мужчин составил 66,5 (62,7-71,4) лет (n=47), а женщин – 62,5 (57,2-67,4) лет (n=49). Среди когорты пациентов с КРП проведено анкетирование для выявления метаболических предикторов в период, предшествующий манифестации заболевания. В генеральной совокупности пациентов с КРП дистальную локализацию опухоли имели 95,9% (n=92), среди них 46,9% женщин и 49,0% мужчин; проксимальная локализация опухоли - 4,1% (n=4, все женщины).

В группу «контроль» вошло 117 пациентов с МС сопоставимых по полу и возрасту с группой «случай». Средний возраст мужчин – 53,8 (47,3-57,4) лет (n=42), женщин – 61,9 (48,1-61,6) лет (n=75). МС верифицировали при наличии не менее 3-х компонентов: 1-го основного (АО) и 2-х дополнительных, согласно критериям IDF, 2005 [11]: увеличение уровня ТГ больше 1,7 ммоль/л или проведение снижающей ТГ терапии; уровень ЛПВП меньше 1,03 ммоль/л для мужчин и меньше 1,29 ммоль/л для женщин или проведение специфической терапии; гипергликемия натощак – больше 5,6 ммоль/л или ранее установленный диагноз СД 2 типа; АГ (САД >130 мм рт.ст. или ДАД >85 мм рт.ст.) или гипотензивная терапия. АО оценивали по охвату талии: у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см. ИМТ вычислялся по формуле Кетле, а стратифицировался по классификации ВОЗ, 1997 г. [1]. Для верификации избыточной массы тела использовали поро-

говые величины ИМТ $\geq 25,0$ кг/м² и ожирения ≥ 30 кг/м². Фиксировали артериальное давление, содержание липидов крови: ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и концентрацию глюкозы.

Пациенты, участвующие в обследовании подписывали согласие на обработку персональных данных, добровольное информированное согласие, в соответствии Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Дизайн исследования и включение пациентов в исследование одобрен региональным Этическим комитетом.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 с применением непараметрических методов. Качественные переменные описаны абсолютными (медиана Me и квартили Q1-Q3) и относительными частотами (процентами). Для оценки статистической значимости различий между

группами пациентов использовался критерий Пирсона (χ^2), корреляционный анализ проводился по критерию Спирмена. Критический уровень значимости был принят при $p < 0,05$. Для выявления ведущих факторов риска и изучения степени их вклада в развитие КРР использовался факторный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Стратифицируя пациентов по ИМТ, установили, что в группе «случай» эксцесс массы тела фиксировался у 81,3 % пациентов до манифестации КРР, при этом нормальная и избыточная масса тела чаще встречалась у мужчин, а ожирение 1 степени – среди женщин (табл. 1).

Все представители группы «контроль» с МС имели эксцесс массы тела. Наиболее часто встречались ожирение 1 степени (40,2 %) и избыточная масса тела (30,1 %), доля женщин достоверно преобладала (табл. 1).

Таблица 1

Стратификация индекса массы тела (ВОЗ) среди пациентов обеих групп «случай» и «контроль»

Индекс массы тела	Группа «контроль», пациенты с МС			Группа «случай», пациенты с КРР		
	Всего, % (n=117)	Мужчины, % (n=42)	Женщины, % (n=75)	Всего, % (n=96)	Мужчины, % (n=45)	Женщины, % (n=46)
Нормальная масса тела	0	0	0	30,9 (32)	19,8 (19)	11,1 (13)
Избыточная масса тела	25,2 (33)	9,4 (14)	16,2 (19)	31,6 (37)	17,9 (21)	13,7 (16)
Ожирение 1 степени	40,1 (47)	14,5 (17)	25,6 (30)	18,8 (22) ¹	4,3 (5) ¹	14,5 (17) ²
Ожирение 2 степени	17,9 (21)	6,8 (8)	11,1 (13)	0	0	0
Ожирение 3 степени	13,7 (16)	2,6 (3)	11,1 (13) ²	0	0	0

Примечание. n – количество человек, ¹ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий при сравнении показателей пациентами группы «случай» и «контроль», ² – между мужчинами и женщинами (критерий χ^2).

