

oxidation processes. The probability of caries occurrence as a complication in children with molar-incisor enamel hypomineralization correlates with changes in calcium-phosphorus metabolism and enamel resistance test indicators.

Conclusions. 1. Analysis of studies on the role of mineral metabolism indicators in the development of complications of tooth formation disorders indicates the prevalence of carious lesions due to the influence of general and local factors, in particular, insufficient mineralizing potential of blood serum and oral fluid.

2. The generalization of studies on the role of mineral exchange indicators in the development of complications of tooth formation disorders creates the basis for the development and implementation of a complex of therapeutic and preventive measures with the use of modern means of remineralizing therapy.

Key words: mineral exchange, enamel, saliva, hypoplasia, caries.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Liubarets S. F.: <https://orcid.org/0000-0002-0995-2812> ^{ABCDEF}

Liubarets T. F.: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6106> ^{BCDEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors of the article confirm that they have no conflict of interest. / Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Liubarets Svitlana Fedorivna / Любарець Світлана Федорівна

Bogomolets National Medical University / Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Ukraine, 03057, Kyiv, 1 Zoologichna str. / Адреса: Україна, 03057, м. Київ, вул. Зоологічна 1

Tel.: +380984324254 / Тел.: +380984324254

E-mail: slub@ukr.net

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 11.07.2024 / Стаття надійшла 11.07.2024 року

Accepted 15.11.2024 / Стаття прийнята до друку 15.11.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-63-74

UDC 616.65-006.6:[616-008.9+616-053]-092

Nalbandian T. A., Antonyan I. M.

SIGNIFICANCE OF AGE AND CONCOMITANT PATHOLOGY WITH METABOLIC DISORDERS IN THE CARCINOGENESIS OF PROSTATE CANCER

Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

taron.nalbandian@gmail.com

In Ukraine, as in the rest of the world, prostate cancer ranks first in the structure of cancer and is a leading cause of death among older men, with the highest incidence rates in the age group of 75-79 years and mortality rates in the age group of 80-84 years. The results of studies, systematic reviews and meta-analyses indicate that many factors of prostate cancer carcinogenesis cannot be modified (age and genetic predisposition associated with race or ethnicity or family history, etc.) and factors that can be corrected (diet, comorbidities, medications and other disorders that have a systemic effect on the body). The patient's age is associated with ageing, which is related to various metabolic disorders and leads to the development of comorbidities, among which the most notable are cardiovascular disease, obesity, diabetes mellitus, and metabolic syndrome. The metabolic dyslipidemia inherent in these diseases may contribute to carcinogenesis and is a potential target for therapeutic intervention in patients with prostate cancer. Preventing the development of lethal PCa is more important than reducing the overall incidence. However, modern methods of PCa treatment are aimed mainly at the proliferative activity of cells, which is absent in the cells of dormant metastases, making them resistant to standard methods of anticancer therapy, which gives grounds for justifying additional methods of treatment or correction of treatment tactics in patients with this pathology. A promising area is the active detection and timely correction of metabolic disorders in patients with PCa.

Key words: prostate cancer, age, diabetes mellitus, obesity, metabolic dyslipidemia, metabolic syndrome.

Connection of the publication with planned research works.

The study was carried out according to the research plan of the Department of Urology and Pediatric Urology of KhNMU: "Diagnosis and treatment of urological diseases in adults and children" (state registration number 0122U600028).

Introduction.

Over the past decades, in many regions of the world, prostate cancer (PCa) has been ranked first in the structure of cancer and is a leading cause of death in older men [1, 2]. In 2022, almost 1.5 million new cases were registered worldwide, and nearly 400 thousand men died from this disease [3]. By 2030, these indicators will increase to 1.7 million and 500 thousand, respectively [4].

In Ukraine, PCa ranks first in terms of morbidity and mortality in men aged 75 years and older, with the highest morbidity in the age group of 75-79 years and mortality in the age group of 80-84 years [5]. In recent years, there has been an increase in the incidence and mortality of PCa [6]. In 2020, the ratio between morbidity and mortality in Ukraine was 37.1%, which is twice as bad as in developed countries (17.8%) [7]. The 5-year survival rate of prostate cancer patients in Ukraine is 54.1%, and in the United States – 97.5% [8]. There is a significant trend towards an increase in the number of patients who die within a year of diagnosis [6, 9, 10], and this cannot be explained only by untimely diagnosis.

The aim of the study.

To review current publications on the importance of age and concomitant pathology with metabolic disorders in the carcinogenesis of prostate cancer.

Object and research methods.

We searched and analyzed publications with the results of studies of the associations of age, obesity, diabetes mellitus and metabolic syndrome with the characteristics of the course of prostate cancer and the effectiveness of treatment with full-text access to the US National Institutes of Health MedLine database (key words: “prostate cancer” AND “age”, “diabetes mellitus”, “obesity”, “metabolic dyslipidemia”, “metabolic syndrome”) and in Ukrainian professional publications over the past 10 years.

Main part.

Age as a factor in the unfavourable prognosis of PCa.

In recent decades, the results of many studies aimed at finding factors that provoke and support carcinogenesis of the prostate have been published. Their results, summarized in the form of systematic reviews and meta-analyses, are often contradictory and lack the necessary level of evidence due to the complex nature of the interactions of numerous genetic and phenotypic features of a person, the influence of additional exogenous and endogenous factors that are difficult to assess.

From a clinical point of view, PCa risk factors can be divided into those that cannot be modified and those that can be corrected. The first ones include age and genetic predisposition associated with race, ethnicity or family history. Correctable factors include dietary patterns, comorbidities, medications, and other disorders that have a systemic effect on the body [11, 12, 13, 14, 15].

Mostly, PCa is diagnosed in men of older age groups (60 years and older), which is considered evidence of the role of ageing in PCa carcinogenesis. The growing prevalence of PCa, along with increasing life expectancy and the increasing proportion of elderly and senile people, is also evidence of the role of ageing in carcinogenesis. According to forecasts, in 2050, every sixth person in the world will be over 60 years old [16]. In Ukraine, in 2022, 24.8% of people aged 60 and older were already over 60, and 17.7% were over 65 [17].

Ageing is a natural, continuous process caused by disorders of a wide range of physiological processes and anatomical structures that cover all actively functioning tissues of the body and depend on many factors that lead to hypoxia, reduced antioxidant protection, damage to cell structures by waste products, accumulation of fatty acids, etc. [18]. A significant role in the ageing process is

played by metabolic disorders with oxidative damage to cellular structures [19, 20], disorders of lipid metabolism [21, 22] and amino acids involved in vital cellular processes [23]. Cellular metabolic disorders are considered a common feature in the elderly. With increasing age, all these changes progress and acquire clinical significance in the form of various diseases referred to as age-related pathology.

It is hormonal and metabolic disorders that are characteristic of elderly and senile men that are key to the development and progression of PCa. The association of age-related changes in homeostasis is evidenced by the results of long-term follow-up of nearly 111 thousand patients with PCa, according to which the risk of a man dying from PCa within 20 years was 17% if the cancer was diagnosed before the age of 70, and 21% in patients diagnosed with PCa after the age of 70. The average annual mortality rate from PCa was 1.5%:0.9% for men diagnosed with PCa before the age of 70 and 2.1% after the age of 70 [24]. According to S. Abudoubari and coworkers (2023), age, tumour stage, PSA level, and Gleason score were most strongly associated with the survival of patients with PCa [25].

Modifiable risk factors for PCa.

Lifestyle, diet, dyshormonal and metabolic disorders are considered to be modulators of carcinogenesis risk [26, 27, 28]. In a large-scale meta-analysis of 94 prospective observational studies and 64 Mendelian randomization analyses that met strict quality criteria, 45 significant observational and 55 significant causal associations were identified. In particular, factors associated with lifestyle (occupational activity, physical activity, smoking, coffee consumption, number of sexual partners, first sexual intercourse, etc.), dietary patterns (consumption of sweetened beverages, processed meat, dairy products, soy, eggs, etc.), and anthropometric parameters (birth weight, height, weight, etc.) were found to be significantly associated with PCa. Among the clinical variables associated with PCa were a history of acne in adolescence, infertility, prostatitis, benign prostatic hyperplasia (BPH), vasectomy, finasteride use (reduces the risk of overall PCa but increases the risk of high-grade PCa), inverse association with type 2 diabetes mellitus (DM), Parkinson's disease, schizophrenia, and regular aspirin use [29]. Smoking and alcohol abuse are considered risk factors for PCa, as well as other cancers [30].

Many studies have focused on the impact of comorbidities on carcinogenesis, but the results are not unambiguous. An observational population-based survey of nearly 120,000 PCa cases in Sweden found that comorbidities, as assessed by the Charleston Comorbidity Index, do not affect PCa-related mortality regardless of the type of treatment but increase the risk of death from other causes [14]. In an earlier study, men with PCa with comorbidities had an increased rate of all-cause mortality, and the cumulative probability of death from PCa was significantly higher in men with severe comorbidities. However, the authors believe that this is due to the choice of less aggressive but also less effective treatment [12].

Among the comorbidities whose prevalence is increasing in parallel with the growth of cancer incidence, cardiovascular disease (CVD), obesity, and diabetes mellitus attract the most attention. The epidemic prevalence of these “diseases of civilization”, along with the ageing

of the population, is associated with the characteristic features of modern life, primarily with sufficient and even excessive high-calorie food and a predominantly sedentary lifestyle with minimal physical activity and environmental exposure [31, 32]. According to the WHO, in 2022, 43% of adults in the world were overweight (body mass index (BMI) 25.0-29.9 kg/m²), and 16% of adults were obese (BMI over 30 kg/m²) [33]. According to the International Diabetes Federation (IDF), in 2021, 10.5% of the world's adults had diabetes [34]. In Ukraine, 36% of the population is overweight, and 19% are obese [35].

