

УДК 616-056.52:616.379-008.64:616-006

ISSN 1605-7295 (Print)

ISSN 2522-1175 (Online)

# Ожирение, сахарный диабет и онкопатология: популяционные и патогенетические аспекты

Обзорная статья посвящена обсуждению популяционных и патогенетических аспектов взаимосвязи между ожирением, сахарным диабетом (СД) и онкопатологией, а также данных о влиянии лечебных мероприятий, применяемых в коррекции ожирения и СД, на снижение риска развития рака.

Приводятся данные популяционных исследований, изучавших риск заболеваемости онкопатологией и смертность от онкопричин среди лиц с ожирением и СД. Важное место отводится обсуждению ассоциации онкориска с метаболическими нарушениями, наблюдающимися при ожирении и СД 2 типа, а также механизмов, связывающих ожирение, СД 2 типа и онкопатологию.

Приводятся результаты мета-анализов исследований, изучавших влияние снижения веса тела на онкориск, а также данные экспериментальных исследований, изучавших возможности антидиабетической терапии в снижении риска развития и прогрессирования онкопатологии.

Подчеркивается важность выделения главных метаболических факторов, инициирующих и ускоряющих рост опухолевой ткани, с целью их своевременной элиминации.

## Ключевые слова:

ожирение, сахарный диабет, рак, эпидемиология, патогенетические механизмы.

В последние годы ассоциация между ожирением, сахарным диабетом (СД) и раком все больше привлекает внимание исследователей в связи с высокой распространенностью метаболических заболеваний в популяциях экономически развитых стран мира. Первое сообщение о случае рака, ассоциированного с диабетом, относится к XIX веку, когда английский врач Ричард Брайт в 1832 г. описал клинический случай с пациентом, страдавшим карциномой поджелудочной железы (ПЖ) с симптомами полиурии, полидипсии и глюкозурии. Этот случай был описан за несколько лет до открытия островков Лангерганса ПЖ, продуцирующих инсулин. В 1910 г. южноафриканский эпидемиолог Джорж Дарелл Мейнард сообщил об ассоциации СД с повышенным риском рака различной локализации. Опубликованные им данные оказались противоречивыми и дискуссионными. В 1957 г. известный американский патолог Э.Т. Белл из университета штата Миннесота, занимаясь карциномой ПЖ, столкнулся с проблемой, ставшей в последующем дискуссионной на многие годы. Речь шла о том, что если карцинома ПЖ часто ассоциируется с глюкозурией и гипергликемией, то какова частота истинного диабета у лиц с карциномой ПЖ и как часто у пациентов с СД развивается панкреатическая карцинома.

С 40-х гг. прошлого столетия в экспериментах на животных стала изучаться проблема взаимосвязи ожирения и снижения суточного калоража пищи с развитием рака. Обнаружен рост частоты токсин-индуцированных злокачественных опухолей у животных с ожирением



**В.А. Чернышов**

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

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Чернышов**

**Володимир Анатолійович**

д. мед. н., пров. наук. співр. відділу популяційних досліджень

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А  
Тел. (057) 373-90-66

Стаття надійшла до редакції  
31 жовтня 2018 р.

и снижение частоты развития рака у животных, скормливаемых гипокалорийной диетой. В 60-х гг. XX в. было установлено, что у женщин с ожирением наблюдается более высокая частота рака эндометрия, чем у пациенток с нормальным индексом массы тела (ИМТ). Такую ассоциацию объяснили гиперпродукцией эстрогенов избыточно развитой жировой тканью, а уменьшение веса стало самой существенной превентивной мерой в снижении риска развития рака эндометрия.

С тех пор проведено множество исследований, пытавшихся объяснить взаимосвязь между ожирением, СД и онкопатологией. Сегодня эта проблема требует неотложного решения, поскольку ожирение и СД приобрели масштабы глобальной эпидемии в мире.

**Цель настоящего обзора** — обсудить популяционные и патогенетические аспекты взаимосвязи между ожирением, СД и онкопатологией, а также познакомить практикующих врачей с данными о влиянии лечебных мероприятий, применяемых в коррекции ожирения и СД на снижение риска развития рака.

