

# Сахарный диабет и риск онкопатологии

Обзор посвящен обсуждению актуальной проблемы взаимосвязи сахарного диабета (СД) с развитием онкопатологии. Приведены наиболее изученные факторы риска рака при СД, а также некоторые особенности органоспецифичности опухолей у больных СД. Обсуждаются возможные механизмы стимуляции роста опухолевой ткани при СД. Приводятся данные о влиянии пероральной гипогликемической терапии и инсулинотерапии на опухолевый рост. Показана взаимосвязь СД, хронической болезни почек (ХБП) и хронической почечной недостаточности (ХПН) с риском развития рака. Обсуждаются противоречивые данные о влиянии на развитие онкопатологии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в популяциях лиц с диабетом и без него. В контексте обсуждения ассоциации ХПН с риском онкопатологии приводятся результаты нескольких крупных популяционных исследований. Показана роль альбуминурии, наблюдающейся при ХБП, в повышении риска рака различной локализации.

Повышенный риск малигнизации существует при обоих типах СД, однако органоспецифичность онкопатологии отличается. В случае сочетания СД с ХПН риск развития злокачественных опухолей повышается по мере прогрессирования ХПН.

## Ключевые слова:

сахарный диабет, хроническая болезнь почек, рак внутренних органов.

Первое сообщение о возможной ассоциации сахарного диабета (СД) с раком появилось в 1932 г., когда были опубликованы данные о более высокой частоте встречаемости среди лиц с СД рака тонкого кишечника, матки и поджелудочной железы. Более чем через 80 лет научная общественность вновь вернулась к проблеме ассоциации СД с онкопатологией. Результаты ряда обсервационных исследований, опубликованные за последние 10–15 лет, свидетельствуют о неравной взаимосвязи между отдельными формами рака и СД 2 типа. Относительный риск рака оказался самым высоким для печени, поджелудочной железы и эндометрия. В популяции больных СД 2 типа наблюдается прирост на 20–50 % в частоте случаев рака молочной железы, толстой кишки, почек и мочевого пузыря, несколько реже встречается рак предстательной железы, отличающийся более ранними неблагоприятными исходами [13, 17, 19]. Вероятность смерти от рака у пациентов с СД выше, чем у лиц без диабета [1].

Сложность в интерпретации причинно-следственной взаимосвязи между СД 2 типа и раком обусловлена тем, что оба состояния преобладают с возрастом, а также часто сочетаются с ожирением. Ожирение само по себе увеличивает риск определенных форм рака, например, эндометрия, молочной железы, почек, колоректального рака и рака поджелудочной железы. С другой стороны, ожирение повышает риск смерти от онкопатологии. Отсюда следует, что онкогенный механизм, связывающий онкопатологию с СД 2 типа, является частичным следствием дисфункциональных метаболических событий, ассоциирующихся с ожирением, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и гипергликемией. Частота случаев рака возрастает также при СД



**В.А. Чернышов**

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Чернышов  
Володимир Анатолійович**  
д. мед. н., провідний наук. співр.  
відділу популяційних досліджень

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а  
Тел. (057) 373-90-66

Стаття надійшла до редакції  
6 березня 2015 р.

1 типа, однако, в отличие от СД 2 типа, в структуре онкопатологии преобладает рак желудка, эндометрия и опухоли шеи [8].

### **Факторы риска рака при сахарном диабете**

Предложено несколько механизмов, предполагающих взаимосвязь повышенного риска рака с СД 2 типа. Первый из них указывает на роль гиперинсулинемии как ведущего фактора малигнизации [23]. *In vitro* инсулин служит фактором роста для эпителиальных опухолей и повышает биодоступность инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1), который, в свою очередь, является стимулятором роста опухолевой ткани [10]. Второй механизм состоит в том, что метаболизм опухолевых клеток в основном регулируется инсулинзависимым потреблением глюкозы. При этом гликолиз, происходящий в опухолевой ткани, приводит к образованию пирувата, превращающегося в лактат лучше, чем в кислородзависимом цикле Кребса, что способствует синтезу опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и белков [20]. Образование лактата вызывает снижение рН соседней с опухолью ткани и может способствовать деструкции нормальных клеток (эффект О. Warburg). Третий механизм заключается в том, что клетки жировой ткани при ожирении высвобождают множество цитокинов (интерлейкин-6, лептин, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , моноцитарный хемотаксический протеин, ингибитор активатора плазминогена-1), промотирующих опухолевый рост. Четвертый механизм касается нарушений в иммунной системе у пациентов с СД, которые способствуют инфекциям и малигнизации [8].