According to a systematic review, 4-8% of cancer cases are associated with obesity, and obesity leads to a 17% increase in cancer mortality, which is associated with changes in fatty acid metabolism, adipokine secretion, immune dysregulation, chronic inflammation, etc. [36]. Steroid and sex hormones are also biosynthesized in adipose tissue. It is known that the total content of sex steroids in adipose tissue is much higher than in plasma, and adipose tissue is a reservoir of testosterone even after castration [37].

The most controversial results relate to the study of the interaction between DM and PCa. In particular, in a large prospective study of more than 600 thousand men, it was found that type 2 diabetes with a duration of 2 years or more reduced the risk of PCa compared to men without diabetes [38]. S.C. Goncalves and coauthors (2013), in a series of 42 observations, found that patients with diabetes had a lower Gleason score than patients without diabetes. The authors believe that hyperglycemic states have a protective effect in patients with PCa [39].

Other studies, on the contrary, indicate a more aggressive course of PCa in patients with DM. Thus, meta-analyses have shown that DM increased the risk of all-cause mortality (by 37%-57%) and, to a lesser extent, mortality from PCa (by 25-30%). The greatest increase in the risk of PCa was observed in patients with 2-8 years of diabetes [40]. In a meta-analysis by J. Lee et al. (2016) with a total of almost 275 thousand patients, DM increased PCa mortality by 29% and all-cause mortality by 37%. Type 2 DM increased the risk of all-cause mortality but not significantly the risk of death from PCa [41]. It was found that among breast cancer, colorectal cancer, and PCa survivors, DM was associated with increased all-cause mortality, cancer mortality, CVD mortality, diabetes mortality, and kidney disease mortality. Mortality was higher in patients with DM and PCa compared to patients without T2D (HR: 1.20, 95% CI=1.03-1.39). F.Nik-Ahd et al. (2019) studied the long-term outcomes of patients with diabetes who underwent radical prostatectomy (RPE) for PCa and found that high glucose haemoglobin (HbA1c) was associated with metastases and castration-resistant PCa. The authors believe that better glycemic control improves the outcome of PCa [42]. S. Kelkar et al. (2021) found no association of DM with cancer mortality, metastatic and castration-resistant PCa among all patients but found a significant association of DM in combination with obesity with cancer mortality and castration-resistant PCa (adjusted hazard ratio = 3.06, 95% CI 1.40-6.69 and 2.14, 95% CI 1.11-4.15, respectively). In patients with DM but without obesity, inverse, although not significant, associations were found [43].

A common feature of obesity, DM, and CVD and the basis of the association between these diseases is "metabolic dyslipidemia", which is characterized by increased levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglycerides (TG) with decreased levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) [44]. Numerous genetic and epigenetic mechanisms control the uptake and transport of exogenous cholesterol, biosynthesis of endogenous cholesterol (de novo), and its utilization and excretion. It is known that adipose tissue plays a central role in energy metabolism and adaptation to the nutritional environment. About 25% of human cholesterol is stored in adipose tissue. In obesity, an imbalance of cholesterol causes inflammation in adipocytes and immune cells of adipose tissue, thus disrupting metabolic homeostasis [45].

Lipid metabolism is of great importance in carcinogenesis. It has been established that HDL-C is responsible for reverse cholesterol transport from peripheral cells to the liver. It has antitumor activity due to its antiproliferative, anti-inflammatory and antioxidant properties and can reduce tumour aggression by removing cholesterol from cancer cells. In addition, intracellular cholesterol acts as a substrate in de novo androgen synthesis [46]. According to a meta-analysis of 37 prospective studies, higher and lower HDL-C levels increased cancer mortality risk [47]. The role of cholesterol in carcinogenesis is ensured by its participation in cell adhesion and signal transduction necessary for cell function, as well as the function of a precursor in the synthesis of sex hormones [48]. Numerous studies have demonstrated the key role of cholesterol, individual lipids, and lipid metabolism in general in the progression of PCa. Lipids are involved in signal transduction through the AR and in regulating the immune system of the tumour microenvironment. PCa cells can affect lipid metabolism in the immune cells of the tumour microenvironment and vice versa; the microenvironment has an impact on tumour metabolism. Determining the patient's lipid profile can be a method of diagnosing and monitoring the progression of PCa [49].

It has been established that cancer cells have higher concentrations of cholesterol and LDL-C compared to normal prostate cells [50]. According to the results of histological studies of biopsy material, all patients with PCa showed a positive reaction to cholesterol and its esters, with a higher concentration observed in aggressive locally advanced and castration-resistant PCa compared with precancerous pathology and latent PCa. The authors believe that an increase in the concentration of cholesterol in tumour cells is a criterion for its aggressiveness and suggest that ultra-high cholesterol concentration may be the main link in the endogenous synthesis of steroid hormones necessary for autonomous tumour growth against the background of castration testosterone levels in the peripheral blood [51].

An in vitro study found that low-density lipoprotein cholesterol induces activation of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), promotes the proliferation of prostate tumour cells, their migration and invasion, and enhances the expression of oncogenes [52]. In addition, the experiment found that an increase in blood cholesterol levels reduces the expression of activating transcription factor 3 (ATF3) and enhances the proliferation of prostate cells. On the contrary, a de-

crease in its concentration increases the level of ATF3 and inhibits the proliferation of prostate cells. It also reduces the density of lymphomononuclear infiltrates in periprostatic adipose tissue around nerves and blood vessels [53]. TGs, as an independent source of fatty acid oxidation, can affect the carcinogenesis of PCa by activating cell proliferation in tumours. Their level correlates with the level of androgens, which contribute to the formation and promotion of PCa [54]. Other mechanisms of cholesterol involvement in carcinogenesis have been proposed. In particular, a decrease in HDL-C and an increase in LDL-C and total cholesterol levels causes an increase in inflammatory mediators, leading to protein dysfunction and redox reactions that increase cell proliferation and angiogenesis and decrease apoptosis [46]. In addition, intracellular cholesterol acts as a substrate in the synthesis of de novo androgens, which may contribute to the progression of PCa. By removing cholesterol from cancer cells, HDL-C can reduce cancer aggressiveness [55].

However, the results of clinical trials are the opposite. For example, a study by P. Zhou et al. (2018) showed that higher HDL-C was associated with a 37% reduction in the risk of death from PCa (HR 0.63; 95% CI 0.47-0.86) and a 35% reduction in the risk of cancer recurrence (HR 0.65; CI 0.48-0.89) [56], and in another study, low HDL-C independently predicted local progression of prostate cancer [46]. In the REDUCE study, high serum total cholesterol and high HDL were associated with an increased risk of high-grade PCa. However, many other studies have found an inverse relationship between HDL and PCa aggressiveness [57]. In a prospective Swedish study, more than 500 biomarkers characterizing glucose and lipid metabolism, the immune system, iron metabolism, and liver and bone metabolism were studied to assess them as possible cancer risk markers. It was found that the risk of PCa increases with increasing TG levels, but only in men with higher glucose levels. PCa risk was also associated with low HDL and apolipoprotein A (ApoA) levels [58]. H. Cui and coauthors (2024) found an association between total cholesterol, C-reactive protein (CRP), tissue linolenic acid, blood α -tocopherol, and serum folate with breast cancer [29]. In contrast, a meta-analysis of prospective studies found no significant association between TG levels and breast cancer [54]. Another meta-analysis of 14 extensive prospective studies found no association between the cholesterol level and its fractions in the blood with the risk of PCa and high-grade PCa [59]. According to the results of a meta-analysis by S. Cheng and coauthors (2019), found no significant association of PCa recurrence after RPE with blood lipid levels (TG, LDL-C, HDL-C) [60]. R. Arthur et al. (2019) found no association between TG and total cholesterol levels and PCa mortality but a nonsignificant positive association between glucose levels and PCa mortality. In addition, glucose and TG levels were positively associated with total, cardiovascular, and other deaths, and hypercholesterolemia was associated with the risk of death from CVD [61].

It should be noted that evidence of a significant association of lipid metabolism with PCa is most often obtained in studies on cancer cell lines (in vitro) or in experiments (in vivo), where it is possible to create clearly regulated standard conditions. At the same time, in clinical trials, the results depend on many subjective

and objective factors, including study design, existing screening practices, individual patient characteristics, etc. C.Bosco and coauthors (2015) believe that the non-specificity of serum markers is due to possible fluctuations due to comorbidities, but greater specificity can be provided by combining several biomarkers or serial studies [58].

Thus, there is much evidence for the role of diseases with a metabolic component in the carcinogenesis of PCa. In this regard, in addition to obesity, DM, and CVD, the role of metabolic syndrome (MS), which is quite often (up to 44%) detected in patients with PCa, is being actively studied [55].

Currently, a set of associated but independent diseases with similar aetiology and mechanisms of development based on insulin resistance (IR) is defined as "metabolic syndrome" (MS) [62]. MS is recognized as a risk factor for aggressive PCa in most studies. S. Lebdaï et al. (2018) reported that MS was an independent risk factor for a positive surgical margin and an ISUP of 4 points or more. Low HDL-C was associated with locally advanced PCa (HR=1.6; 95% CI: 1.1-2.4; P=0.024) [55]. Another study found an increased risk of high-grade PCa (OR 1.75, 95% CI 1.26-2.41). The incidence of PCa with a Gleason score of 8-10 was 35.9% in patients with MS and 23.9% in patients without MS ($p<0.001$) [63]. MS in patients with low-risk PCa after RPE was associated with positive surgical margins, increased PCa grade, overall mortality, postoperative complications, and biochemical recurrence [64]. In a meta-analysis by Y.Z. Xiang et al.(2013) found that MS was associated with a 36% increase in the odds ratio with a Gleason score ≥ 7 (OR: 1.36; 95% CI: 0.90-2.06), a 37% increased risk of advanced clinical stage ($\geq T3$) (OR: 1.37; 95% CI: 1.12-1.68) and a higher risk of death from prostate cancer (OR: 1.12; 95% CI: 1.02-1.23) [65]. Chinese researchers found that patients with metastatic PCa and MS had significantly higher T scores, Gleason scores, baseline PSA levels, shorter time to tumour progression, and shorter survival rates. These effects increased with the number of MS components [66]. In a recent study by A.V. Tymoshenko (2023), it was found that the presence of MS in patients with PCa with high and intermediate risk of progression causes a more aggressive course of the disease with the development of bone metastases and a worse survival prognosis [10].

