

УДК 613.2:613.25:616.441:574:477

DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205278

Нечай О.П. , Квітка Д.М. , Ліщинський П.О. , Січінава Р.М. 

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Вплив ожиріння на розвиток раку щитоподібної залози: огляд літератури

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(3):272-277. doi: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205278

Резюме. Надмірна маса тіла призводить до низки хронічних захворювань і впливає на тривалість життя. З 1975 по 2016 рік поширеність надлишкової маси тіла у дорослих (індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 25 кг/м²) збільшилася з майже 21 % у чоловіків і 24 % у жінок приблизно до 40 % у осіб обох статей, а поширеність ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²) збільшилася в чотири рази у чоловіків (з 3 до 12 %) і більше ніж удвічі в жінок (з 7 до 16 %). У 2012 році надлишкова маса тіла відзначалася приблизно у 3,9 % від усіх пацієнтів з раковими захворюваннями (544 300 випадків) та становила від 1 % в країнах з низьким рівнем життя до 8 % в деяких західних країнах з високим рівнем доходу. Протягом останніх десятиліть спостерігається зростання популяції з надмірною масою тіла і одночасне збільшення випадків виявлення злоякісних новоутворень, в тому числі тиреоїдного раку. Всі дослідники повідомляють про зв'язок ожиріння і раку щитоподібної залози й одночасно закликають до подальших досліджень, що призведуть до розуміння його основних механізмів. На сьогодні можливі механізми розвитку оцінюються як складні і містять численні фактори як на системному, так і на клітинному рівні. Порушення метаболізму інсуліну, адипокіни, процеси запалення та статеві гормони сприяють впливу ожиріння на розвиток раку і його прогресування. За результатами огляду проведених досліджень можна зробити висновок про існування зв'язку між надмірною масою тіла і підвищенням ризиком розвитку пухлинного процесу, в тому числі розвитком раку щитоподібної залози. Водночас наявність різних гіпотез щодо патофізіологічних механізмів і закономірностей зв'язку ожиріння і розвитку пухлин з найбільшою ймовірністю свідчить про багатофакторність даного процесу і спонукає до його подальшого поглибленого вивчення.

Ключові слова: рак щитоподібної залози; ожиріння; огляд

Як відомо, зайву вагу та ожиріння, що разом іменують надлишковою масою тіла, визначають як ненормальне або надмірне накопичення жиру, що спричиняє багато хронічних захворювань та скорочує тривалість життя [1]. Так, у 2015 році 4 мільйони смертей були пов'язані з надлишковою масою тіла [2]. Протягом останніх десятиліть у всьому світі відзначається тенденція до зростання надлишкової маси тіла. Так, у 2016 році приблизно 40 % дорослих та 18 % дітей (віком 5–19 років) мали надлишкову масу тіла, що становило майже 2 мільярди дорослих та 340 мільйонів

дітей [3]. Поширеність надлишкової маси тіла стрімко зросла в більшості країн серед усіх груп населення [3]. Особливо ця тенденція спостерігається в країнах з низьким і середнім рівнем доходу населення, ймовірно, внаслідок впровадження західного способу життя, при якому раціон їжі має високу енергетичну цінність, але містить бідні на поживні речовини продукти, що також супроводжується зниженням фізичної активності [4]. R. Dobbs et al. у 2014 році оцінили економічний тягар, пов'язаний з надлишковою масою тіла, у 2,0 трлн дол. США [5].

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Нечай Олександр Павлович, кандидат медичних наук, завідувач відділу ендокринної хірургії, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: Allanechay@ukr.net

For correspondence: Nechay Oleksandr, PhD, Head of the Department of Endocrine Surgery, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: Allanechay@ukr.net

Full list of author information is available at the end of the article.

Поряд з іншими факторами надмірну масу тіла пов'язують з ризиком розвитку різних онкологічних захворювань [6, 7]. Цей зв'язок спостерігається в країнах з високим рівнем доходу населення. На 2012 рік у всьому світі про надмірну вагу повідомляли в 544 300 випадках (3,9 % усіх онкологічних захворювань). Враховуючи сучасні тенденції, очікується, що це число в найближчі десятиліття буде й надалі зростати [8].