Среди пациентов с МС установлены следующие закономерности распределения ЭМТ. В возрасте старше 50 лет происходит увеличение количества мужчин с ожирением 1 и 3 степеней, а после 60 лет их число резко снижается (рис. 1). Число женщин с ожирением 1 степени резко возрастает к 60 годам, и сохраняется на этом уровне в более позднем возрасте (рис. 1).

В группе «случай» среди пациентов с КРР частота ожирения и избыточной массой тела увеличивается после 60 лет, как среди мужчин, так и женщин (табл. 2).

При анализе числа компонентов метаболического синдрома у пациентов контрольной группы установлено: среди мужчин до 50 лет

он представлен в основном тремя слагаемыми, в следующий возрастной период (50-60 лет) увеличивается доля пациентов с 4 и 5 компонентами, а после 60 лет – многокомпонентность резко снижалась. Среди женщин экспансия компонентов также связана с увеличением возраста, однако после 60 лет число пациенток с МС резко увеличивалось (рис. 2).

В то же время в группе «случай» среди пациентов с КРР фиксируется статистически значимое увеличение пациентов с 5-компонентным МС, как среди женщин, так и среди мужчин (табл. 3).

У пациентов группы «случай» за несколько лет до манифестации КРР фиксировалось АО

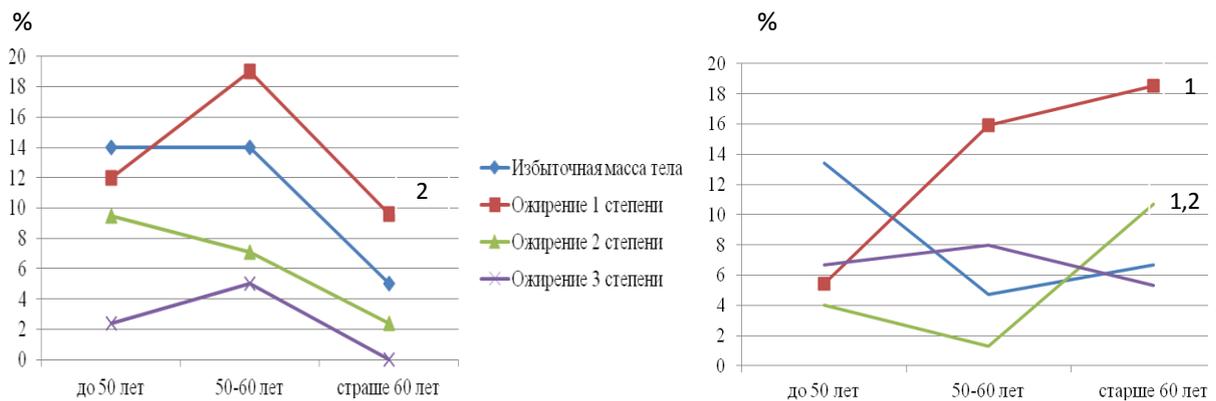


Рис. 1. Зависимость эксцесса массы тела от возраста и пола среди пациентов группы «контроль» с МС (А – мужчины, Б – женщины) ¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей между мужчинами и женщинами, ² – между пациентами группы до 60 и 50-60 лет.

Таблица 2

Структура пациентов группы «случай» с КРР по степени эксцесса массы тела, полу и возрасту

Распределение ИМТ	Все пациенты, % (n)	Мужчины, % (n)		Женщины, % (n)	
		< 60 лет	≥ 60 лет	< 60 лет	≥ 60 лет
Избыточная масса тела	33	5,2 (5)	13,5 (13)	5,2 (5)	10,4 (10)
Ожирение 1 степени	40	3,1 (3)	20,8 (20) ²	9,3 (9)	8,3 (8) ¹
Ожирение 2 степени	23	0	5,2 (5)	4,2 (4)	14,6 (14) ^{1,2}

Примечание. n – количество человек, ¹ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий при сравнении показателей между мужчинами и женщинами, ² – между пациентами группы до 60 и старше 60 лет (критерий χ^2).