## 1. ПОПУЛЯЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ

### 1.1. Ожирение и рак

Ожирение является причиной смерти у 14 % мужчин и 20 % женщин [41]. В тоже время ожирение как у мужчин, так и у женщин повышает риск смерти от рака на 40–80 % [12]. В популяционных исследованиях обнаружена линейная зависимость между увеличением ИМТ и общей онкологической смертностью. У мужчин и женщин с ожирением выявлена более высокая частота смерти от колоректального рака, рака печени, желчного пузыря, ПЖ, почек, неходжкинской лимфомы и множественной миеломы. Женщины с ожирением чаще умирают от рака молочной железы, рака эндометрия, шейки матки и яичников, мужчины — от лейкемии, рака пищевода, желудка, предстательной железы [10].

По сравнению с ИМТ окружность талии (ОТ) является более предпочтительным показателем характеристики ожирения из-за ее корреляции с толщиной висцерального жира, инсулинорезистентностью (ИР) и другими маркерами «метаболического нездоровья» организма, такими как дислипидемия (ДЛП), нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия, тесно ассоциирующимися с развитием СД 2 типа. Более того, в отдельных популяциях, включая страны Юго-Восточной Азии, перечисленные метаболические нарушения часто встречаются

при нормальном ИМТ [19]. В нескольких исследованиях изучался вклад ОТ в риск развития рака и смертность от онкопатологии в сравнении с ИМТ. Так, в исследовании CPS II (Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort) преимущественно у белокожих женщин ОТ коррелировала с риском постменопаузального рака молочной железы и не имела более ценного прогностического значения в общем онкориске по сравнению с ИМТ [13]. В популяционном исследовании NHS (Nurses' Health Study) обнаружена ассоциация ОТ с риском развития постменопаузального рака молочной железы, особенно у женщин, никогда не получавших заместительную гормональную терапию в постменопаузе [15]. Что касается пременопаузы, то по данным мета-анализа существующих исследований, именно ОТ, а не ИМТ тесно ассоциируется с риском развития пременопаузального рака молочной железы. Обнаружено также, что с увеличением ОТ на каждые 2 см риск возникновения рака толстого кишечника возрастает на 4 %. И хотя ИМТ обратно коррелирует с риском развития рака легких, ОТ демонстрирует положительную взаимосвязь с риском злокачественной бронхолегочной онкопатологии как у курильщиков, так и у лиц, бросивших курить [21]. Приведенные данные позволяют заключить, что даже у лиц с нормальным ИМТ, и тем более у пациентов с ожирением, существующая «метаболическая дисфункция» может тесным образом ассоциироваться с повышенным риском развития определенных типов рака.

### 1.2. Снижение веса тела и рак

При оценке влияния снижения веса на риск злокачественной онкопатологии и смертности от нее важно различать преднамеренное и непреднамеренное снижение веса тела, раковую кахексию, ассоциирующуюся с анорексией, потерей массы жировой и мышечной ткани и высокой летальностью.

Мета-анализ 32 опубликованных работ [21], касающихся влияния мероприятий по снижению веса на онкориск и смертность от рака, свидетельствует о положительном влиянии бариатрической хирургии, применяемой в коррекции ожирения, на общую частоту возникновения рака (показатель снижается на 24–78 %). Однако подобный эффект наблюдается у женщин, причем онкориск, связанный с ожирением, снижается в среднем на 38 %, а смертность от онкопатологии — на 46 %.

В этом крупном мета-анализе приводятся данные о влиянии нехирургической коррекции ожирения на частоту случаев рака и смертность

от онкопатологии. Анализ проведен на популяции, состоящей из 17–19% пациентов, снизивших вес преднамеренным путем. У мужчин с ожирением из исследования CPS (Cancer Prevention Study) не выявлено влияния преднамеренного снижения веса тела на риск смерти от рака, а у женщин из того же исследования с онкозаболеваемостью, ассоциированной с ожирением, обнаружено влияние преднамеренного снижения веса на снижение смертности от онкопричин. Проспективный анализ когорты участников исследования Iowa Women's Health Study обнаружил в популяции женщин, похудевших более чем на 9 кг преднамеренным путем, снижение частоты встречаемости всех типов рака, ассоциированного с ожирением, и рака молочной железы, в частности [31].