У даному огляді ми надаємо короткий виклад епідеміологічних доказів, що підтверджують причинно-наслідковий зв'язок надлишкової маси тіла з ризиком раку, включаючи тиреоїдний рак, а також можливі механізми реалізації цього зв'язку.

З метою класифікації та реєстрації надлишкової ваги та ожиріння найчастіше використовується антропометричний параметр — індекс маси тіла (ІМТ), визначений як маса тіла в кілограмах, поділена на квадрат зросту в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$) [9].

У період з 1975 по 2016 р. у світі середній показник ІМТ для дорослих віком 20 років і старше зріс з 21,7 до 24,5 $\text{кг}/\text{м}^2$ у чоловіків і з 22,1 до 24,8 $\text{кг}/\text{м}^2$ у жінок [3]. За той же період стандартизована поширеність надлишкової маси тіла серед дорослих ($\text{ІМТ} \geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$) збільшилась майже удвічі — з 21 % у чоловіків і 24 % у жінок у 1975 р. до приблизно 40 % у 2016 році для осіб обох статей [3]. Поширеність ожиріння ($\text{ІМТ} > 30 \text{ кг}/\text{м}^2$) збільшилась в чотири рази для чоловіків (приблизно з 3 до 12 %) і більше ніж удвічі для жінок (з 7 до 16 %). Ці зміни разом із зростанням чисельності населення призвели до більш ніж шестиразового збільшення кількості дорослих людей із ожирінням — зі 100 млн у 1975 р. до 671 млн у 2016 р.

Сучасні засоби візуалізації в медицині (комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія) дозволяють отримати найбільш точні дані щодо жирової маси всього тіла, а також ожиріння органів і тканин [10]. В літературі з'явилися повідомлення, в яких внутрішньоорганне накопичення жиру оцінюється як стимулююче до розвитку пухлин мікросередовище, що має значення для канцерогенезу молочної залози [11, 12] та, можливо, інших видів раку, а саме раку печінки [13] та підшлункової залози [13–16]. На сучасному етапі проводяться комплексні візуалізаційні проекти, такі як у дослідженні Framingham [17] та BioBank у Великобританії [18]. Ці зусилля мають потенціал для розширення нашого розуміння складної біології ожиріння та його зв'язку з ризиком розвитку раку та інших хронічних захворювань.

Відомо, що останнім часом у світі різко зросла захворюваність на рак щитоподібної залози (ЩЗ), що відбувається паралельно зі зростанням пропорції населення з ожирінням. При проведенні метааналізу 32 досліджень (загальна кількість учасників — 12 620 676) було встановлено зв'язок ожиріння зі значно підвищеним ризиком раку ЩЗ (скоригований RR — 1,33; 95% ДІ 1,24–1,42). Незалежно від віку констатовано підвищений ризик раку ЩЗ. Аналіз підгруп щодо статусу куріння показав, що підвищений ризик раку ЩЗ не був пов'язаний з цією шкідливою звичкою. У аналізах підгруп щодо гістології

спостерігали підвищений ризик папілярного, фолікулярного та анапластичного раку ЩЗ. Однак ожиріння було пов'язане зі зниженням ризику розвитку медулярного раку ЩЗ [19].

За результатами загальнонаціонального популяційного дослідження за участю 11 323 006 дорослих людей Н. Kwon та співавт. зробили висновок про значний зв'язок між високим ІМТ та підвищеним ризиком раку ЩЗ як у чоловіків, так і у жінок після адаптації до стану куріння, вживання алкоголю, фізичних навантажень, наявності цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії та дисліпідемії. Також збільшення ваги у худих суб'єктів було пов'язане із підвищеним ризиком раку ЩЗ, а зниження ваги у людей, які страждають на ожиріння, було пов'язане зі зменшенням ризику раку ЩЗ [20].

Q. He та співавт. оцінювали взаємозв'язок між антропометричними показниками та ризиком диференційованого раку ЩЗ. У дослідженні було враховано дані 10 668 хворих з диференційованим раком ЩЗ та 11 858 учасників контрольної групи. Аналіз показав значне збільшення ризику диференційованого раку ЩЗ при збільшенні росту, ваги, ІМТ, відсотка жирової маси тіла. Багатоваріантний аналіз також показав позитивний зв'язок, на який потенційно впливали вік і стать [21].