However, some researchers have obtained different results. Thus, K.P. Jeon and coauthors (2012) found no association of MS with PCa risk [67], while L. Guerrios-Rivera and colleagues (2023) found an association of MS with high-grade PCa (OR=1.73, 95% CI 1.21-2.48, $p=0.003$) with no association with PCa in general and low-grade PCa [68]. According to a meta-analysis by K.Esposito and coauthors (2013), individual components of MS (AH and waist circumference >102 cm) were associated with a significantly higher risk of PCa, but conversely, the presence of more than three components of MS was associated with reduced risk [69], which is consistent with the study by A.Blanc-Lapierre et al. (2015), according to which a history of MS (3 or more components) was associated with a reduced risk of PCa [70]. The negative association was especially pronounced at the age of less than 40 years at the onset of MS and did not change depending on the aggressiveness of the cancer. According to the results of the REDUCE study, obesi-

ty was associated with a lower risk of low-grade PCa but with an increased risk of high-grade PCa [71]. Another study found no significant association of PCa development in men with genetically determined increases in BMI and height but found an increase in mortality from low-grade PCa in these cases [62]. K.P. Jeon and coauthors (2012) also found no association between MS and BMI and the risk of PCa [67]. On the contrary, B. Bhindi et al. (2015) reported that individual components of MS were not associated with PCa, but an increase in its components was associated with an increase in PCa aggressiveness: for PCa (OR 1.54, 95% CI 1.17-2.04; $p=0.002$), for castration-resistant PCa (OR 1.56, 95% CI 1.17-2.08; $p=0.002$), and PCa with a Gleason score of 7-10 (OR 1.56, 95% CI 1.16-2.10; $p=0.003$) [72].

J. Feunteun et al. (2022) found that in men aged 20-39 years, the components of MS were not associated with PCa; in the group of patients aged 40-64 years, MS, waist circumference, HDL-C, and hypertension were associated with an increase in the prevalence of PCa; in patients aged 65 years and older, MS and all its individual components (waist circumference, HDL-C, triglycerides, and hypertension) were significant risk factors for PCa, especially in obesity (BMI over 30 kg/m²). The authors believe that in middle-aged and elderly men, prevention of MS is crucial for reducing the risk of PCa [35]. In a study by B.A. Dickerman et al. (2018), middle-aged hy-

pertension and T2DM were associated with aggressive PCa, regardless of BMI. BMI and TG concentration did not affect the risk of PCa. The sum of MS 3-4 components increased the risk of lethal PCa [73].

Conclusions.

Despite the ambiguous results of studies on the association between comorbidities with metabolic disorders and PCa, most researchers believe that they contribute to the development, progression and aggressive course of PCa. The very high prevalence of clinically insignificant forms of PCa, especially among elderly patients, with ambiguous treatment approaches (from active surveillance to radical treatment) and the potential presence of dormant micrometastases, even in latent PCa, indicate the need to improve treatment tactics. Preventing the development of lethal PCa is more important than reducing the overall morbidity. However, modern methods of PCa treatment are aimed mainly at the proliferative activity of cells, which is absent in cells of dormant metastases, making them resistant to standard methods of anticancer therapy, which gives grounds for the justification of additional methods of treatment or correction of treatment tactics in patients with this pathology.

Prospects for further research.

A promising area is the active detection and timely correction of metabolic disorders in patients with PCa.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-63-74

УДК 616.65-006.6:[616-008.9+616-053]-092

Налбандян Т. А., Антонян І. М.

ЗНАЧЕННЯ ВІКУ ТА СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ З ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ В КАНЦЕРОГЕНЕЗІ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Харківський національний медичний університет (м. Харків, Україна)

taron.nalbandian@gmail.com

В Україні, як і у всьому світі, рак передміхурової залози займає перше місце в структурі онкологічних захворювань та провідні місця в структурі смертності літніх чоловіків з максимальними значеннями захворюваності у віковій групі 75-79 років, а смертності – у 80-84 роки. Результати досліджень, систематичних оглядів та мета-аналізів свідчать про наявність багатьох факторів канцерогенезу раку передміхурової залози які не можна модифікувати (вік та генетичну схильність, яка пов'язана з расовою або етнічною приналежністю або з сімейним анамнезом та ін.), та факторів, що піддаються корекції (особливості харчування, супутня патологія, прийом ліків та інші розлади, які мають системний вплив на організм). Вік пацієнта асоціюється зі старінням, яке асоціюється з різноманітними порушеннями метаболізму та призводить до розвитку супутньої патології, серед яких найбільшу увагу привертають серцево-судинні захворювання, ожиріння, цукровий діабет та метаболічний синдром. Метаболічна дисліпідемія, притаманна для цих захворювань, може сприяти канцерогенезу та є потенційною мішенню терапевтичного впливу у пацієнтів з раком передміхурової залози. Попередити розвиток летального РПЗ є більш важливим напрямком лікувальної тактики, ніж зниження загальної захворюваності. Але сучасні методи лікування РПЗ спрямовані, головним чином, на проліферативну активність клітин, яка відсутня в клітинах сплячих метастазів, що робить їх резистентними до стандартних методів протипухлинної терапії, що дає підстави для обґрунтування додаткових методів лікування, або корекції лікувальної тактики у хворих з цією патологією. Перспективним напрямком є активне виявлення та своєчасна корекція метаболічних порушень у пацієнтів з РПЗ.

Ключові слова: рак передміхурової залози, вік, цукровий діабет, ожиріння, метаболічна дисліпідемія, метаболічний синдром.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дослідження виконувалося згідно плану НДР кафедри урології та дитячої урології ХНМУ «Діагностика та лікування урологічних захворювань у дорослих та дітей» (№ державної реєстрації 0122U600028).

Вступ.

Протягом останніх десятиліть в багатьох регіонах світу рак передміхурової залози (РПЗ) займає перше місце в структурі онкологічних захворювань та провідні місця в структурі смертності літніх чоловіків [1, 2]. У 2022 році у світі було зареєстровано майже 1,5 млн.

нових випадків та майже 400 тис. чоловіків померли від цього захворювання [3], а за прогнозами до 2030 ці показники підвищаться до 1,7 млн. та 500 тис. відповідно [4].

В Україні РПЗ займає перші місця за захворюваністю та смертністю у чоловіків віком від 75 років з максимальними значеннями захворюваності у віковій групі 75-79 років, а смертності – у 80-84 роки [5]. В останні роки спостерігається збільшення захворюваності та смертності від РПЗ [6]. У 2020 р. співвідношення між захворюваністю та смертністю в Україні становило 37,1%, що вдвічі гірше, ніж у розвинених країнах (17,8%) [7]. Показник 5-річної виживаності хворих на рак передміхурової залози в Україні становить 54,1%, а в США – 97,5% [8]. Спостерігається значна тенденція до збільшення кількості хворих, які померли протягом року з моменту встановлення діагнозу [6, 9, 10] і це не можна пояснити тільки несвоєчасною діагностикою.

Мета дослідження.

Огляд актуальний публікацій, присвячених значенню віку та супутньої патології з метаболічними порушеннями в канцерогенезі раку передміхурової залози.

Об'єкт і методи дослідження.

Здійснено пошук та аналіз публікацій з результатами досліджень асоціацій віку, ожиріння, цукрового діабету та метаболічного синдрому з особливостями перебігу РПЗ та ефективності лікування з повнотекстовим доступом по базі даних Національного інституту охорони здоров'я США MedLine (за ключовими словами: «prostate cancer» AND «age», «diabetes mellitus», «obesity», «metabolic dyslipidemia», «metabolic syndrome») та в українських фахових виданнях за останні 10 років.

Основна частина.

Вік, як фактор негативного прогнозу РПЗ.

В останні десятиріччя опубліковано результати багатьох досліджень, що спрямовані на пошук факторів, провокуючих та підтримуючих канцерогенез РПЗ. Їх результати, узагальнені у вигляді систематичних оглядів та мета-аналізів, часто протилежні і не мають необхідного рівня доказовості, що обумовлено складним характером взаємодій чисельних генетичних та фенотипічних особливостей людини, впливом додаткових екзогенних та ендогенних факторів, які важко оцінити.

З клінічної точки зору фактори ризику РПЗ можна розподілити на ті, які не можна модифікувати, та ті, що піддаються корекції. До перших відносять вік та генетичну схильність, яка пов'язана з расовою або етнічною приналежністю або з сімейним анамнезом. Фактори, які піддаються корекції, включають особливості харчування, супутню патологію, прийом ліків та інші розлади, які мають системний вплив на організм [11, 12, 13, 14, 15].

Головним чином, РПЗ діагностується у чоловіків старших вікових груп (від 60 років та більше), що вважається доказом ролі старіння у канцерогенезі РПЗ. Свідченням ролі старіння у канцерогенезі також є зростання поширеності РПЗ поряд зі зростанням тривалості життя та збільшення питомої ваги людей похилого та старечого віку. За прогнозами у 2050 році кожна шоста людина світу буде старше 60 років [16]. В Україні у 2022 році людей віком від 60 р. та старше вже було 24,8%, а від 65 р. – 17,7% [17].

Старіння це закономірний безперервний процес, зумовлений порушеннями широкого спектру фізіо-

логічних процесів та анатомічних структур, які охоплюють всі активно функціонуючі тканини організму та залежать від багатьох чинників, які призводять до гіпоксії, зниження антиоксидантного захисту, ушкодження структур клітини продуктами життєдіяльності, накопичення жирних кислот та ін. [18]. Значну роль в процесах старіння віддають метаболічним порушенням з окисним ушкодженням клітинних структур [19, 20], порушеннями обміну ліпідів [21, 22] та амінокислот, які беруть участь в процесах життєдіяльності клітини [23]. Наявність порушень клітинного метаболізму вважають загальною ознакою у людей похилого віку. Зі збільшенням віку всі ці зміни прогресують та набувають клінічної значимості у вигляді різноманітних захворювань, які відносять до вікової патології.