### **1.3. Сахарный диабет и онкопатология** ***Сахарный диабет 2 типа***

Мужчины с СД 2 типа имеют повышенный риск колоректального рака, а общий онкориск для них составляет 39%. У женщин с СД 2 типа независимо от возраста и ожирения риск рака молочной железы на 17% выше, чем у женщин без диабета. Результаты крупного когортного исследования CPSII с длительным периодом наблюдения за больными (26 лет) свидетельствуют о повышенном риске смерти от онкопатологии печени, почек, ПЖ, толстого кишечника у мужчин и женщин с диабетом, рака эндометрия и молочной железы у женщин, рака ротовой полости, гортани и мочевого пузыря у мужчин [20, 38].

По раку предстательной железы у мужчин с диабетом получены противоречивые данные. Так, в исследовании NHANES 1 обнаружен повышенный риск развития рака предстательной железы при СД 2 типа у мужчин, в то время как в последующих исследованиях отмечено снижение риска ассоциированного с диабетом рака предстательной железы. Данные мета-анализов указывают на существенное ухудшение прогноза у мужчин с СД 2 типа и уже развившимся раком предстательной железы [12]. Снижение риска ассоциированного с диабетом рака предстательной железы, вероятно, объясняется тем, что при ожирении и СД 2 типа часто наблюдаются низкие уровни тестостерона, защищающие предстательную железу от развития рака. Дополнительный онкопротективный эффект оказывает снижение экспрессии андрогеновых рецепторов под влиянием гипергликемии [4].

#### ***Предиабет***

Результаты ряда популяционных исследований указывают на увеличение частоты случаев

выявляемости онкопатологии в течение нескольких месяцев или первого года после постановки диагноза диабета. Все это свидетельствует о высоком риске развития рака у лиц с предиабетом. У этой категории пациентов повышена вероятность развития колоректального рака, рака легких, печени, ПЖ, простаты, эндометриального рака, рака яичника и шейки матки [30]. Повышенная онковыявляемость объясняется, вероятно, увеличением частоты тестирования и скринингования новых случаев диабета. После определенного исходного периода, как свидетельствуют данные одного из когортных ретроспективных исследований, риск для отдельных типов рака остается повышенным, включая колоректальный и эндометриальный рак, рак печени и ПЖ, а уже спустя 3 мес у мужчин с установленным СД 2 типа уменьшается вероятность выявления рака предстательной железы [27].

В австралийском ретроспективном когортном исследовании сообщается о повышении выявляемости рака молочной железы у женщин с предиабетом [33], а в исследовании из Канады диагноз рака молочной железы был установлен у 9,7–24,9% пациенток с СД за 5,5-летний период наблюдения [28]. Авторы этих двух исследований пришли к заключению о самом высоком риске развития рака молочной железы у женщин с предиабетом.

#### ***Сахарный диабет 1 типа***

В отличие от СД 2 типа, диабету 1 типа не отводится столь высокая роль в повышении риска онкопатологии, но поскольку гипергликемия у пациентов с СД 2 типа является важным фактором риска онкопатологии, предполагается, что онкориск и смертность от онкопричин также могут быть повышенными у лиц с СД 1 типа. В нескольких исследованиях изучалась ассоциация СД 1 типа с онкопатологией. В одном из когортных исследований, проведенных в Швеции, у пациентов с СД 1 типа отмечен повышенный риск развития рака желудка, эндометрия и рака шейки матки. Во втором исследовании из Швеции обнаружено повышение общего онкориска на 17% у пациентов с СД 1 типа, госпитализированных в стационар. У стационарных больных был выявлен повышенный риск развития рака желудка, чешуйчатого рака кожи и лейкемии [16]. В популяционном исследовании из Великобритании сообщается о повышенной частоте овариального рака и смертности от него у женщин с СД 1 типа [12]. Дальнейшие проспективные исследования позволяют уточнить, насколько выражена ассоциация СД 1 типа

с риском возникновения рака, частотой онкозаболеваемости и смертности от специфических злокачественных опухолей.

## 2. МЕХАНИЗМЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ ОЖИРЕНИЕ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И ОНКОПАТОЛОГИЮ

### 2.1. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия

Известно, что ИР положительно коррелирует с абдоминальным ожирением и почти 90% всех больных СД 2 типа в мире инсулинорезистентны. Гиперинсулинемия (ГИ), тесно коррелирующая с ИР, обнаружена у женщин с раком молочной железы. Сегодня установлено, что ГИ через активацию инсулиновых рецепторов на поверхности мембран опухолевых клеток вносит определенный вклад в опухолевый рост и прогрессирование онкопатологии [3].