Установлено, что гипогликемическая терапия может оказывать влияние на опухолевый рост. Результаты двух популяционных исследований свидетельствуют о снижении частоты случаев рака при применении метформина по сравнению с инсулинотерапией и назначением препаратов сульфонилмочевины [2, 15]. Полученные результаты, с одной стороны, объясняются способностью инсулинотерапии и производных сульфонилмочевины индуцировать гиперинсулинемию, промотирующую пролиферацию. С другой стороны, исследования *in vitro* свидетельствуют о способности метформина подавлять пролиферацию опухолевых клеток при раке молочной железы и яичника путем остановки их деления и перемещения из фазы G1 в фазу S. Аналогичные эффекты, но с различными механизмами обнаружены для раковых клеток предстательной железы при приеме метформина [4]. В опухолевых клетках при раке молочной железы дей-

ствие метформина связывают с включением сигнального механизма в результате повышения активности протеинкиназы при участии аденозинмонофосфата. Это также приводит к целевому подавлению рапамицинового комплекса молочной железы и предотвращению опухолевого роста [19].

### **Сахарный диабет, хроническая болезнь почек и риск рака**

В популяциях наиболее развитых стран хроническая болезнь почек (ХБП) с легким и умеренным течением не оказывает влияния на общий риск онкопатологии у лиц с СД 2 типа, который, как известно, является ведущей причиной терминальной почечной недостаточности [28]. И, тем не менее, как при ХБП, так и при СД имеют место механизмы, приводящие к развитию рака. Давно известно, что воспаление при хронических инфекциях является общепризнанным фактором риска рака [12]. Как СД, так и ХБП рассматривают сегодня как состояния хронического воспаления [24]. Наличие хронического воспаления, приводящего к мутации ДНК в пролиферирующих клетках, в сочетании с дисрегуляторным выбросом онкогенных цитокинов и хемокинов считают критическими событиями в развитии и прогрессировании рака [14]. У пациентов с СД 2 типа гиперинсулинемию и стимуляцию продукции ИПФР-1 считают важными дополнительными факторами онкогенеза [25]. Высокие уровни инсулина в крови стимулируют рост не только нормальных, но и проонкогенных клеток, чем и объясняется наблюдаемая ассоциация между СД и различными формами рака [16]. Более того, такие онкогенные факторы риска, как курение, гиперинсулинемия, ожирение, оксидантный стресс, нарушения фибринолиза, воспаление, являются общими как для СД, так и для ХБП. Именно они могут опосредовать ассоциацию рака с СД и ХБП [7, 9]. Сегодня получены доказательства прямой ассоциации между раком мочеиспускательного канала и сниженной выделительной функцией почек, которая реализуется через воздействие канцерогенных факторов, повреждающих функцию почек [21, 27].

В обсервационных наблюдениях получены противоречивые данные относительно риска рака у пациентов с СД и у лиц с легким и умеренным снижением выделительной функции почек. В одних исследованиях обнаружена тесная ассоциация СД с солитарным раком различных органов — молочной железы, толстой кишки, легких, эндометрия, органов кроветворения, в то время как в других исследованиях данные о

повышенном или сниженном риске рака у лиц с СД отсутствовали [3].

В мета-анализе обсервационных исследований представлены результаты, свидетельствующие о снижении риска рака предстательной железы у мужчин с диабетом [28]. Аналогичные противоречия существуют и в современных эпидемиологических доказательствах риска рака у лиц с начальной и промежуточной стадией ХБП. Так, в одном из когортных популяционных исследований представлены результаты, указывающие на чрезвычайно высокий риск рака у пациентов с промежуточной (II–III) стадией ХБП, и ограниченные данные относительно такой ассоциации у лиц пожилого возраста [27]. И наоборот, в другом исследовании с большим количеством участников более молодого возраста обнаружено увеличение риска онкопатологии в среднем на 20 % при наличии альбуминурии. Более того, по мере прогрессирования ХБП от умеренной к тяжелой резко возрастает риск саркомы Капоши, неходжкинской лимфомы, рака щитовидной железы и ротовой полости [28].