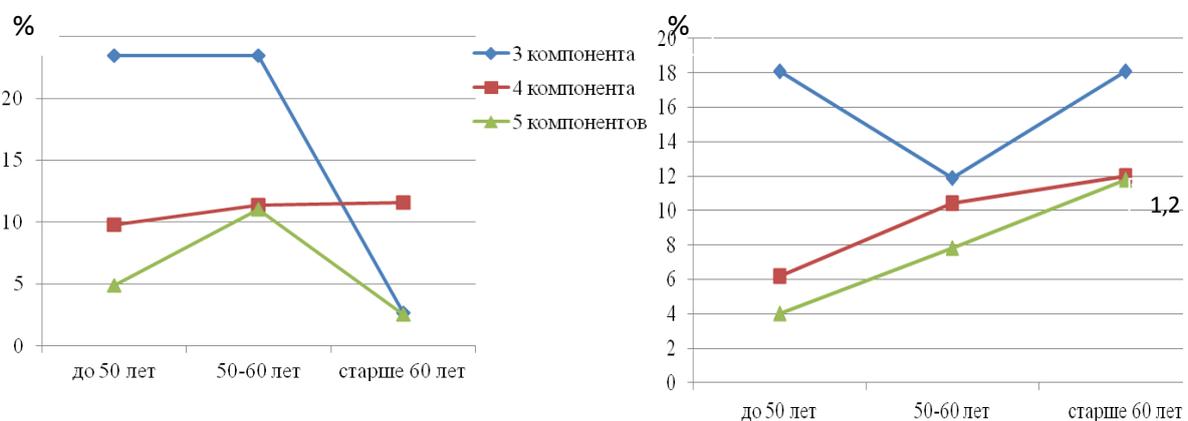


Рис. 2. Структура пациентов группы «контроль» с метаболическим синдромом по числу его компонентов (А – мужчины, Б – женщины). ¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей между мужчинами и женщинами, ² – пациентами с 4 и 5 компонентным МС.

Таблица 3

Структура пациентов группы «случай» с КРР по числу компонентов МС

Параметры	3 компонента МС	4 компонента МС	5 компонентов МС
Мужчины, n (%)	2 (2,1)	3 (3,1)	7 (7,3)
Женщины, n (%)	5 (5,2)	3 (3,1)	25 (26,0) ^{1,2}

Примечание. n – количество человек, ¹ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий при сравнении числа пациентов с 3 и 5 компонентным МС, ² – между пациентами с 4 и 5 компонентным МС (критерий χ^2).

(100%), сахарный диабет 2 типа документирован у 15,6 % больных. Все инциденты СД 2 ассоциированы с наследственным предрасположением (СД у родственников 1 или 2 степени родства) и ЭМТ. Среди пациентов с КРР, страдающих СД 2, женщин было в 4 раза больше, чем мужчин, все больные – старше 50 лет. В возрасте до 50 лет у мужчин и женщин этой когорты нарушений углеводного обмена не встречалось. Артериальная гипертензия установлена у 46,9 % (45) пациентов, у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин. У каждого второго пациента с КРР

(55,2%) встречалась атерогенная дислипидемия, у мужчин в 1,5 раза реже, чем у женщин. Верификация АГ и неблагоприятного липидного профиля также приходилась на возраст после 50 лет (таблица 4).

В группе «контроль» СД 2 установлен у 60,5% пациентов с МС, доля пациентов с нарушением углеводного обмена старше 50 лет – 81,7%. Частота СД 2, АГ (60,5%) и атерогенной дислипидемии (65,3%) были сопоставимы. Все компоненты имели большую связь с женским полом и возрастом после 50 лет (табл. 4).