Рецепторы к инсулину экспрессируются во многих тканях, и не только в метаболически активных. У плода их экспрессия важна для роста, а ГИ способствует макросомии. Опухоли, локализованные в молочной железе, кишечнике, легких, предстательной железе, отличаются гиперэкспрессией инсулиновых рецепторов. Экспрессия инсулиновых рецепторов в ткани опухоли молочной железы, как правило, не подавляется в ответ на ГИ и чаще служит медиатором митогенной активности опухолевых клеток [12].

В крупнокортных исследованиях изучалась возможная ассоциация ГИ с риском рака и смертностью от онкопатологии. Маркерами секреции инсулина служили уровни инсулина или С-пептида. С-пептид, как известно, секретируется вместе с инсулином, имеет более длительный период полужизни, чем инсулин, не разрушается печенью, а отсюда, является более стабильным маркером инсулиновой секреции. В когортном исследовании The Nurses' Health Study обнаружена ассоциация между уровнем С-пептида и инвазией рака молочной железы, особенно у эстроген-рецептор-негативной опухоли [2]. В исследовании HEAL (The Healthy Eating, Activity and Lifestyle study) обнаружено увеличение риска смерти от рака молочной железы на 35% у женщин с эстроген-рецептор-позитивными опухолями [33]. Данные исследования EPIC (The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study) свидетельствуют о двукратном увеличении риска возникновения рака молочной железы у женщин старше 60 лет с повышенным уровнем С-пептида. Содержание в крови С-пептида коррелиро-

вало с повышением риска колоректального рака на 37% и четырехкратным увеличением риска рака эндометрия. И тем не менее, не во всех исследованиях отмечена положительная корреляционная взаимосвязь между концентрацией в крови С-пептида и риском развития злокачественных опухолей. Как свидетельствуют данные одного из мета-анализов, у женщин с повышенными сывороточными уровнями инсулина или С-пептида не обнаружено увеличения риска рака молочной железы даже после поправки на ИМТ, от которого, как известно, зависит концентрация инсулина и С-пептида в крови [3].

В двух исследованиях the Health Professionals Follow-Up Study и the CPSII Nutrition cohort не обнаружено четкой корреляции между циркулирующим в крови С-пептидом, риском развития и прогрессирования рака предстательной железы или фатального исхода от этой онкопатологии [27, 38]. В исследовании Physicians Health Study сделан вывод о том, что у мужчин с ожирением и повышенными уровнями С-пептида риск смерти от рака предстательной железы в 4 раза выше по сравнению с мужчинами, имеющими нормальное содержание С-пептида в крови [12].

На экспериментальных моделях мышей-самок с ГИ продемонстрировано влияние последней на развитие рака молочной железы независимо от гипергликемии, ДЛП или повышенной концентрации в крови воспалительных цитокинов [7]. Снижение концентрации инсулина в крови мышей-самок с помощью агониста  $\beta_3$ -адренорецептора или блокады инсулиновых рецепторов с помощью ингибитора тирозинкиназы уменьшало рост первичных опухолей, в то время как использование в условиях эксперимента митогенного аналога инсулина увеличивало опухолевый рост и распространение метастазов [25]. Полученные в эксперименте данные подтверждают гипотезу о том, что эндогенная ГИ стимулирует первичный опухолевый рост (раковых клеток опухоли молочной железы) через активацию инсулинового рецептора и/или воздействие на инсулиновый рецептор инсулиноподобного фактора роста (ИПФР) [11].

Еще одним способом воспроизведения ГИ в эксперименте является индуцированное гиперкалорийной диетой ожирение. Скармливание мышей пищей с высоким содержанием жиров вызывает ожирение и высвобождение в кровотоке животных цитокинов, включая фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и интерлейкин 6 (ИЛ-6). В таких условиях у мышей прогрессирует нарушение толерантнос-

ти к углеводам, развиваются гиперлептинемия и гиперрезистинемия, а также гипoadипонектинемия. Все это создает благоприятные условия для стимуляции опухолевого роста при локализации первичного рака в кишечнике, тканях щитовидной и молочной желез, желудке у лабораторных мышей с индуцированным алиментарным ожирением [25].

Таким образом, ГИ вносит важный вклад в прогрессирование опухолевого роста, однако следует учитывать также вклад других метаболических нарушений и провоспалительных факторов.