Представляют интерес противоречивые данные о влиянии на риск рака ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в популяциях лиц с диабетом и без него. В перекрестном исследовании с участием пациентов с СД 2 типа ( $n = 1003$ ) обнаружено канцеропроективное действие ИАПФ на желудочно-кишечный тракт [21], однако ретроспективный анализ когорты женщин, излечившихся от рака молочной железы, свидетельствует о рекуррентном повышении его риска почти на 50 % при приеме ИАПФ по сравнению с отсутствием терапии этими препаратами [5]. По данным других исследователей, не обнаружено ассоциации применения фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом на общий риск онкопатологии [22, 29].

Важно также помнить о том, что пациенты с СД 2 типа и ХБП имеют высокий риск сердечно-сосудистых событий и конкурентный риск смерти от других причин и осложнений почечной патологии и диабета, что уменьшает частоту смертельных исходов от онкопатологии. В популяции лиц с СД в сочетании с ранними и промежуточными стадиями ХБП сохраняется ассоциация ХБП с общим риском онкопатологии, а дефицит такой ассоциации доказан в популяции больных с диабетом и пересаженной почкой. Данные популяционных регистров также подтверждают, что, в отличие от лиц без диабета с пересаженной почкой, у больных СД с трансплантированной почкой снижен общий риск онкопатологии [28].

В контексте обсуждения ассоциации хронической почечной недостаточности (ХПН) с риском онкопатологии интересными представляются результаты нескольких исследований. Так, в исследовании ADVANCE среди 11 140 его участников при наблюдении более чем за 99 % пациентов на протяжении 5 лет случаи рака выявлены у 700 (6,4 %) больных. Как известно, это исследование не ставило своей целью изучить частоту случаев рака среди лиц с диабетом и без него, поэтому популяцию участников без диабета не включали в исследование в качестве контрольной группы. Неожиданным в исследовании ADVANCE оказался результат, свидетельствующий о недостаточной ассоциации между ХПН и общим риском онкопатологии, а также ХПН и риском развития рака от специфической причины у больных СД 2 типа. По сути, менее 20 % пациентов имели ХБП стадии IIIb и выше. Статистический анализ в этом случае имеет определенные ограничения, не позволяющие обнаружить какую-либо ассоциацию между ХБП IIIb, IV или V стадий с развитием онкопатологии у больных СД 2 типа. Еще одним недостатком исследования ADVANCE в плане изучения случаев рака среди лиц с диабетом был относительно короткий для малигнизации период наблюдения за пациентами [8, 18].

Изучить ассоциацию риска онкопатологии с ХПН было целью крупного популяционного исследования с участниками из Австралии и Новой Зеландии. Авторы исследования обнаружили у додиализных пациентов (ХБП IV или V стадий) меньшую частоту случаев рака (16 %) по сравнению с лицами, находившимися на диализе (35 %). У последних риск рака почки был в 5–10 раз выше [26]. Интересно, что в когорте участников исследования ADVANCE, у которых скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была ниже 60 мл/(мин · 1,73 м<sup>2</sup>), частота случаев рака почки была достаточно высокой ( $p = 0,07$ ) [18].

В когорте Калифорнийского исследования [6], изучавшего исходы почечной патологии в зависимости от стадий ХБП, относительный риск общей смертности экспоненциально возрастал по мере увеличения стадии заболевания. При этом исследование не ставило целью специальное изучение новых случаев онкопатологии среди пациентов с ХБП. При включении в исследование случаи рака регистрировали в два раза чаще среди лиц с ХБП стадии IIIb и выше. Отношение рисков по общей смертности (включая случаи малигнизации) возрастало по экспоненте, при этом прирост риска для пациентов с ХБП стадии IIIa составил 17 % и достигал 60 %

у лиц с ХБП V стадии. Отсюда следует, что риск онкопатологии, ассоциированной с ХПН, начинает приобретать клиническое значение с III стадии ХБП.

Что касается возрастных аспектов ассоциации ХБП с риском онкопатологии, то по результатам 10-летнего наблюдения за 3654 пациентами более старших возрастных групп (49–97 лет) оказалось, что отношение рисков для рака начало возрастать при СКФ 45 мл/(мин · 1,73 м<sup>2</sup>), что соответствовало ХБП IIIb стадии. При этом у мужчин риск рака был значительно повышен.