Таблица 4

Частота дополнительных компонентов метаболического синдрома у пациентов группы «контроль» (МС) и группы «случай» (КРР), ассоциированная с возрастом

Компоненты метаболического синдрома	Все пациенты, чел, % (n=117)	Мужчины чел, %		Женщины чел, %	
		<50лет	≥50 лет	< 50 лет	≥50 лет
Пациенты с МС					
СД 2 типа	60,2 (71)	11,9 (5)	38,1 (16)	36,4 (8) ²	79,2 (42) ²
Атерогенная дислипидемия	60,5 (71)	8,5 (10)	13,6 (16)	8,5 (10)	29,9 (35) ²
Артериальная гипертензия	65,3 (77)	21,4 (9)	45,2 (19)	54,5 (12) ²	69,8 (37) ²
Пациенты с КРР					
СД 2 типа	15,6 (15) ¹	0	3,1 (3) 1	0	12,5 (12) ^{1,2}
Артериальная гипертензия	46,9 (45)	0	11,5 (11)	0	35,4 (34) ²
Атерогенная дислипидемия	55,2 (53)	0	22,9 (22) 1	0	32,3 (31) ¹

Примечание. n – количество человек, ¹ - статистическая значимость ($p < 0,05$) различий при сравнении показателей между мужчинами и женщинами, ² – между мужчинами и женщинами (критерий χ^2).

Факторный прогностический анализ в отношении риска развития КРР выявил зависимость канцерогенного потенциала от пола (3,1; $p=0,04$), а у женщин еще и от возраста (2,66; $p < 0,01$). Риск КРР у женщин увеличивается при избыточной массе тела и ожирении. В то время как у мужчин риск не зависит от избыточной массы тела или ожирении ($-0,776$ $p < 0,01$), что может говорить о влиянии других детерминант.

Исследование зависимости КРР от количества компонентов МС установлено: при экспансии компонентов риск развития рака увеличивается (6,16; $p=0,014$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование подтверждает взаимосвязь КРР и МС в целом, так и его отдельных компонентов, усиливающуюся с повышением

возраста индивидуума. Тенденция увеличения возраста больных КРР на фоне МС отмечена и в других работах [1]. Экспансия компонентов МС также детерминирует канцерогенный потенциал: среди пациентов с КРР фиксируется статистически значимое увеличение пациентов с 5-компонентным МС, как среди женщин, так и среди мужчин. По данным Hoffman E.L., одновременный дебют нескольких компонентов МС по сравнению с их моно проявлением повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ЗНО, в том числе КРР [2]. Триггерами соматических мутаций, реализующими биологическую связь между МС и канцерогенезом, являются: резистентность к инсулину – сложный феномен, развитию которого способствует ожирение, особенно АО, гиперинсулинемия, гипергликемия, инсулиноподобные факторы роста, адипоцитокينات. Есть данные об увеличении частоты прогрессирования КРР у пациентов с центральным расположением жировой ткани в 7 раз чаще, чем в группе пациентов с периферическим расположением [9; 10]. Жировая ткань секретирует адипокины (лептин, ФНО α , ИЛ-6, адипонектин, ингибитор активатора плазминогена-1, резистин, протеины ренин-ангиотензиново-альдостероновой системы), оказывающие регуляторное действие на основные параметры жизнедеятельности адипоцитов и других клеток организма [11]. В нашем исследовании показана зависимость риска КРР от пола. Уровень лептина в прямой зависимости с массой жировой ткани, у женщин выше, чем у мужчин. Лептин, как многофункциональный гормон с функциями цитокинов, способен активировать сигнальные пути клеточной пролиферации, инвазии, ангиогенеза и роста опухоли [12; 13]. По данным литературы, в качестве патогенетических факторов рака рассматривают также особенности рецепции и метаболизма эстрогенов, экспрессии транскрипционных и ростовых факторов, особенности функционирования важнейших протеолитических внутриклеточных систем и внеклеточных протеаз [13]. Одним из возможных путей влияния МС на опухолевые клетки может являться система инсулиноподобных факторов роста (система IGFs), включающая инсулиноподобные факторы роста (IGF-I, IGF-II), шесть связывающих инсулиноподобные факторы роста белков (IGFBPs) и тирозинкиназный рецептор инсулиноподобного фактора роста IGF-RI. По данным авторов наиболее значимые влияние на развитие КРР имели изменения сывороточного и тканевого уровней лептина и адипонектина и их рецепторов у больных с МС [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные сочетания компонентов метаболического синдрома с высокой частотой выявляются