## 2.2. Гипергликемия

Гипергликемия при СД 2 типа, как известно, является следствием относительной недостаточности инсулина, а при СД 1 типа — следствием его абсолютной недостаточности.

Клетки злокачественных опухолей в сравнении с неопухолевыми клетками в большей степени поглощают глюкозу, образуя энергетические субстанции за счет гликолиза и продукции лактата, нежели за счет окислительного фосфорилирования. Интенсивный аэробный гликолиз, происходящий в клетках большинства опухолей, является следствием стимуляции онкогенами экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию процесса гликолиза, и мутаций в противоопухолевых генах [7].

В нескольких клинических исследованиях изучалась ассоциация между гликемическим контролем, оцениваемым по уровню гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), с риском рака и смертностью от онкологических причин. Опубликованы результаты мета-анализа 14 исследований, изучавших взаимосвязь уровней  $HbA_{1c}$ , находившихся у пациентов в предиабетическом и диабетическом диапазоне, с риском возникновения различных злокачественных опухолей. Сообщается о повышенном риске рака молочной железы у женщин с уровнем  $HbA_{1c} > 8,5\%$ , колоректального рака при уровне  $HbA_{1c} > 6,5\%$  и повышенном риске злокачественной онкопатологии желудка, ПЖ, печени у пациентов с уровнем  $HbA_{1c}$  в диабетическом диапазоне. Отмечено снижение частоты случаев рака предстательной железы у мужчин по мере повышения содержания в крови  $HbA_{1c}$  [8]. Однако в этих популяционных исследованиях не учитывались метаболические и диетические факторы, ухудшающие гликемический контроль. Поэтому в экспериментальных исследованиях на моделях животных были изучены эффекты гипергликемии на опухолевый рост с помощью стрептозоцина — химического соединения, оказывающего токсическое воздействие на  $\beta$ -клетки ПЖ.

Выбор стрептозоцина был обусловлен его способностью вызывать гипергликемию без ГИ, что исключало влияние последней на опухолевый рост. У мышей с индуцированным с помощью стрептозоцина СД отмечалось замедление роста иплантированных раковых клеток предстательной железы человека. Учитывая существующую обратную зависимость между уровнем  $HbA_{1c}$  и возникновением или прогрессированием рака предстательной железы, этот результат не удивителен. У животных с индуцированным с помощью стрептозоцина СД обнаружено также подавление опухолевого роста в ткани ПЖ и молочных желез. Отсюда следует, что несмотря на интенсивное поглощение глюкозы опухолевой тканью из кровотока, дополнительное поступление глюкозы к опухолевым клеткам в условиях гипергликемии не способствует прогрессированию опухолевого роста [4].

В условиях гипергликемии в избыточном количестве могут образовываться продукты гликации (гликозилирования) в результате неэнзиматического взаимодействия глюкозы или других сахаров со свободными аминокетильными группами белков, липидов или нуклеиновых кислот. Повышенный уровень  $HbA_{1c}$  у пациентов с СД является маркером повышенного содержания в крови конечных продуктов гликации, которые могут оказывать стимулирующее влияние на опухолевый рост через провоспалительные эффекты [29].

## 2.3. Дислипидемия

Дислипидемия характерна как для пациентов с ожирением, так и для пациентов с СД 2 типа. У них часто наблюдается смешанная ДЛП с повышенным содержанием в крови холестерина на липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), мелких плотных частиц ЛПНП и сниженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [26]. По данным Фремингемского исследования (Framingham Offspring cohort study), повышенное содержание ХС, особенно в ЛПОНП, и низкая его концентрация в составе ЛПВП ассоциировались с более высоким риском злокачественной онкопатологии. Мета-анализ специальных исследований позволяет заключить, что увеличение содержания в сыворотке крови общего холестерина (ОХС)  $> 6,5$  ммоль/л ассоциируется с повышением риска рака на 18%, ТГ  $> 1,71$  ммоль/л — с повышением онкориска на 20%, а снижение уровня ХС ЛПВП  $< 1,03$  ммоль/л увеличивает онкозаболеваемость на 15% [12]. Увеличение содержания ХС в составе ЛПОНП и ЛПНП

ассоциируется с повышением риска возникновения рака молочной железы с эстроген-рецептор-негативными раковыми клетками, риска рецидива опухоли и смертности от онкопатологии [41].