Еще одной особенностью ХБП является альбуминурия — хорошо известный фактор риска терминальной почечной недостаточности и важный маркер риска ранних кардиоваскулярных событий и смерти. В Норвежском когортном исследовании у более чем 5000 здоровых участников без СД в течение 10-летнего наблюдения оценивали ассоциированный с альбуминурией риск онкопатологии. Оказалось, что риск рака увеличивается по мере выраженности альбуми-

нурии. Для рака мочевого пузыря риск повышен в 8 раз, для рака легких — в 2,4 раза. Обнаруженная ассоциация не зависела от СКФ [11].

### Выводы

Таким образом, ХБП с легким и умеренным течением существенно не влияет на общий и органоспецифический риск онкопатологии у больных СД 2 типа. И хотя СД и ХБП являются патологическими состояниями, ассоциирующимися с повышенным риском рака, в отдельных исследованиях не получено доказательств синергического влияния ХБП на риск онкопатологии при СД 2 типа. Что касается ХПН, то риск развития рака повышается, начиная с IIIb стадии ХБП и выше. Повышенный риск малигнизации существует как при СД 1, так и 2 типа, при этом органоспецифичность онкопатологии отличается. В случае сочетания СД с ХПН риск развития злокачественных опухолей повышается по мере прогрессирования почечной недостаточности.

### Список литературы

- Barone B.B., Yeh H.C., Snyder C.F. et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus. A systematic review and meta-analysis // *JAMA*.— 2008.— Vol. 300.— P. 2754—2764.
- Currie C.J., Poole C.D., Gale E.A. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // *Diabetologia*.— 2009.— Vol. 52.— P. 1766—1777.
- Ehrlich S.F., Quesenberry C.P. Jr., Van Den Eeden S.K. et al. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer // *Diabetes Care*.— 2010.— Vol. 33.— P. 55—60.
- Gallagher E.J., LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 2011.— Vol. 1243.— P. 54—68.
- Ganz P.A., Habel L.A., Weltzien E.K. et al. Examining the influence of beta blockers and ACE inhibitors on the risk for breast cancer recurrence: results from the LACE cohort // *Breast Cancer Res. Treat.*— 2011.— Vol. 129.— P. 549—556.
- Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 351.— P. 1296—1305.
- Goodwin P.J., Ennis M., Bahl M. et al. High insulin levels in newly diagnosed breast cancer patients reflect underlying insulin resistance and are associated with components of the insulin resistance syndrome // *Breast Cancer Res. Treat.*— 2009.— Vol. 114.— P. 517—525.
- Hartmann A., Jenssen T., Holdaas H. Diabetes, chronic kidney disease and cancer risk // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2012.— Vol. 27.— P. 3018—3020.
- Huncharek M., Haddock K.S., Reid R. et al. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies // *Am. J. Public Health*.— 2010.— Vol. 100.— P. 693—701.
- Johnson J.A., Pollak M. Insulin, glucose and the increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes // *Diabetologia*.— 2010.— Vol. 53.— P. 2086—2088.
- Jorgensen L., Heuch I., Jenssen T., Jacobsen B.K. Association of albuminuria and cancer incidence // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2008.— Vol. 19.— P. 992—998.
- Lam E.K., Batty G.D., Huxley R.R. et al. Associations of diabetes mellitus with site-specific cancer mortality in the Asia Pacific region // *Ann. Oncol.*— 2011.— Vol. 22.— P. 730—738.
- Larson S.C., Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies // *Diabetologia*.— 2011.— Vol. 54.— P. 1013—1018.
- Lazennec G., Richmond A. Chemokines and chemokine receptors: new insights into cancer-related inflammation // *Trends Mol. Med.*— 2010.— Vol. 16.— P. 133—144.
- Libby G., Alessi D.R., Donnelly L.A. et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes // *Diabetes Care*.— 2009.— Vol. 32.— P. 1620—1625.
- Loh W.J., North B.V., Johnston D.G. et al. Insulin resistance related biomarker clustering and subclinical inflammation as predictors of cancer mortality during 21.5 years of follow-up // *Cancer Causes Control*.— 2010.— Vol. 21.— P. 709—718.
- MacKenzie T., Lens M.S., Ferrara A. et al. Diabetes and risk of bladder cancer: evidence from a case-control study in new England // *Cancer*.— 2010.— Vol. 117.— P. 1552—1556.
- Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 358.— P. 2560—2572.
- Peairs K.S., Barone B.B., Snyder C.F. et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Oncol.*— 2011.— Vol. 29.— P. 40—46.
- Piatkiewicz P., Czech A. Glucose metabolism disorders and the risk of cancer // *Arch. Immunol. Ther. Exp.*— 2011.— Vol. 59.— P. 215—230.
- Ramos-Nino M., MacLean C., Littenberg B. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and comorbidity in diabetes: results from the Vermont diabetes information system // *BMC Endocr. Disord.*— 2008.— Vol. 8.— P. 17—18.
- Sipahi I., Chou J., Mishra P. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on cancer risk // *Am. J. Cardiol.*— 2011.— Vol. 108.— P. 294—301.
- Smith U., Gale E.A.M. Cancer and diabetes: are we ready for prime time? // *Diabetologia*.— 2010.— Vol. 53.— P. 1541—1544.
- Sonnet T.E., Levien T.L., Gates B.J. et al. Diabetes mellitus, inflammation, obesity: proposed treatment pathways for current and future therapies // *Ann. Pharmacother.*— 2010.— Vol. 44.— P. 701—711.
- Stefansdottir G., Zoungas S., Chalmers J. et al. Intensive glucose control and risk of cancer in patients with type 2 diabetes // *Diabetologia*.— 2011.— Vol. 54.— P. 1608—1614.
- Vajdis C.M., McDonald S.P., McCredie M.R. et al. Cancer inci-