Саме гормональні та метаболічні порушення, які характерні для чоловіків похилого та старечого віку, є ключовими і у розвитку та прогресуванні РПЗ. Свідченням асоціації вікових змін гомеостазу є результати тривалого спостереження майже 111 тис. пацієнтів з РПЗ, згідно яких ризик смерті чоловіка від РПЗ протягом 20 років становив 17%, якщо рак був діагностований до 70 років, і 21% у пацієнтів, яким РПЗ діагностований після 70 років. Середньорічна смертність від РПЗ становила 1,5%: 0,9% для чоловіків, у яких РПЗ діагностований до 70 років, і 2,1% – після 70 років [24]. За даними S. Abudoubari та співавт. (2023), вік, поряд зі стадією пухлини, рівнем ПСА та оцінкою Глісона, був найбільш сильно пов'язаний з виживаністю пацієнтів з РПЗ [25].

Модифікуємі фактори ризику РПЗ.

До модюляторів ризику канцерогенезу відносять спосіб життя, особливості харчування, дисгормональні та метаболічні розлади [26, 27, 28]. У широкомасштабному мета-аналізі 94 проспективних обсерваційних досліджень та 64 аналізів менделівської рандомізації, які відповідали суворим критеріям якості, виявлено 45 значущих асоціацій спостереження та 55 значущих причино-наслідкових асоціацій. Зокрема, до значимо асоційованих з РПЗ віднесено фактори, пов'язані зі способом життя (професійна фізична активність, паління, вживання кави, кількість статевих партнерів, перший статевий акт та ін.), з особливостями харчування (вживання підсолоджених напоїв, обробленого м'яса, молочних продуктів, сої, яєць та ін.), антропометричні показники (вага при народженні, зріст, вага та ін.). З клінічних змінних з РПЗ були асоційовані наявність в анамнезі акне в підлітковому віці, безпліддя, простатит, доброякісна гіперплазія ПЗ (ДГПЗ), вазектомія, прийом фінастериду (знижує ризик загального РПЗ, але збільшує ризик РПЗ високого ступеня злоякісності), обернений зв'язок – з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, хворобою Паркінсона, шизофренією, регулярним прийомом аспірину [29]. Факторами ризику РПЗ, як і інших онкозахворювань, вважають паління та зловживання алкоголем [30].

Багато досліджень присвячено впливу на канцерогенез супутньої патології, але їх результати не однозначні. За результатами обсерваційного популяційного дослідження майже 120 тис. випадків РПЗ у Швеції, встановлено, що супутня патологія, яку оцінювали за індексом коморбідності Чарльстона, не впливає на смертність, пов'язану з РПЗ, незалежно від типу лікування, але збільшує ризик смерті від інших причин [14]. У більш ранньому дослідженні, у чоловіків з РПЗ із супутньою патологією був збільшений рівень смерт-

ності від усіх причин, а кумулятивна ймовірність смерті від РПЗ була значно вищою у чоловіків із тяжкою супутньою патологією. Але автори вважають, що це обумовлено вибором менш агресивного, але й менш ефективного лікування [12].

Серед супутніх захворювань, поширеність яких зростає паралельно зі зростанням онкозахворюваності, найбільшу увагу привертають серцево-судинні захворювання (ССЗ), ожиріння та ЦД. Епідемічну поширеність цих «хвороб цивілізації», поряд зі старінням населення, пов'язують з характерними особливостями сучасного життя, насамперед, з достатньою та навіть надлишковою висококалорійною їжею та переважно сидячим способом життя з мінімальним фізичним навантаженням, впливом навколишнього середовища [31, 32]. За даними ВООЗ у 2022 році у світі надмірну вагу (індекс маси тіла (ІМТ) 25,0-29,9 кг/м²), мали 43% дорослих, а ожиріння (ІМТ більш 30 кг/м²) – 16% дорослих [33]. За даними Міжнародної асоціації діабету (International Diabetes Federation – IDF), у 2021 році на ЦД страждали 10,5% дорослого населення світу [34]. В Україні надлишкову вагу мають 36% населення, 19% страждають на ожиріння [35].

За результатами систематичного огляду, 4-8% випадків раку пов'язані з ожирінням, а наявність ожиріння призводить до збільшення смертності від раку на 17%, що пов'язують зі зміною метаболізму жирних кислот, секрецією адипокінів, імунною дисрегуляцією, хронічними запаленнями та ін. [36]. У жировій тканині також відбувається біосинтез стероїдних та статевих гормонів. Відомо, що загальний вміст статевих стероїдів у жировій тканині значно більше, ніж у плазмі, а жирова тканина є резервуаром тестостерону навіть після кастрації [37].

Найбільш суперечливі результати стосуються вивчення взаємодії ЦД та РПЗ. Зокрема, у великому проспективному дослідженні з участю більш 600 тис. чоловіків встановлено, що ЦД 2 типу з тривалістю від 2 років зменшував ризик РПЗ, у порівнянні з чоловіками, які не мали ЦД [38]. S.C. Goncalves та співавт. (2013) у серії з 42 спостережень встановили, що у пацієнтів з ЦД була менша оцінка Глісона у порівнянні з пацієнтами без ЦД. Автори вважають, що гіперглікемічні стани володіють захисною дією у пацієнтів з РПЗ [39].

Інші дослідження, навпаки, свідчать про більш агресивний перебіг РПЗ у пацієнтів з ЦД. Так, за результатами мета-аналізу встановлено, що ЦД збільшував ризик смерті від усіх причин (на 37%-57%) та в меншому ступені смертності від РПЗ (на 25-30%). Найбільше збільшення ризику РПЗ спостерігалось у пацієнтів з тривалістю ЦД 2-8 років [40]. В мета-аналізі J. Lee та співавт. (2016) із загальною кількістю майже 275 тис. пацієнтів ЦД збільшував смертність від РПЗ на 29%, а смертність від усіх причин на 37%. ЦД 2 типу збільшував ризик смерті від усіх причин, але не значимо смерті від РПЗ [41]. Встановлено, що серед пацієнтів, які пережили рак молочної залози, колоректальний рак та РПЗ, ЦД асоціювався зі збільшенням смертності від усіх причин, смертності від раку, смертності від ССЗ, смертності від діабету та смертності від захворювань нирок. Смертність була вищою у хворих з ЦД та РПЗ у порівнянні з пацієнтами без ЦД (HR: 1,20, 95% ДІ=1,03-1,39). F. Nik-Ahd та співавт. (2019) вивчили довгострокові результати пацієнтів з ЦД, які перенесли радикальну простатектомію (РПЕ) з приводу РПЗ, та

встановили, що висока концентрація гліколізованого гемоглобіну (HbA1c) асоціювалась з метастазами та з кастрат-резистентним РПЗ. Автори вважають, що кращий контроль рівня глікемії покращує результати РПЕ [42]. S. Kelkar та співавт. (2021) не виявили асоціації ЦД зі смертністю від раку, метастатичним та кастрат-резистентним РПЗ серед усіх пацієнтів, але встановили суттєвий зв'язок ЦД у сполученні з ожирінням зі смертністю від раку та з кастрат-резистентним РПЗ (скоригований коефіцієнт ризику = 3,06, 95% ДІ 1,40-6,69 та 2,14, 95% ДІ 1,11-4,15, відповідно). У пацієнтів з ЦД, але без ожиріння були виявлені зворотні, хоча і не достовірні, асоціації [43].

Загальною рисою ожиріння, ЦД та ССЗ та основою асоціації між цими захворюваннями вважається «метаболічна дисліпідемія», яка характеризується підвищенням рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) та тригліцеридів (ТГ) зі зниженням рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) [44]. Поглинання та транспортування екзогенного ХС, біосинтез ендогенного ХС (*de novo*), його утилізація та виведення контролюються чисельними генетичними та епігенетичними механізмами. Відомо, що жирова тканина відіграє центральну роль в енергетичному обміні та адаптації до харчового середовища. В жировій тканині зберігається близько 25% холестерину людини. При ожирінні дисбаланс ХС викликає запалення в адипоцитах і імунних клітинах жирової тканини, таким чином порушуючи метаболічний гомеостаз [45].

Велике значення метаболізм ліпідів має у процесах канцерогенезу. Встановлено, що ХС-ЛПВЩ відповідають за зворотне транспортування холестерину з периферичних клітин у печінку та має протипухлинну активність завдяки антипроліферативним, протизапальним та антиоксидантним властивостям і може зменшити агресію пухлини шляхом видалення холестерину з ракових клітин. Крім цього, внутрішньоклітинний ХС діє як субстрат у синтезі андрогенів *de novo* [46]. За даними мета-аналізу 37 проспективних досліджень як вищі, так і нижчі рівні ХС-ЛПВЩ призводили до підвищеного ризику смертності від раку [47]. Роль ХС в канцерогенезі забезпечується його участю у клітинній адгезії та передачі сигналів, необхідних для функціонування клітин, а також функцією попередника у синтезі статевих гормонів [48]. Результати чисельних досліджень свідчать про ключову роль ХС, окремих ліпідів та ліпідного обміну в цілому у прогресуванні РПЗ. Ліпіди беруть участь в передачі сигналів через АР та в регуляції імунної системи мікрооточення пухлини. Клітини РПЗ можуть впливати на ліпідний обмін в імунних клітинах мікрооточення пухлини і навпаки, мікрооточення має вплив на метаболізм пухлини. Визначення ліпідного профілю пацієнта може бути методом діагностики та моніторингу прогресування РПЗ [49].

Встановлено, що ракові клітини мають більш високі концентрації ХС та ХС-ЛПНЩ у порівнянні з нормальними клітинами ПЗ [50]. За результатами гістологічних досліджень біопсійного матеріалу у всіх пацієнтів з РПЗ виявлено позитивну реакцію на холестерин та його ефіри, причому більш висока концентрація спостерігалась при агресивному місцево поширеному та кастрат-резистентному РПЗ у порівнянні з передпухлинною патологією та латентним РПЗ. Автори вважають, що збільшення концентрації холестерину в

клітинах пухлини є критерієм її агресивності та припускають, що надвисока концентрація холестерину може бути головною ланкою в ендogenous синтезі стероїдних гормонів, необхідних для автономного пухлинного росту на тлі кастраційного рівня тестостерону в периферичній крові [51].