Статинотерапия, применяемая для коррекции ДЛП у пациентов с диабетом и ожирением, ассоциируется со снижением общего риска смерти от онкологических причин, снижением риска возникновения отдельных видов рака в частности, гепатоцеллюлярной карциномы, риска рецидива опухоли и смертности от рака предстательной и молочной желез [14].

Предполагают, что статины снижают смертность от онкопричин за счет уменьшения содержания ОХС в крови, путем подавления синтеза ХС в опухолевых клетках, а также за счет противовоспалительных эффектов [24]. Однако не во всех исследованиях сообщается об онкопротективных свойствах статинов, приводящих к снижению частоты онкопатологии. Возможно, это связано с разными эффектами статинов на метастазирование опухолей, рецидивы опухолевого роста и смертность от онкопричин. Важным фактором является различное влияние ХС на опухолевый рост и разная ответная реакция опухолевой ткани на гиполипидемическую терапию, изменяющую поступление липидов к раковым клеткам. Дополнительными факторами могут быть отличия в фармакологических свойствах статинов, касающиеся растворимости этих препаратов в жидкостях организма человека, печеночного захвата статинов и связывания их с белками крови [37].

Сегодня механизмы вовлечения ХС в рост и прогрессирование опухолей продолжают изучаться. Известно, что рецепторы к ЛПНП хорошо экспрессируются в раковых клетках. Отсюда следует, что последние имеют возможность получать ХС из ЛПНП, ЛПОНП и ремнантов ЛПОНП. В эксперименте на образцах опухолевых клеток ткани молочной железы было показано, что более выраженная экспрессия рецепторов к ЛПНП на их поверхности коррелирует с прогрессированием злокачественного клеточного роста, плохим ответом на химиотерапию и быстрым фатальным исходом онкопатологии. В культурах раковых клеток простаты и молочной железы *in vitro* ХС в составе ЛПНП ускоряет клеточную пролиферацию, а подавление экспрессии рецепторов к ЛПНП в колониях раковых клеток простаты нарушает этот процесс [40]. Холестерин может ускорять пролиферацию клонов раковых клеток молочной железы, толстого кишечника и простаты *in vitro* через активацию фосфатидил-инозитол-3-киназы [37]. В нормальных физиологических условиях ХС

является предшественником для синтеза прогестерона, эстрогенов и андрогенов. В раковых клетках предстательной железы человека обнаружена экспрессия энзимов, необходимых для синтеза тестостерона и дигидротестостерона, а это доказывает способность клеток злокачественной опухоли синтезировать андрогены из ХС. Отсюда следует, что возможен рост опухолевой ткани вследствие стимуляции синтезированными андрогенами соответствующих андрогеновых рецепторов в раковых клетках даже в условиях безандрогеновой терапии [39].

Холестерин метаболизируется до биологически активных оксистеролов, одним из которых является 27-гидроксихолестерин. Последний, как и другие оксистеролы, увеличивает содержание воспалительных цитокинов в атеросклеротических бляшках, а следовательно, может опосредовано влиять на опухолевый рост через усиление воспаления [24].

#### 2.4. Факторы жировой ткани

Жировая ткань является важным органом, вырабатывающим адипокины, воспалительные цитокины и ферменты, дисрегуляция которых при СД 2 типа и ожирении играет потенциальную роль в прогрессировании опухолевого роста и метастазирования. Кроме того, избыточно развитая жировая ткань может окружать органы, в которых развивается онкопроцесс, как, например, молочная железа. Отсюда следует, что изменения в жировой ткани при ожирении и СД 2 типа могут приводить к высвобождению в кровоток факторов, промотирующих опухолевый рост. Жировая ткань, непосредственно окружающая опухоль, может существенно влиять на пролиферацию раковых клеток через выделение адипокинов, воспалительных цитокинов и ферментов [32].

При злокачественной онкопатологии, ожирении, СД 2 типа наблюдается дисрегуляция отдельных воспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ ), содержание которых повышается как в жировой ткани, так и в кровотоке. При ожирении и СД 2 типа жировая ткань инфильтрирована макрофагами и Т-клетками, что приводит к состоянию хронического вялотекущего воспаления [6].

Системный выброс воспалительных цитокинов в кровоток и их локальная продукция в перитуморальной строме ассоциируются с прогрессированием опухолевого роста и метастазированием. Стимулирующие эффекты воспалительных цитокинов на опухолевый рост в основном опосредуются активацией ядерных сигнальных механизмов, вносящих вклад в ан-

гиогенез опухоли и изменение фенотипа раковых клеток от эпителиального до мезенхимального, отличающегося способностью к быстрому метастазированию [18].