За даними J. Pearson-Stuttard та співавт., у 2012 році зайва маса тіла спостерігалась у 7 % (14 800) та 6 % (3900) випадків раку ЩЗ серед чоловіків і жінок відповідно [8]. Кожне збільшення ІМТ на 5 одиниць пов'язане з 6% підвищенням ризику раку ЩЗ [22]. Надлишкова маса тіла у молодому віці (18–30 років) пов'язана з підвищеним ризиком раку ЩЗ в подальшому житті (13 % на 5 одиниць приросту ІМТ) [22].

K.N. Kim та співавт. доповіли про результати контрольованого дослідження в Республіці Корея, до якого увійшли дані 1549 пацієнтів з папілярним раком ЩЗ та 15 499 осіб контрольної групи, індивідуально підібраних за віком і статтю. Серед пацієнтів з папілярним раком ЩЗ з $\text{ІМТ} \geq 25,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ у віці 18 років процес асоціювався з екстратиреоїдним розширенням та T-стадією ≥ 2 , але не з N-стадією ≥ 1 або мутацією BRAFV600E. Надмірна вага та ожиріння в підлітковому віці асоціювалися з підвищеним ризиком папілярного раку ЩЗ у дорослому віці [23].

Всі дослідники, які доповідали про зв'язок ожиріння та раку ЩЗ, одностайно закликають до подальших досліджень, що сприятимуть розумінню основних механізмів зв'язку між ожирінням та раком ЩЗ.

На сьогодні такі можливі механізми оцінюються як складні і містять численні фактори як на системному, так і на клітинному рівні. Збої в метаболізмі інсуліну, адипокінів, процес запалення та статеві гормони сприяють впливу ожиріння на розвиток раку та його прогресування [24].

Дослідниками запропоновано різні механізми, що пояснюють, як зайва маса тіла впливає на ризик раку. Зміни в гормональній системі (як пептидні гормони метаболізму, так і статеві стероїдні гормони) і хронічне запалення — це найбільш вивчені гіпотези, що

вважаються найбільш специфічними до гормоночутливих ракових захворювань. Місцеве запалення також пов'язане з деякими специфічними видами раку.

Відомо, що ожиріння викликає інсулінорезистентність і, згодом, гіперінсулінемію [25]. Індукована гіперінсулінемія пригнічує печінкову продукцію інсуліноподібних білків, що зв'язують інсулін (IGF), що, в свою чергу, збільшує концентрацію циркулюючого інсуліну та біодоступний IGF-1. Активація рецептора інсуліну та рецептора IGF-1 запускає внутрішньоклітинні сигнальні каскади, що сприяють розвитку та поширенню пухлини [26]. Прийнято вважати, що гіперінсулінемія може діяти головним чином за рахунок підвищення біодоступності IGF-1, а не шляхом прямої активності ліганду [27]. Численні епідеміологічні дослідження, що вивчають С-пептид (маркер секреції інсуліну) та циркулюючий рівень IGF-1, підтверджують висновки про те, що шляхи інсуліну та/або IGF-1 особливо важливі для розвитку колоректального раку, раку передміхурової залози, молочної залози та ендометрію [28, 29].

Генетично прогнозовані більш високі рівні інсуліну натше були пов'язані з підвищеними ризиками для деяких видів раку, таких як рак підшлункової залози [30] та рак ендометрію [31], що підтримує причинно-наслідкову роль більш високих рівнів інсуліну в етіології цих ракових захворювань. Ожиріння є суттєвим фактором ризику як для інсулінорезистентності, так і для розвитку ЦД 2-го типу, а деякі ракові захворювання розвиваються частіше у хворих на ЦД або без нього. Відносний ризик, пов'язаний з цукровим діабетом, є найвищим (приблизно вдвічі або більше) для раку печінки, підшлункової залози та ендометрію та найнижчим (приблизно в 1,2–1,5 рази) для колоректального раку, раку молочної залози та раку сечового міхура [32]. Імовірно, спільні фактори можуть спричинити взаємозв'язок ожиріння і ЦД з раком. Однак незрозуміло, чи пов'язаний ЦД із ризиком раку опосередковано через загальні фактори ризику, такі як ожиріння та пов'язані з ним метаболічні зміни (інсулінорезистентність і гіперінсулінемія), чи цей зв'язок є прямим (наприклад, через гіперглікемію) [32].