У дослідженні *in vitro* встановлено, що холестерин ліпопротеїдів низької щільності індукуює активацію перетворювача сигналу й активатора транскрипції 3 (STAT3), сприяє проліферації пухлинних клітин ПЗ, їх міграції та інвазії, посилює експресію онкогенів [52]. Крім цього, в експерименті встановлено, що збільшення рівня ХС в крові зменшує експресію активуючого фактору транскрипції 3 (АФТ3) і посилює проліферацію клітин ПЗ, а зменшення його концентрації, навпаки, збільшує рівень АТФ3 та гальмує проліферацію клітин ПЗ, а також призводить до зменшення щільності лімфоцитів мононуклеарних інфільтратів в перипростатичній жировій тканині навколо нервів та судин [53]. ТГ, як самостійне джерело окислення жирних кислот, можуть впливати на канцерогенез РПЗ шляхом активації клітинної проліферації в пухлинах. Їх рівень корелює з рівнем андрогенів, які сприяють формуванню та просуванню РПЗ [54]. Запропоновані і інші механізми участі ХС в канцерогенезі. Зокрема, зниження рівня ХС-ЛПВЩ та підвищення рівня ХС-ЛПНЩ і загального ХС викликає збільшення рівня медіаторів запалення, призводячи до дисфункції білків і окислювально-відновних реакцій, які збільшують проліферацію клітин і ангіогенез, та зменшують апоптоз [46]. Крім цього, внутрішньоклітинний холестерин діє як субстрат у синтезі андрогенів *de novo*, завдяки чому може сприяти прогресуванню РПЗ. ХС-ЛПВЩ за рахунок видалення холестерину з ракових клітин може зменшити агресивність раку [55].

Але результати клінічних досліджень протилежні. Так, у дослідженні P. Zhou та співавт. (2018) показано, що вищий рівень ХС-ЛПВЩ асоціюється зі зменшенням ризику смерті від РПЗ на 37% (HR 0,63; 95% ДІ 0,47-0,86) та ризику рецидиву раку на 35% (HR 0,65; ДІ 0,48-0,89) [56], в іншому дослідженні низький рівень ЛПВЩ незалежно передбачував місцеве прогресування раку простати [46]. У дослідженні REDUCE високий рівень загального ХС в сироватці крові та високий рівень ЛПВЩ були пов'язані з підвищеним ризиком РПЗ високого ступеня, хоча в багатьох інших дослідженнях виявлено зворотній зв'язок між рівнем ЛПВЩ та агресивністю РПЗ [57]. У проспективному Шведському дослідженні вивчено понад 500 біомаркерів, що характеризують метаболізм глюкози та ліпідів, імунну систему, метаболізм заліза, печінки та кісток з метою їх оцінки, як можливих маркерів ризику онкозахворювань. Встановлено, що ризик РПЗ зростає при збільшенні рівня ТГ, але лише у чоловіків з вищим рівнем глюкози. Ризик РПЗ також асоціювався з низьким рівнем ЛПВЩ і аполіпопротеїну А (АроА) [58]. Н. Cui та співавт. (2024) виявили асоціацію з РПЗ рівня загального ХС, С-реактивного білку (СРБ), рівня ліноленової кислоти в тканинах, рівня α -токоферолу в крові та сироваткового фолату [29]. Навпаки, результати мета-аналізу проспективних досліджень не виявили значного зв'язку рівня ТГ з РПЗ та раком молочної залози [54]. У іншому мета-аналізі 14 великих проспективних досліджень не виявлено асоціації між рівнем ХС та його фракцій в крові з ризиком РПЗ та з ризиком РПЗ висо-

кого ступеня злоякісності [59]. За результатами мета-аналізу S. Cheng та співавт. (2019) не виявлено суттєвого зв'язку рецидивів РПЗ після РПЕ з рівнем ліпідів крові (ТГ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ) [60]. Дослідження R. Arthur та співавт. (2019) не виявило зв'язку між рівнем ТГ та загального ХС зі смертністю від РПЗ, але спостерігався незначний позитивний зв'язок між рівнем глюкози та смертністю від РПЗ. Крім цього, рівень глюкози та ТГ мали позитивний зв'язок із загальними, серцево-судинними та іншими смертями, гіперхолестеринемія – з ризиком смерті від ССЗ [61].

Слід зазначити, що докази значної асоціації показників ліпідного обміну з РПЗ найчастіше отримані у дослідженнях на клітинних лініях раку (*in vitro*) або в експериментах (*in vivo*), в яких можливо створити чітко регламентовані стандартні умови, у той час, як у клінічних дослідженнях результати залежать від багатьох суб'єктивних та об'єктивних факторів, зокрема, від дизайну дослідження, існуючої практики скринінгових досліджень, індивідуальних особливостей пацієнтів та ін. С. Bosco та співавт. (2015) вважають, що неспецифічність сироваткових маркерів обумовлена можливими коливаннями внаслідок коморбідної патології, але більшу специфічність можна забезпечити комбінацією кількох біомаркерів або серійними дослідженнями [58].

Таким чином, існує багато доказів ролі захворювань з метаболічним компонентом в канцерогенезі РПЗ. В цьому аспекті, крім ожиріння, ЦД та ССЗ активно вивчається роль метаболічного синдрому (МС), який досить часто (до 44%) виявляється у пацієнтів з РПЗ [55].

На цей час сукупність асоційованих, але незалежних захворювань зі схожими етіологією та механізмами розвитку, основою яких є інсулінорезистентність (ІР), визначають як «метаболічний синдром» (МС) [62]. У більшості досліджень МС визнається фактором ризику агресивного перебігу РПЗ. S. Lebda та співавт. (2018) повідомили, що МС був незалежним фактором ризику позитивного хірургічного краю та ISUP від 4 балів. Низький рівень ХС-ЛПВЩ асоціювався з місцево-поширеним РПЗ (BP=1,6; 95% ДІ: 1,1-2,4; P=0,024) [55]. В іншому дослідженні виявлено збільшений ризик РПЗ високого ступеня злоякісності (OR 1,75 95% ДІ 1,26-2,41). Частота РПЗ з оцінкою 8-10 балів Глісона складала 35,9% у пацієнтів з МС та 23,9% у пацієнтів без МС (p<0,001) [63]. МС у пацієнтів з РПЗ низького ризику після РПЕ асоціювався з позитивними хірургічними краями, зі збільшенням ступеня РПЗ, рівня загальної смертності, частоти післяопераційних ускладнень та з біохімічним рецидивом [64]. У мета-аналізі Y.Z. Xiang та співавт. (2013) виявили, що МС був пов'язаний зі збільшенням на 36% співвідношення шансів зі шкалою Глісона ≥ 7 (OR: 1,36; 95% ДІ: 0,90-2,06), на 37% з підвищеним ризиком прогресуючої клінічної стадії ($\geq T3$) (OR: 1,37; 95% ДІ: 1,12-1,68) та з вищим ризиком смерті від раку простати (OR: 1,12; 95% ДІ: 1,02-1,23) [65]. Китайськими дослідниками встановлено, що пацієнти з метастатичним РПЗ та з МС мали достовірну більшу оцінку Т, більший бал Глісона, більш високий початковий рівень ПСА, менший час до прогресування пухлини, меншу виживаність. Ці ефекти зростали при збільшенні кількості компонентів МС [66]. У нещодавньому дослідженні А.В.Тимошенко (2023) встановлено, що наявність МС у хворих з РПЗ з високим

та середнім ризиком прогресування зумовлює більш агресивний перебіг захворювання з розвитком кісткових метастазів та гірший прогноз виживаності [10].

Але окремі дослідники отримали інші результати. Так, К.Р. Jeon та співавт. (2012) асоціації МС з ризиком РПЗ не виявили [67], у той час як L. Guerrios-Rivera та співавт. (2023) встановили асоціацію МС з РПЗ високого ступеня (OR=1,73, 95% ДІ 1,21-2,48, $p=0,003$) при відсутності зв'язку з РПЗ в цілому та з РПЗ низького ступеня [68]. За даними мета-аналізу К. Esposito та співавт. (2013) окремі компоненти МС (АГ та окружність талії >102 см) асоціювались зі значно більшим ризиком РПЗ, але, навпаки, наявність більш 3 компонентів МС асоціювалась зі зниженим ризиком [69], що погоджується з дослідженням А. Blanc-Lapierre та співавт. (2015), згідно якого МС в анамнезі (від 3 компонентів) був пов'язаний зі зниженим ризиком РПЗ [70]. Негативний зв'язок був особливо вираженим у віці менш 40 років на початку МС і не змінювався залежно від агресивності раку. За результатами дослідження REDUCE ожиріння асоціювалося з меншим ризиком РПЗ низького ступеня, але зі збільшенням ризику розвитку РПЗ високого ступеня [71]. В іншому дослідженні не знайдено істотного зв'язку розвитку РПЗ у чоловіків з генетично обумовленим збільшенням ІМТ та зросту, але виявлено збільшення смертності від РПЗ низького ступеня в цих випадках [62]. К.Р. Jeon та співавт. (2012) також не виявили зв'язку МС та ІМТ з ризиком РПЗ [67]. Навпаки, В. Bhindi та співавт. (2015) повідомили, що окремі компоненти МС не мали зв'язку з РПЗ, але збільшення його компонентів було асоційовано зі збільшенням агресивності РПЗ: для РПЗ (OR 1,54 95% ДІ 1,17-2,04; $p=0,002$), для кастрат-резистентного (OR 1,56; 95% ДІ 1,17-2,08; $p=0,002$) та для РПЗ з оцінкою Глісона 7-10 балів (OR 1,56; 95% ДІ 1,16-2,10; $p=0,003$) [72].