задолго до клинического дебюта ЗНО. В когорте пациентов с КРР в популяции Республики Хакасия, самый распространенный вариант 5-компонентный МС. Метаболические предикторы с увеличением возраста обладают синергией повышения потенциала канцерогенеза. Формирование МС детерминировано генетически, но экспрессия и возраст манифестации его компонентов обусловлены стилем жизни. Мы поддерживаем выводы многих исследований относительно феномена обратимости МС. Влияя только на один из компонентов МС, можно добиться значимого для прогноза улучшения за счет компенсации изменений в других звеньях его патогенеза. Таким образом, инверсия МС, как и отдельных его слагаемых, может иметь превентивное значение для формирования ЗНО, связанных с плеiotропными эффектами увеличения массы висцерального жира.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Шестакова Е. А., Яшков Ю. И., Неймарк А. Е., Бирюкова Е. В., Бондаренко И. З., Бордан Н. С., Дзгоева Ф. Х., Ершова Е. В., Комшилова К. А., Мкртумян А. М., Петунина Н. А., Романцова Т. И., Старостина Е. Г., Стронгин Л. Г., Суплотова Л. А., Фадеев В. В. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):53-70. doi: 10.14341/OMET2018153-70
2. Hoffman E.L., Von Wald T, Hansen K. The metabolic syndrome. S. D. Med. 2015; Spec No: 24-28.
3. Häggström C., Stocks T., Rapp K. Metabolic syndrome and risk of bladder cancer: prospective cohort study in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). Int. J. Cancer. 2011. 128(8):1890-8. doi:10.1002/ijc.25521.
4. Никитин Ю. П., Опенко Т. Г., Симонова Г. И. Метаболический синдром и его компоненты как возможные модифицируемые факторы риска рака (литературный обзор). Сибирский онкологический журнал. 2012;2:68-72.
5. Bjorge T., Lukanova A., Jonsson H. Metabolic Syndrome and Breast Cancer in the Me-Can (Metabolic Syndrome and Cancer) Project. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2010;19(7):1737–1745. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0230.
6. Johansen D., Stocks T., Jonsson H., Lindkvist B. Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: a prospective analysis of almost 580,000 men and women in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(9):2307–2317. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0234.

7. Demark-Wahnefried W., Platz E.A. Ligibel J.A., et al. The Role of Obesity in Cancer Survival and Recurrence. *Cancer epidemiology, biomarkers Prev.* 2012;21:1244–1259. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0485.

8. Marie Ng., Fleming T., Robinson B. S. M. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet.* 2014;384(9945):766–781.

9. Prado C. M., Lieffers J. R., McCargar L. J. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9:629-635. doi:10.1016/S1470-2045(08)70153-0.

10. Rask-Andersen M., Jacobsson J. A., Moschonis G., Ek A. E. The MAP2K5-linked SNP rs2241423 is associated with BMI and obesity in two cohorts of Swedish and Greek children. *BMC medical genetics.* 2012;13(1):36. doi: 10.1186/1471-2350-13-36.

11. Джонсон Р., Эндрюс П. Ген ожирения. В мире науки. 2016;08/09:112-119.