Жирова тканина, як ендокринний орган, впливає на синтез та біодоступність статевих гормонів. Жирова тканина експресує ферменти ароматази, що перетворюють андрогени в естрогени і перетворюють менш активні форми цих гормонів (андростендіон, естрон) у більш активні форми (тестостерон, естрадіол) за рахунок концентрації глобуліну, що зв'язує статеві гормони. Вважається, що статеві стероїдні гормони є посередниками зв'язку з ризиком раку молочної залози та ендометрію та, можливо, з ризиком раку простати та колоректального раку [27]. У жінок в постменопаузі швидкість конверсії андрогенів в естрогени підвищена серед осіб з ожирінням [33].

У великому об'єднаному аналізі, що поєднує 8 проспективних досліджень, асоціація ІМТ з ризиком раку молочної залози в постменопаузі була майже повністю пояснена підвищенням рівня естрадіолу зі збільшенням ІМТ [34]. У чоловіків етіологічна роль, що

пов'язує статеві гормони з розвиненим раком передміхурової залози, є не повністю зрозумілою [35]. У людей з ожирінням спостерігається підвищення рівня естрадіолу в сироватці крові та зниження рівня андрогенів [36]. Оскільки андрогени відіграють важливу роль у нормальному зростанні та диференціюванні епітеліальних клітин простати, одна з гіпотез говорить про те, що зниження біодоступного тестостерону, зокрема, може сприяти більш розвиненому раку передміхурової залози [37]. Дійсно, щонайменше 2 проспективні дослідження показали, що низький рівень циркулюючих андрогенів асоціювався з ризиком виникнення більш низькодиференційованого раку передміхурової залози [38, 39].

Адипонектин є найбільш вивченим адипокином з точки зору ризику раку [16, 40]. Рівень адипонектину в сироватці крові негативно корелює з ІМТ через декілька медіаторів (наприклад, інсулін, фактор некрозу пухлини α , естроген), що пригнічують його транскрипцію. Адипонектин також може чинити протипухлинну дію безпосередньо, регулюючи метаболічні, запальні та сигнальні шляхи клітинного циклу [41]. Дані експериментальних досліджень переконаливо підтверджують роль адипонектину у багатьох видах раку, включаючи рак молочної залози, колоректальний рак, рак нирок, печінки, підшлункової залози, ШЗ, мієломи, раку шлунка, стравоходу та передміхурової залози [41]. Однак спостережні дослідження щодо взаємозв'язку між діагностичним рівнем циркулюючого адипонектину та ризиком виникнення декількох онкологічних захворювань повідомили про неоднозначні результати [42–45].

Жирова тканина виробляє та виділяє широкий спектр прозапальних молекул, включаючи фактор некрозу пухлини α та інтерлейкін-6, що може спричинити локальне запалення жирової тканини та системний вплив на інші органи [16, 27]. Повноцінне хронічне запалення, що часто виявляють у людей з ожирінням, схиляє до певного типу раку, створюючи тканинне середовище, в якому відбуваються окиснювальні стреси, стимулюється пошкодження ДНК, збільшується клітинна проліферація та пригнічується апоптоз. Декілька прикладів місцевого запалення, пов'язаного з ризиком раку, містять асоціацію неалкогольної жирової хвороби печінки з раком печінки [16, 46], хронічного кислотного рефлюксу та розвитку стравоходу Барретта й аденокарциноми стравоходу [47, 48], асоціацію хронічної жовчнокам'яної хвороби та холециститу з раком жовчного міхура [49, 50].

Таким чином, даний огляд доводить існування зв'язку між зайвою вагою та ризиком виникнення раку, включаючи рак ШЗ, що потребує подальших досліджень для розуміння основних механізмів цього зв'язку. Результати сучасних досліджень підкреслюють важливість управління вагою в підлітковому віці для зниження ризику виникнення раку ШЗ. Населення має бути обізнаним щодо ожиріння та ускладнень, якими воно загрожує, методів управління власною вагою; ці заходи повинні бути зосереджені на освіті та можливостях для зміни способу життя.