Ж. Feunteun та співавт. (2022) встановили, що у чоловіків віком 20-39 років компоненти МС не були пов'язані з РПЗ; в групі пацієнтів віком 40-64 років МС,

окружність талії, рівень ХС-ЛПВЩ та АГ асоціювались зі збільшенням поширеності РПЗ; у віці від 65 років та більше МС та всі його окремі компоненти (окружність талії, рівень ХС-ЛПВЩ, рівень тригліцеридів та АГ) були значущими факторами ризику РПЗ, особливо при ожирінні (ІМТ більш 30 кг/м²). Автори вважають, що у чоловіків середнього та старечого віку профілактика МС є вирішальною для зменшення ризику РПЗ [35]. У дослідженні В.А. Dickerman та співавт. (2018) з агресивним РПЗ були асоційовані АГ середнього віку та ЦД 2 незалежно від ІМТ. ІМТ та концентрація ТГ не впливали на ризик РПЗ. Сума компонентів МС 3-4 збільшувала ризик летального РПЗ [73].

Висновки.

Незважаючи на не однозначні результати досліджень асоціації між супутньої патології з метаболічними порушеннями та РПЗ, більшість дослідників вважають, що вона сприяють розвитку, прогресуванню та агресивному перебігу РПЗ. Дуже висока поширеність клінічно незначимих форм РПЗ, особливо серед пацієнтів літнього віку, з неоднозначними підходами до лікування (від активного спостереження до радикального лікування), потенційна наявність сплячих мікрометастазів навіть при латентних формах РПЗ свідчать про необхідність удосконалення тактики лікування. Попередити розвиток *летального* РПЗ є більш важливим напрямком лікувальної тактики, ніж зниження загальної захворюваності. Але сучасні методи лікування РПЗ спрямовані, головним чином, на проліферативну активність клітин, яка відсутня в клітинах сплячих метастазів, що робить їх резистентними до стандартних методів протипухлинної терапії, що дає підстави для обґрунтування додаткових методів лікування, або корекції лікувальної тактики у хворих з цією патологією.

Перспективи подальших досліджень.

Перспективним напрямком є активне виявлення та своєчасна корекція метаболічних порушень у пацієнтів з РПЗ.

References / Література

- Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 Update on prostate cancer epidemiology and risk factors - a systematic review. Eur Urol. 2023;84(2):191-206. DOI: [10.1016/j.eururo.2023.04.021](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.04.021).
- Siegel RL, Miller KD, Wagie NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17-48. DOI: [10.3322/caac.21763](https://doi.org/10.3322/caac.21763).
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).
- Taitt HE. Global trends and prostate cancer: a review of incidence, detection, and mortality as influenced by race, ethnicity, and geographic location. Am. J. Men's Health. 2018;12:1807-1823. DOI: [10.1177/1557988318798279](https://doi.org/10.1177/1557988318798279).
- Fedorenko ZP, Zuba VO, Horokh YeL, Hulak LO, Ryzhov Alu. Rak v Ukraini, 2021-2022. Zakhvoriuvanist', smertnist', pokaznyky diial'nosti onkologichnoi sluzhby. Biuleten' Natsional'noho kantser-reiestru Ukrainy № 24. Kyiv: Natsionalnyi kantserreiestr Ukrainy; 2023. 145 s. Dostupno: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24. [in Ukrainian].
- Saidakova NO, Shulyak OV, Startseva LM, Kononova GE. Analysis of the state of urological care in Ukraine (2019-2020). Urologia. 2021;25(4):295-299. DOI: [10.26641/2307-5279.25.4.2021.253391](https://doi.org/10.26641/2307-5279.25.4.2021.253391).
- Kukuruza H, Kukhar M, Lesyk M, Liubchenko O. Analiz vplyvu na VVP ta derzhavni finansy zakhvoriuvanosti na rak peredmikhurovoi zalozy ta yakosti yoho likuvannia v Ukraini. Ukr. med. chasopys. 2023;5(157):1-7 DOI: [10.32471/umj.1680-3051.157.248119](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.157.248119). [in Ukrainian].
- Ziuzin VO, Savel'iev AO, Tuzova OV, Frolov YuA, Muntian LiA. Analiz zakhvoriuvanosti na rak peredmikhurovoi zalozy ta stan orhanizatsii onkologichnoi dopomohy khvorym v Ukraini. Ukrain's'kyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu. 2022;7(4(38)):83-88. [in Ukrainian].
- Fedorenko ZP, Horokh YeL, Hulak LO, Kutsenko LB, Sumkina OV, Ryzhov Alu. Rak v Ukraini, 2020-2021. Zakhvoriuvanist', smertnist', pokaznyky diial'nosti onkologichnoi sluzhby. Biuleten' Natsional'noho kantser-reiestru Ukrainy № 23. Kyiv: Natsionalnyi kantserreiestr Ukrainy; 2022. 129 s. Dostupno: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23. [in Ukrainian].
- Tymoshenko AV. Osoblyvosti vplyvu metaboličnogo syndromu na ahresyvnist' perebihu raku peredmikhurovoi zalozy. Klinichna onkologhiia. 2023;13(2):123-126. [in Ukrainian].
- Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology, staging and management of prostate cancer. Med Sci (Basel). 2020;8(3):28. DOI: [10.3390/medsci8030028](https://doi.org/10.3390/medsci8030028).
- Berglund A, Garmo H, Tishelman C, Holmberg L, Stattin P, Lambe M. Comorbidity, treatment and mortality: a population based cohort study of prostate cancer in PCBaSe Sweden. J Urol. 2011;185(3):833-9. DOI: [10.1016/j.juro.2010.10.061](https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.10.061).
- Campi R, Brookman-May SD, Subiela Henríquez JD, Akdoğan B, Brausi M, Klatte T, et al. Impact of metabolic diseases, drugs, and dietary factors on prostate cancer risk, recurrence, and survival: a systematic review by the European association of urology section of oncological urology. Eur Urol Focus. 2019; 5(6):1029-1057. DOI: [10.1016/j.euf.2018.04.001](https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.04.001).
- Rajan P, Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, Carlsson S, Egevad L, et al. Effect of Comorbidity on Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Observational Study. J Clin Oncol. 2017;35(31):3566-3574. DOI: [10.1200/JCO.2016.70.7794](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7794).