- dence before and after kidney transplantation // JAMA.— 2006.— Vol. 296.— P. 2823—2831.
27. Wong G., Hayen A., Chapman J.R. et al. Association of CKD and cancer risk in older people // J. Am. Soc. Nephrol.— 2009.— Vol. 20.— P. 1341—1350.
28. Wong G., Zoungas S., Lo S. et al. The risk of cancer in people with diabetes and chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant.— 2012.— Vol. 27.— P. 3337—3344.
29. Yoon C., Yang H.S., Jeon I. et al. Use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers and cancer risk: a meta-analysis of observational studies // CMAJ.— 2011.— Vol. 183.— P. E1073—E1084.

### В.А. Чернишов

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

## Цукровий діабет і ризик онкопатології

Огляд присвячено обговоренню актуальної проблеми взаємозв'язку цукрового діабету (ЦД) з розвитком онкопатології. Наведено найбільш вивчені чинники ризику раку при ЦД, а також деякі особливості органоспецифічності пухлин у хворих на ЦД. Обговорюються ймовірні механізми стимуляції росту пухлинної тканини при ЦД. Наведено дані про вплив пероральної гіпоглікемічної терапії та інсулінотерапії на пухлинний ріст. Продемонстровано взаємозв'язок ЦД, хронічної хвороби нирок (ХХН) і хронічної ниркової недостатності (ХНН) з ризиком розвитку раку. Обговорюються суперечливі дані про вплив на розвиток онкопатології інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту в популяціях осіб з діабетом і без нього. У контексті обговорення асоціації ХНН з ризиком онкопатології наведено результати деяких великих популяційних досліджень. Показана роль альбумінурії, що спостерігається при ХХН, у підвищенні ризику раку різної локалізації.

Підвищений ризик малігнізації існує при обох типах ЦД, однак органоспецифічність онкопатології відрізняється. У випадку поєднання ЦД з ХНН ризик розвитку злоякісних пухлин підвищується в міру прогресування ХНН.

**Ключові слова:** цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, рак внутрішніх органів.

### V.A. Chernyshov

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Diabetes mellitus and risk of oncopathology

The review is devoted to discussion of an actual problem of the relationship between diabetes mellitus (DM) and development of oncopathology. The most studied risk factors of cancer in DM as well as some peculiarities of organ specificity of tumor in patients with DM are adduced. Some possible mechanisms of tumor growth stimulation are discussed. The data concerned with effect of oral hypoglycemic therapy and therapy with insulin on tumor growth are represented. The relationship between DM, chronic kidney disease (CKD) as well as chronic kidney failure (CKF) and risk of cancer development is shown. Some controversial data about the influence of angiotensin converting enzyme inhibitors on oncopathology development in diabetic and nondiabetic populations are discussed. In the context of discussion about CKF association with risk of oncopathology the results of some large population studies are given. The role of albuminuria occurred in CKD in elevation of risk of cancer with different localization is shown. Increased risk of malignisation is concluded to be existed in both types of DM but organ specificity of oncopathology is differed. In the case of DM combined with CKF the risk of malignant tumor development is increased with progression of CKF.

**Key words:** diabetes mellitus, chronic kidney disease, cancer of internal organs.