12. De Pergola G., Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J. Obesity.* 2013; 2013:291546. doi:10.1155/2013/291546.

13. Rothwell P. M., Wilson M., Elwin C. E. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9754):1741–1750. doi:10.1016/S0140-6736(10)61543-7.

13. Штыгашева О. В., Агеева Е. С. Предиция и превенция колоректального рака, основанная на патогенетических феноменах. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2019;9(1):71-80.

14. Штыгашева О. В., Агеева Е. С., Гузарь Я. Р. Анамнестические предикторы колоректального рака. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;162(2):50–54. doi:10.31146/1682-8658-ecg-162-2-50-54.

REFERENCES

1. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Shestakova M. V., Troshina E. A., Mazurina N. V., Shestakova E. A., Yashkov Yu. I., Neimark A. E., Biryukova E. V., Bondarenko I. Z., Bordan N. S., Dzgoeva F. Kh., Ershova E. V., Komshilova K.A., Mkrumyan A. M., Petunina N. A., Romantsova T. I., Starostina E. G., Strongin L. G., Suplotova L. A., Fadeev V. V. National Clinical Practice Guidelines for the Management of Morbid Obesity in Adults. 3rd revision (treatment of morbid obesity in adults). *Obesity and Metabolism.* 2018;15(1):53-70 (In Russ). doi:10.14341/OMET2018153

2. Hoffman E.L., Von Wald T, Hansen K. The metabolic syndrome. *S. D. Med.* 2015; Spec No: 24-28.

3. Häggström C., Stocks T., Rapp K. Metabolic syndrome and risk of bladder cancer: prospective cohort study in the

metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *Int. J. Cancer.* 2011. 128(8):1890-8. doi:10.1002/ijc.25521.

4. Nikitin Yu. P., Openko T. G., Simonova G. I. Metabolic syndrome and its components as possible modified risk factors (literature review). *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2012; 2: 68-72. (In Russ).

5. Bjorge T., Lukanova A., Jonsson H. et al. Metabolic Syndrome and Breast Cancer in the Me-Can (Metabolic Syndrome and Cancer) Project. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010; 19 (7): 1737–1745. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0230.

6. Johansen D., Stocks T., Jonsson H., Lindkvist B. Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: a prospective analysis of almost 580,000 men and women in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19 (9): 2307–2317. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0234.

7. Demark-Wahnefried W., Platz E. A. Ligibel J. A. The Role of Obesity in Cancer Survival and Recurrence. *Cancer epidemiology, biomarkers Prev.* 2012; 21: 1244–1259. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0485.

8. Marie Ng., Fleming T., Robinson B. S. M. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet.* 2014; 384(9945): 766–781.

9. Prado C. M., Lieffers J. R., McCargar L. J. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9:629-635. doi:10.1016/S1470-2045(08)70153-0.

10. Rask-Andersen M., Jacobsson J. A., Moschonis G., Ek A. E. The MAP2K5-linked SNP rs2241423 is associated with BMI and obesity in two cohorts of Swedish and Greek children. *BMC medical genetics.* 2012; 13(1):36. doi: 10.1186/1471-2350-13-36.

11. Dzhonson R., Ehndryus P. Gen ozhireniya. V mire nauki. 2016;08/09:112-9. (In Russ).

12. De Pergola G., Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J. Obesity.* 2013; 2013:291546. doi: 10.1155/2013/291546.

13. Rothwell P. M., Wilson M., Elwin C. E. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;376(9754): 1741–1750. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61543-7.

13. Shtygasheva O. V., Ageeva E. S. Prediction and prevention of the colorectal cancer based on pathogenesis phenomena. *Krymskij zhurnal eksperimental'noj i klinicheskoy mediciny.* 2019;9(1):71-80. (In Russ).

14. Shtygasheva O. V., Ageeva E. S., Guzar Ya. R. Anamnestic predictors of colorectal cancer. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2019;162(2):50–54. (In Russ). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-50-54.