15. Varaprasad GL, Gupta VK, Prasad K, Kim E, Tej MB, Mohanty P, et al. Recent advances and future perspectives in the therapeutics of prostate cancer. *Exp Hematol Oncol*. 2023;12(1):80. DOI: [10.1186/s40164-023-00444-9](https://doi.org/10.1186/s40164-023-00444-9).
16. WHO. Ageing and health. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
17. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Statystychnyi zbirnyk Rozpodil postiinoho naselennia Ukrainy za stattiu ta vikom na 1 sichnia 2022 roku. Kyiv: Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy; 2022. 20 s. [in Ukrainian].
18. Frol'kis V. Mekhanizmy starinnia y prodovzhennia zhyttia. *Praktykuiuchy likar*. 2017;6(2):57-66. [in Ukrainian].
19. Clement J, Wong M, Poljak A, Sachdev P, Braidy N. The plasma NAD⁺ metabolome is dysregulated in "normal" aging. *Rejuvenation Res*. 2019;22:121-130. DOI: [10.1089/rej.2018.2077](https://doi.org/10.1089/rej.2018.2077).
20. Xiao W, Wang RS, Handy DE, Loscalzo J. NAD(H) and NADP(H) Redox couples and cellular energy metabolism. *Antioxidants Redox Signal*. 2018;28:251-272. DOI: [10.1089/ars.2017.7216](https://doi.org/10.1089/ars.2017.7216).
21. Adav SS, Wang Y. Metabolomics Signatures of Aging: Recent Advances. *Aging Dis*. 2021;12(2):646-661. DOI: [10.14339/AD.2020.0909](https://doi.org/10.14339/AD.2020.0909).
22. Jasbi P, Nikolich-Zugich J, Patterson J, Knox KS, Jin Y, Weinstock GM, et al. Targeted metabolomics reveals plasma biomarkers and metabolic alterations of the aging process in healthy young and older adults. *Geroscience*. 2023;45(6):3131-3146. DOI: [10.1007/s11357-023-00823-4](https://doi.org/10.1007/s11357-023-00823-4).
23. Chak CM, Lacruz ME, Adam J, Brandmaier S, Covic M, Huang J, et al. Ageing Investigation Using Two-Time-Point Metabolomics Data from KORA and CARLA Studies. *Metabolites*. 2019;9(3):44. DOI: [10.3390/metabo9030044](https://doi.org/10.3390/metabo9030044).
24. Clark R, Vesprini D, Narod SA. The effect of age on prostate cancer survival. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17):4149. DOI: [10.3390/cancers1417.4149](https://doi.org/10.3390/cancers1417.4149).
25. Abudoubari S, Bu K, Mei Y, Maimaitiyiming A, An H, Tao N. Prostate cancer epidemiology and prognostic factors in the United States. *Front Oncol*. 2023;13:1142976. DOI: [10.3389/fonc.2023.1142976](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1142976).
26. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):e457-e471. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30411](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30411).
27. Riscuta G. Nutrigenomics at the Interface of Aging, Lifespan, and Cancer Prevention. *J Nutr*. 2016;146(10):1931-1939.
28. Zittvogel L, Pietrocchi F, Kroemer G. Nutrition, inflammation and cancer. *Nat Immunol*. 2017;18(8):843-850. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.3754>.
29. Cui H, Zhang W, Zhang L, Qu Y, Xu Z, Tan Z, et al. Risk factors for prostate cancer: An umbrella review of prospective observational studies and mendelian randomization analyses. *PLoS Med*. 2024;21(3):e1004362. DOI: [10.1371/journal.pmed.1004362](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004362).
30. Sawada N. Risk and preventive factors for prostate cancer in Japan: The Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *J Epidemiol*. 2017;27(1):2-7. DOI: [10.1016/j.je.2016.09.001](https://doi.org/10.1016/j.je.2016.09.001).
31. Alemany M. The Metabolic Syndrome, a Human Disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2251. DOI: [10.3390/ijms25042251](https://doi.org/10.3390/ijms25042251).
32. Harborg S, Kjærgaard KA, Thomsen RW, Borgquist S, Cronin-Fenton D, Hjorth CF. New horizons: epidemiology of obesity, diabetes mellitus, and cancer prognosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(4):924-935. DOI: [10.1210/clinem/dgad450](https://doi.org/10.1210/clinem/dgad450).
33. WHO. Obesity and Overweight. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
34. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2022. 141 p. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
35. Indeks zdorov'ya. Ukrayina. Dani doslidzhennia "Indeks zdorov'ya. Ukrayina" - 2020. Indeks zdorov'ya. Ukrayina; 2020. 52 s. Dostupno: https://health-index.com.ua/upload/ckeditor/4118d8ca989e4e55618fa58d22_34fbf9.pdf. [in Ukrainian].
36. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and cancer: a current overview of epidemiology, pathogenesis, outcomes, and management. *Cancers (Basel)*. 2023;15(2):485. DOI: [10.3390/cancers15020485](https://doi.org/10.3390/cancers15020485).
37. Mauvais-Jarvis F. Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes, and obesity. *Biol Sex Differ*. 2015;6:14. DOI: [10.1186/s13293-015-0033-y](https://doi.org/10.1186/s13293-015-0033-y).
38. Häggström C, Van Hemelrijck M, Zethelius B, Robinson D, Grundmark B, Holmberg L, et al. Prospective study of Type 2 diabetes mellitus, anti-diabetic drugs and risk of prostate cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(3):611-617. DOI: [10.1002/ijc.30480](https://doi.org/10.1002/ijc.30480).
39. Goncalves SC, de Moraes Siqueira R, Nogueira MVF, Pereira-Correia JA, Vaz FP, Peres WAF. The Relationship Between Prostate Cancer Aggressiveness and Glycemic Levels in Patients Submitted to Radical Prostatectomy. *World J Oncol*. 2013;4(2):87-94. DOI: [10.4021/wjon664e](https://doi.org/10.4021/wjon664e).
40. Crawley D, Chamberlain F, Garmo H, Rudman S, Zethelius B, Holmberg L, et al. A systematic review of the literature exploring the interplay between prostate cancer and type two diabetes mellitus. *Ecanermediscience*. 2018;12:802. DOI: [10.3332/ecancer.2018.802](https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.802).
41. Lee J, Giovannucci E, Jeon JY. Diabetes and mortality in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Springerplus*. 2016;5(1):1548. DOI: [10.1186/s40064-016-3233-y](https://doi.org/10.1186/s40064-016-3233-y).
42. Nik-Ahd F, Howard LE, Eisenberg AT, Aronson WJ, Terris MK, Cooperberg MR, et al. Poorly controlled diabetes increases the risk of metastases and castration-resistant prostate cancer in men undergoing radical prostatectomy: Results from the SEARCH database. *Cancer*. 2019;125(16):2861-2867. DOI: [10.1002/cncr.32141](https://doi.org/10.1002/cncr.32141).
43. Kelkar S, Oyekunle T, Eisenberg A, Howard L, Aronson WJ, Kane CJ, et al. Diabetes and prostate cancer outcomes in obese and nonobese men after radical prostatectomy. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(3):pkab023. DOI: [10.1093/jncics/pkab023](https://doi.org/10.1093/jncics/pkab023).
44. Su X, Cheng Y, Zhang G, Wang B. Novel insights into the pathological mechanisms of metabolic related dyslipidemia. *Mol Biol Rep*. 2021;48(7):5675-5687. DOI: [10.1007/s11033-021-06529-0](https://doi.org/10.1007/s11033-021-06529-0).
45. Feunteun J, Ostyn P, Delaloge S. Tumor cell malignancy: A complex trait built through reciprocal interactions between tumors and tissue-body system. *iScience*. 2022;25(5):104217. DOI: [10.1016/j.isci.2022.104217](https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104217).
46. Neshat S, Rezaei A, Farid A, Sarallah R, Javanshir S, Ahmadian S. The tangled web of dyslipidemia and cancer: Is there any association? *J Res Med Sci*. 2022;27:93. DOI: [10.4103/jrms.A67.22](https://doi.org/10.4103/jrms.A67.22).
47. Zhong GC, Huang SQ, Peng Y, Wan L, Wu YQ, Hu TY, et al. HDL-C is associated with mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer in a J-shaped dose-response fashion: a pooled analysis of 37 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(11):1187-1203. DOI: [10.1177/2047487320914756](https://doi.org/10.1177/2047487320914756).
48. Barbalata CI, Tefas LR, Achim M, Tomuta I, Porfire AS. Statins in risk-reduction and treatment of cancer. *World J Clin Oncol*. 2020;11(8):573-588. DOI: [10.5306/wjco.v11.i8.573](https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i8.573).
49. Siltari A, Syväälä H, Lou YR, Gao Y, Murtola TJ. Role of Lipids and Lipid Metabolism in Prostate Cancer Progression and the Tumor's Immune Environment. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17):4293. DOI: [10.3390/cancers14174293](https://doi.org/10.3390/cancers14174293).
50. Singh G, Sankanagoudar S, Dogra P, Chandra NC. Interlink between cholesterol & cell cycle in prostate carcinoma. *Indian J Med Res*. 2017;146:S38-S44. DOI: [10.4103/ijmr.IJMR_1639_15](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1639_15).
51. Roshia LH, Lysenko VV. Morfolohichni osoblyvosti kastratsiino-rezystentnoho raku peredmikhuvoivo zalozhy. *Dosiakhennia biolohii ta medytsyny*. 2018;2(32):34-36. [in Ukrainian].
52. Jung YY, Ko JH, Um JY, Chinnathambi A, Alharbi SA, Sethi G, et al. LDL cholesterol promotes the proliferation of prostate and pancreatic cancer cells by activating the STAT3 pathway. *J Cell Physiol*. 2021;236(7):5253-5264. DOI: [10.1002/jcp.30229](https://doi.org/10.1002/jcp.30229).
53. Kim J, Di Vizio D, Kim TK, Kim J, Kim M, Peltan K, et al. The response of the prostate to circulating cholesterol: activating transcription factor 3 (ATF3) as a prominent node in a cholesterol-sensing network. *PLoS One*. 2012;7(7):e39448. DOI: [10.1371/journal.pone.0039448](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039448).
54. Ma HQ, Cui LH, Li CC, Yu Z, Piao JM. Effects of serum triglycerides on prostate cancer and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Nutr Cancer*. 2016;68(7):1073-82. DOI: [10.1080/01635581.2016.1206582](https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1206582).
55. Lebdaï S, Mathieu R, Leger J, Haillot O, Vincendeau S, Rioux-Leclercq N et al. Metabolic syndrome and low high-density lipoprotein cholesterol are associated with adverse pathological features in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2018;36(2):80.e17-80.e24. DOI: [10.1016/j.urolonc.2017.09.026](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.09.026).

56. Zhou P, Li B, Liu B, Chen T, Xiao J. Prognostic role of serum total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. Clin Chim Acta. 2018;477:94-104. DOI: [10.1016/j.cca.2017.11.039](https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.11.039).
57. Jamnagerwalla J, Howard LE, Allott EH, Vidal AC, Moreira DM, Castro-Santamaria R, et al. Serum cholesterol and risk of high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2018;21(2):252-259. DOI: [10.1038/s41391-017-0030-9](https://doi.org/10.1038/s41391-017-0030-9).
58. Bosco C, Wulaningsih W, Melvin J, Santaolalla A, De Piano M, Arthur R, et al. Metabolic serum biomarkers for the prediction of cancer: a follow-up of the studies conducted in the Swedish AMORIS study. Ecancermedicalscience. 2015;9:555. DOI: [10.3332/ecancer.2015.555](https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.555).
59. YuPeng L, YuXue Z, PengFei L, Cheng C, YaShuang Z, DaPeng L, et al. Cholesterol levels in blood and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 14 prospective studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(7):1086-93. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-14-1329](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1329).
60. Cheng S, Zheng Q, Ding G, Li G. Influence of serum total cholesterol, LDL, HDL, and triglyceride on prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. Cancer Manag Res. 2019;11:6651-6661. DOI: [10.2147/CMAR.S204947](https://doi.org/10.2147/CMAR.S204947).
61. Arthur R, Møller H, Garmo H, Häggström C, Holmberg L, Stattin P, et al. Serum glucose, triglycerides, and cholesterol in relation to prostate cancer death in the Swedish AMORIS study. Cancer Causes Control. 2019;30(2):195-206. DOI: [10.1007/s10552-018-1093-1](https://doi.org/10.1007/s10552-018-1093-1).
62. Davies NM, Gaunt TR, Lewis SJ, Holly J, Donovan JL, Hamdy FC, et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. Cancer Causes Control. 2015;26(11):1603-16. DOI: [10.1007/s10552-015-0654-9](https://doi.org/10.1007/s10552-015-0654-9).
63. Morote J, Roperio J, Planas J, Bastarós JM, Delgado G, Placer J et al. Metabolic syndrome increases the risk of aggressive prostate cancer detection. BJU Int. 2013;111(7):1031-6. DOI: [10.1111/j.1464-410X.2012.11406.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11406.x).
64. Colicchia M, Morlacco A, Rangel LJ, Carlson RE, Dal Moro F, Karnes RJ. Role of metabolic syndrome on perioperative and oncological outcomes at radical prostatectomy in a low-risk prostate cancer cohort potentially eligible for active surveillance. Eur Urol Focus. 2019;5(3):425-432. DOI: [10.1016/j.euf.2017.12.005](https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.12.005).
65. Xiang YZ, Xiong H, Cui ZL, Jiang SB, Xia QH, Zhao Y, et al. The association between metabolic syndrome and the risk of prostate cancer, high-grade prostate cancer, advanced prostate cancer, prostate cancer-specific mortality and biochemical recurrence. J Exp Clin Cancer Res. 2013;32(1):9. DOI: [10.1186/1756-9966-32-9](https://doi.org/10.1186/1756-9966-32-9).
66. An H, Ma D, Mei Y, Wang L, Maimaitiyming A, Zhuo T, et al. Metabolic syndrome and metastatic prostate cancer correlation study, a real-world study in a prostate cancer clinical research center, Xinjiang, China. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1090763. DOI: [10.3389/fendo.2022.1090763](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1090763).
67. Jeon KP, Jeong TY, Lee SY, Hwang SW, Shin JH, Kim DS. Prostate cancer in patients with metabolic syndrome is associated with low grade Gleason score when diagnosed on biopsy. Korean J Urol. 2012;53(9):593-7. DOI: [10.4111/kju.2012.53.9.593](https://doi.org/10.4111/kju.2012.53.9.593).
68. Guerrios-Rivera L, Howard LE, Wiggins EK, Hoyo C, Grant DJ, Erickson TR, et al. Metabolic syndrome is associated with aggressive prostate cancer regardless of race. Cancer Causes Control. 2023;34(3):213-221. DOI: [10.1007/s10552-022-01649-9](https://doi.org/10.1007/s10552-022-01649-9).
69. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. J Endocrinol Invest. 2013;36(2):132-9. DOI: [10.1007/BF03346748](https://doi.org/10.1007/BF03346748).
70. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent ME. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. BMC Public Health. 2015;15:913. DOI: [10.1186/s12889-015-2260-x](https://doi.org/10.1186/s12889-015-2260-x).
71. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL Jr, Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014;23(12):2936-42. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-14-0795](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0795).
72. Bhindi B, Locke J, Alibhai SMH, Kulkarni GS, Margel DS, Hamilton RJ, et al. Dissecting the association between metabolic syndrome and prostate cancer risk: analysis of a large clinical cohort. Eur Urol. 2015;67(1):64-70. DOI: [10.1016/j.eururo.2014.01.040](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.040).
73. Dickerman BA, Torfadottir JE, Valdimarsdottir UA, Wilson KM, Steingrimsdottir L, Aspelund T, et al. Midlife metabolic factors and prostate cancer risk in later life. Int J Cancer. 2018;142(6):1166-1173. DOI: [10.1002/ijc.31142](https://doi.org/10.1002/ijc.31142).