Висновки

Результати епідеміологічних досліджень, проведених в різних країнах серед населення різних соціально-економічних груп, не лишають сумніву щодо наявності зв'язку між надмірною вагою тіла та підвищеним ризиком розвитку пухлинного процесу, зокрема розвитку раку щитоподібної залози.

Водночас наявність різних гіпотез щодо патофізіології механізмів і закономірностей зв'язку ожиріння та розвитку пухлин з найбільшою вірогідністю свідчить про багатофакторність даного процесу та спонукає до його подальшого поглибленого вивчення. У будь-якому випадку на даному етапі стану знань медична спільнота разом з соціальними службами має широко інформувати населення, особливо молоде покоління, про вплив надмірної ваги на здоров'я, ризик розвитку пухлин і погіршення якості життя в перспективі.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. World Health Organization. *Obesity and Overweight Fact Sheet*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27. doi:10.1056/NEJMoa1614362.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–2642. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
4. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673–689. doi:10.1007/s40273-014-0243-x.
5. Dobbs R, Sawers C, Thompson F, et al. *Overcoming Obesity: An Initial Economic Analysis*. New York: McKinsey Global Institute; 2014. Available from: <https://www.mckinsey.com/industries/healthcare-systems-and-services/our-insights/how-the-world-could-better-fight-obesity>.
6. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer—Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794–798. doi:10.1056/NEJMs1606602.
7. World Cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research. *Continuous Update Project Report 2018. Body Fatness and Weight Gain and the Risk of Cancer*. London, UK: World Cancer Research Fund International; 2018. Available from: https://www.wcrf.org/sites/default/files/Body-fatness-and-weight-gain_0.pdf.
8. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):e6–e15. doi:10.1016/S2213-8587(18)30150-5.
9. Bandera EV, Fay SH, Giovannucci E, et al. The use and interpretation of anthropometric measures in cancer epidemiology: A perspective from the world cancer research fund international continuous update project. *Int J Cancer*. 2016;139(11):2391–2397. doi:10.1002/ijc.30248.
10. Hu F. Chapter 5: Measurements of Adiposity and Body Composition. In: Hu F, ed. *Obesity Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 2008. 53–83 pp.
11. Iyengar NM, Zhou XK, Gucalp A, et al. Systemic Correlates of White Adipose Tissue Inflammation in Early-Stage Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2016;22(9):2283–2289. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2239.
12. Mullooly M, Yang HP, Falk RT, et al. Relationship between crown-like structures and sex-steroid hormones in breast adipose tissue and serum among postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2017;19(1):8. doi:10.1186/s13058-016-0791-4.
13. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):656–665. doi:10.1038/nrgastro.2013.183.
14. Sijens PE, Edens MA, Bakker SJ, Stolk RP. MRI-determined fat content of human liver, pancreas and kidney. *World J Gastroenterol*. 2010;16(16):1993–1998. doi:10.3748/wjg.v16.i16.1993.
15. Hori M, Takahashi M, Hiraoka N, et al. Association of pancreatic Fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Gastroenterol*. 2014;5(3):e53. doi:10.1038/ctg.2014.5.
16. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(8):484–498. doi:10.1038/nrc3967.
17. Thanassoulis G, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high pericardial and intrathoracic fat depots in the Framingham heart study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(5):559–566. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.956706.
18. UK BioBank. *Imaging Data*. Stockport, UK: UK BioBank; 2018.
19. Ma J, Huang M, Wang L, Ye W, Tong Y, Wang H. Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies. *Med Sci Monit*. 2015;21:283–291. doi:10.12659/MSM.892035.
20. Kwon H, Han KD, Park CY. Weight change is significantly associated with risk of thyroid cancer: A nationwide population-based cohort study. *Sci Rep*. 2019;9(1):1546. doi:10.1038/s41598-018-38203-0.
21. He Q, Sun H, Li F, Liang N. Obesity and risk of differentiated thyroid cancer: A large-scale case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(6):869–878. doi:10.1111/cen.14091.
22. Kitahara CM, McCullough ML, Franceschi S, et al. Anthropometric Factors and Thyroid Cancer Risk by Histological Subtype: Pooled Analysis of 22 Prospective Studies. *Thyroid*. 2016;26(2):306–318. doi:10.1089/thy.2015.0319.
23. Kim KN, Hwang Y, Kim KH, et al. Adolescent overweight and obesity and the risk of papillary thyroid cancer in adulthood: a large-scale case-control study. *Sci Rep*. 2020;10(1):5000. doi:10.1038/s41598-020-59245-3.
24. Lohmann AE, Goodwin PJ, Chlebowski RT, Pan K, Stambolic V, Dowling RJ. Association of Obesity-Related Metabolic Disruptions With Cancer Risk and Outcome. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4249–4255. doi:10.1200/JCO.2016.69.6187.
25. Hopkins BD, Goncalves MD, Cantley LC. Obesity and Cancer Mechanisms: Cancer Metabolism. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4277–4283. doi:10.1200/JCO.2016.67.9712.
26. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev*. 2015;95(3):727–748. doi:10.1152/physrev.00030.2014.
27. Keum N, Song M, Giovannucci ED, Eliassen AH. Chapter 20: Obesity and body composition. In: Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Shottenfeld D, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2017. 351–376 pp. doi:10.1093/oso/9780190238667.003.0020.

28. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*. 2004;363(9418):1346-1353. doi:10.1016/S0140-6736(04)16044-3.
29. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, et al. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):785-794. doi:10.1016/S1470-2045(11)70154-1.
30. Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V, et al. The Role of Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Factors in Pancreatic Cancer: A Mendelian Randomization Study. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9):djc012. doi:10.1093/jnci/djx012.
31. Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, et al. Evidence of a Causal Association Between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(9):djc178. doi:10.1093/jnci/djv178.
32. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1674-1685. doi:10.2337/dc10-0666.
33. Bulun SE, Chen D, Moy I, Brooks DC, Zhao H. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(2):83-89. doi:10.1016/j.tem.2011.10.003.
34. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(16):1218-1226. doi:10.1093/jnci/djg022.
35. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol*. 2013;63(5):800-809. doi:10.1016/j.eururo.2012.11.013.
36. Williams G. Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER- α and GPER signalling. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;351(2):269-278. doi:10.1016/j.mce.2011.12.017.
37. Freedland SJ, Platz EA. Obesity and prostate cancer: making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiol Rev*. 2007;29:88-97. doi:10.1093/epirev/mxm006.
38. Platz EA, Leitzmann MF, Rifai N, et al. Sex steroid hormones and the androgen receptor gene CAG repeat and subsequent risk of prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1262-1269. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0371.
39. Severi G, Morris HA, MacInnis RJ, et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(1):86-91. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0633.
40. Hursting SD, Digiovanni J, Dannenberg AJ, et al. Obesity, energy balance, and cancer: new opportunities for prevention. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5(11):1260-1272. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-12-0140.
41. Lee CH, Woo YC, Wang Y, Yeung CY, Xu A, Lam KS. Obesity, adipokines and cancer: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(2):147-156. doi:10.1111/cen.12667.
42. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev*. 2012;33(4):547-594. doi:10.1210/er.2011-1015.
43. Liu LY, Wang M, Ma ZB, et al. The role of adiponectin in breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(8):e73183. doi:10.1371/journal.pone.0073183.
44. Katira A, Tan PH. Evolving role of adiponectin in cancer-controversies and update. *Cancer Biol Med*. 2016;13(1):101-119. doi:10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0092.
45. Liao LM, Weinstein SJ, Pollak M, et al. Prediagnostic circulating adipokine concentrations and risk of renal cell carcinoma in male smokers. *Carcinogenesis*. 2013;34(1):109-112. doi:10.1093/carcin/bgs322.
46. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9330-9337. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9330.
47. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2340-2348. doi:10.1056/NEJMoa054391.
48. Spechler SJ. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. *JAMA*. 2013;310(6):627-636. doi:10.1001/jama.2013.226450.
49. Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC. Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *N Engl J Med*. 1989;321(9):563-569. doi:10.1056/NEJM198908313210902.
50. Espinoza JA, Bizama C, Garcia P, et al. The inflammatory inception of gallbladder cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1865(2):245-254. doi:10.1016/j.bbcan.2016.03.004.