ЗНАЧЕННЯ ВІКУ ТА СУПУТНОЇ ПАТОЛОГІЇ З ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ В КАНЦЕРОГЕНЕЗІ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Налбандян Т. А., Антонян І. М.

Резюме. В Україні рак передміхурової залози (РПЗ) посідає перші місця за захворюваністю та смертністю у чоловіків віком від 75 років з максимальними значеннями захворюваності у віковій групі 75-79 років, а смертності – у 80-84 роки. Спостерігається значна тенденція до збільшення кількості хворих, які померли протягом року з моменту встановлення діагнозу і це не можна пояснити тільки несвоєчасною діагностикою.

Мета дослідження – огляд актуальних публікацій, присвячених значенню віку та супутньої патології з метаболічними порушеннями в канцерогенезі раку передміхурової залози.

Об'єкт і методи дослідження. Здійснено пошук та аналіз публікацій з результатами досліджень асоціацій віку, ожиріння, цукрового діабету та метаболічного синдрому з особливостями перебігу РПЗ та ефективності лікування з повнотекстовим доступом по базі даних Національного інституту охорони здоров'я США MedLine (за ключовими словами: «prostate cancer» AND «age», «diabetes mellitus», «obesity», «metabolic dyslipidemia», «metabolic syndrome») та в українських фахових виданнях за останні 10 років.

Основна частина. Саме гормональні та метаболічні порушення, які характерні для чоловіків похилого та старечого віку, є ключовими і у розвитку та прогресуванні РПЗ. до значимо асоційованих з РПЗ віднесено фактори, пов'язані зі способом життя (професійна фізична активність, паління, вживання кави, кількість статевих партнерів, перший статевий акт та ін.), з особливостями харчування (вживання підсолоджених напоїв, обробленого м'яса, молочних продуктів, сої, яєць та ін.), антропометричні показники (вага при народженні, зріст, вага та ін.). З клінічних змінних з РПЗ були асоційовані наявність в анамнезі акне в підлітковому віці, безпліддя, простатит, доброякісна гіперплазія ПЗ, вазектомія, прийом фінастериду (знижує ризик загального РПЗ, але збільшує ризик РПЗ високого ступеня злоякісності), обернений зв'язок – з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, хворобою Паркінсона, шизофренією, регулярним прийомом аспірину. Факторами ризику РПЗ, як і інших онкозахворювань, вважають паління та зловживання алкоголем. Існує багато доказів ролі захворювань з метаболічним компонентом в канцерогенезі РПЗ. В цьому аспекті, крім ожиріння, ЦД та ССЗ активно вивчається роль метаболічного синдрому (МС), який досить часто (до 44%) виявляється у пацієнтів з РПЗ.

Висновки. Незважаючи на не однозначні результати досліджень асоціації між супутньої патології з метаболічними порушеннями та РПЗ, більшість дослідників вважають, що вона сприяють розвитку, прогресуванню та агресивному перебігу РПЗ. Дуже висока поширеність клінічно незначимих форм РПЗ, особливо серед пацієнтів літнього віку, з неоднозначними підходами до лікування (від активного спостереження до радикального лікування), потенційна наявність сплячих мікрометастазів навіть при латентних формах РПЗ свідчать про необхідність удосконалення тактики лікування. Попередити розвиток *летального* РПЗ є більш важливим

напрямок лікувальної тактики, ніж зниження загальної захворюваності. Але сучасні методи лікування РПЗ спрямовані, головним чином, на проліферативну активність клітин, яка відсутня в клітинах сплячих метастазів, що робить їх резистентними до стандартних методів протипухлинної терапії, що дає підстави для обґрунтування додаткових методів лікування, або корекції лікувальної тактики у хворих з цією патологією. Перспективним напрямком є активне виявлення та своєчасна корекція метаболічних порушень у пацієнтів з РПЗ.

Ключові слова: рак передміхурової залози, вік, цукровий діабет, ожиріння, метаболічна дисліпідемія, метаболічний синдром.

SIGNIFICANCE OF AGE AND CONCOMITANT PATHOLOGY WITH METABOLIC DISORDERS IN THE CARCINOGENESIS OF PROSTATE CANCER

Nalbandian T. A., Antonyan I. M.

Abstract. In Ukraine, prostate cancer (PCa) ranks first in terms of morbidity and mortality in men aged 75 years and older, with the highest incidence in the age group of 75-79 years and mortality in the age group of 80-84 years. There is a significant trend towards an increase in the number of patients who die within a year of diagnosis, and this cannot be explained only by late diagnosis.

The study aims to review current publications on the significance of age and concomitant pathology with metabolic disorders in the carcinogenesis of prostate cancer.

Object and research methods. We conducted a search and analysis of publications with the results of studies of the associations of age, obesity, diabetes mellitus and metabolic syndrome with the features of the course of prostate cancer and the effectiveness of treatment with full-text access to the database of the National Institutes of Health MedLine (key words: "prostate cancer" AND "age", "diabetes mellitus", "obesity", "metabolic dyslipidemia", "metabolic syndrome") and in Ukrainian professional editions over the past 10 years.

Main part. It is hormonal and metabolic disorders that are characteristic of elderly and senile men that are key to the development and progression of PCa. The factors significantly associated with PCa include lifestyle factors (professional physical activity, smoking, coffee consumption, number of sexual partners, first sexual intercourse, etc.), dietary patterns (consumption of sweetened beverages, processed meat, dairy products, soy, eggs, etc.), anthropometric parameters (birth weight, height, weight, etc.). Among the clinical variables, the following were associated with PCa: history of acne in adolescence, infertility, prostatitis, benign prostatic hyperplasia, vasectomy, finasteride use (reduces the risk of overall PCa but increases the risk of high-grade PCa), and an inverse relationship with type 2 diabetes mellitus (DM), Parkinson's disease, schizophrenia, and regular aspirin use. Smoking and alcohol abuse are considered to be risk factors for PCa, as well as other cancers. There is a lot of evidence for the role of diseases with a metabolic component in the carcinogenesis of PCa. In this aspect, in addition to obesity, diabetes mellitus and CVD, the role of metabolic syndrome (MS), which is quite often (up to 44%) detected in patients with PCa, is being actively studied.

Conclusions. Despite the ambiguous results of studies on the association between comorbidities with metabolic disorders and PCa, most researchers believe that they contribute to the development, progression and aggressive course of PCa. The very high prevalence of clinically insignificant forms of PCa, especially among elderly patients, with ambiguous treatment approaches (from active surveillance to radical treatment) and the potential presence of dormant micrometastases, even in latent PCa, indicate the need to improve treatment tactics. Preventing the development of lethal PCa is more important than reducing the overall morbidity. However, modern methods of PCa treatment are aimed mainly at the proliferative activity of cells, which is absent in cells of dormant metastases, making them resistant to standard methods of anticancer therapy, which gives grounds for justifying additional methods of treatment or correction of treatment tactics in patients with this pathology. A promising area is the active detection and timely correction of metabolic disorders in patients with PCa.

Key words: prostate cancer, age, diabetes mellitus, obesity, metabolic dyslipidemia, metabolic syndrome.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Nalbandian T. A.: <https://orcid.org/0009-0001-1893-1984>^{ABDF}

Antonyan I. M.: <https://orcid.org/0000-0002-5594-6210>^{AEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Nalbandian Taron Albertovych / Налбандян Тарон Альбертович
Kharkiv National Medical University / Харківський національний медичний університет
Ukraine, 61002, Kharkiv, 4 Nauki Ave. / Адреса: Україна, 61002, м. Харків, пр. Науки 4
Tel.: +380508266088 / Тел.: +380508266088
E-mail: taron.nalbandian@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 27.07.2024 / Стаття надійшла 27.07.2024 року
Accepted 21.11.2024 / Стаття прийнята до друку 21.11.2024 року