Отримано/Received 04.05.2020

Рецензовано/Revised 21.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 01.06.2020 ■

Information about authors

Oleksandr Nechay, PhD, Head of the Department of Endocrine Surgery, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: Allanechay@ukr.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5978-4458>.

Dmytro Kvitka, surgeon, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dnkvitka@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7606-8365>.

Pavlo Lishchynskyi, junior researcher of the Department of Pathology, surgeon at the Department of surgery, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: endosurg88@ukr.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3586-0468>.

Revaz Sichinava, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Endocrine Surgery, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2163-8460>.

Нечай А.П., Квитка Д.Н., Лишинский П.А., Сичинава Р.М.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна

Влияние ожирения на развитие тиреоидного рака: обзор литературы

Резюме. Избыточная масса тела приводит к ряду хронических заболеваний и влияет на продолжительность жизни. С 1975 по 2016 год распространенность избыточной массы тела у взрослых (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²) увеличилась с почти 21 % у мужчин и 24 % у женщин примерно до 40 % у лиц обоих полов, а распространенность ожирения

(ИМТ ≥ 30 кг/м²) увеличилась в четыре раза у мужчин (с 3 до 12 %) и более чем вдвое у женщин (с 7 до 16 %). В 2012 году избыточная масса тела отмечалась приблизительно у 3,9 % от всех пациентов с раковыми заболеваниями (544 300 случаев) и варьировала от менее 1 % в странах с низким уровнем дохода до 8 % в некоторых западных странах с высоким уровнем

дохода. На протяжении последних десятилетий наблюдается рост популяции с избыточной массой тела и одновременное увеличение случаев выявления злокачественных новообразований, в том числе тиреоидного рака. Все исследователи сообщают о связи ожирения и рака щитовидной железы и единодушно призывают к дальнейшим исследованиям, которые приведут к пониманию ее основных механизмов. На сегодняшний день возможные механизмы развития оцениваются как сложные и включают многочисленные факторы как на системном, так и на клеточном уровне. Нарушение метаболизма инсулина, адипокины, процессы воспаления и половые гормоны способствуют влиянию ожирения на раз-

витие рака и его прогрессирование. По результатам обзора проведенных исследований можно сделать вывод о существовании связи между избыточной массой тела и повышенным риском развития опухолевого процесса, в том числе развитием рака щитовидной железы. В то же время наличие различных гипотез относительно патофизиологических механизмов и закономерностей связи ожирения и опухолевого процесса с наибольшей вероятностью свидетельствует о мультифакториальности данного процесса и побуждает к его дальнейшему углубленному изучению.

Ключевые слова: рак щитовидной железы; ожирение; обзор

O.P. Nechai, D.M. Kvitka, P.O. Lischynskyi, R.M. Sichinava

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The influence of obesity on the development of thyroid cancer: a literature review

Abstract. It is known that overweight leads to a number of chronic diseases and affects life expectancy. From 1975 to 2016, the prevalence of overweight in adults (body mass index ≥ 25 kg/m²) increased from almost 21 % in men and 24 % in women to about 40 % in people of both sexes, and the prevalence of obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²) quadrupled in men, from 3 to 12 %, and more than doubled in women, from 7 to 16 %. In 2012, overweight was found in approximately 3.9 % of all cancer patients (544,300 cases), ranging from 1 % in low-income countries to 8 % in some high-income Western countries. Recent decades have shown an increase in the population with overweight and a simultaneous increase in the incidence of malignancies, including thyroid cancer. All researchers reporting association between obesity and thyroid cancer are unanimous in calling for further researches that will lead

to an understanding of the underlying mechanisms of this link. To date, possible mechanisms of development are assessed as complex and include numerous factors at both the systemic and cellular levels. Disorders of insulin metabolism, adipokines, inflammatory processes and sex hormones contribute to the influence of obesity on the development of cancer and its progression. The results of the review of the researches allow drawing a conclusion about existence of connection between overweight and the increased risk of tumor process, including development of thyroid cancer. At the same time, the presence of various hypotheses about the pathophysiological mechanisms and patterns of the relationship between obesity and the tumor development, most likely, indicates the multifactorial nature of this process and encourages its further in-depth study.

Keywords: thyroid cancer; obesity; review