### 2.5. Кишечная микробиота

Роль кишечной микробиоты в развитии ИР и СД 2 типа — это предмет продолжающихся научных исследований. В отдельных из них сообщается, что некоторые кишечные микроорганизмы в избыточном количестве продуцируют липополисахариды, что приводит к хроническому воспалению и ИР, в то время как другие бактерии выделяют протективные факторы, включая бутират, способный активировать кишечный глюконеогенез или кобаламин с фолиевой кислотой, улучшающий общий метаболизм [23].

Сегодня известно, что дисбиоз кишечной микробиоты увеличивает риск отдельных видов рака. Поскольку микрофлора кишечника непосредственно взаимодействует с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), самой частой онкопатологией, связанной с ее нарушениями, является колоректальный рак. В ряде исследований сообщается об ассоциации отдельных колоний кишечных бактерий, в частности *fusobacterium nucleatum*, с колоректальным раком. Кишечная микробиота также ассоциируется с другими опухолями ЖКТ: гепатоцеллюлярной карциномой, раком желчного пузыря, ПЖ, глотки. Механизмы взаимосвязи кишечного дисбиоза с онкопатологией ЖКТ продолжают интенсивно изучаться. До сих пор неизвестно, связана ли онкопатология с вырабатываемыми кишечной микрофлорой провоспалительными, протективными или токсическими факторами, а возможно, и с их комбинацией. Интересно, что бутират обладает противоопухолевыми свойствами за счет подавления пролиферации опухолевых клеток и индукции их апоптоза. Это еще раз доказывает взаимосвязь протективных свойств отдельных видов кишечных бактерий в отношении развития метаболических нарушений и онкопатологии [36].

## 3. ВОЗМОЖНОСТИ АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В СНИЖЕНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОНКОПАТОЛОГИИ

### 3.1. Метформин

Метформин подавляет печеночный глюконеогенез за счет активации или фосфорилирования аденозинмонофосфаткиназы (АМФК) в печени. Влияние метформина на АМФК в опухолевых

клетках приводит к подавлению синтеза липидов в опухолевой ткани. Препарат может замедлять опухолевый рост за счет снижения действия инсулина на опухолевые клетки. Этот эффект метформина связан со способностью препарата уменьшать содержание инсулина и глюкозы в крови. Подавляя активность ксенокиназы, метформин нарушает захват глюкозы раковыми клетками, а угнетая ангиогенез — снижает риск метастазирования опухоли [34, 35].

### 3.2. Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы относятся к агонистам  $\gamma$ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (РАПП- $\gamma$ ) — фактором транскрипции, преимущественно экспрессирующимся в адипоцитах. РАПП- $\gamma$  представляет собой ядерный рецептор, образующий гетеродимер с ретиноидным X-рецептором, регулирующим экспрессию генов, вовлеченных в контроль дифференцирования адипоцитов, воспаления, действия инсулина, а также липидный обмен. Активация РАПП- $\gamma$  с помощью тиазолидиндионов уменьшает высвобождение свободных жирных кислот из адипоцитов, снижает продукцию простагландинов, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, лептина и резистина адипоцитами, увеличивает продукцию адипонектина и поглощение глюкозы адипоцитами за счет улучшения чувствительности жировой ткани к инсулину [26].

Первые экспериментальные исследования на моделях животных с раком предстательной железы, продемонстрировавшие антинеопластические эффекты тиазолидиндионов, были выполнены с троглитазоном. Антипролиферативные эффекты препарата изучались с клонами злокачественных клеток нескольких опухолей и были успешно подтверждены. В клинических исследованиях (фаза II) противоопухолевые эффекты троглитазона при метастатическом колоректальном раке и рефрактерных к лечению метастазах рака молочной железы не выявлены. Данные мета-анализа рандомизированных клинических исследований с другим представителем класса тиазолидиндионов розиглитазоном свидетельствуют о значительном снижении частоты онкозаболеваемости в группе розиглитазона в сравнении с контрольной когортой пациентов, не принимавших препарат [5].

Доклинические исследования с еще одним представителем класса тиазолидиндионов пиоглитазоном, выполненные *in vitro* и на моделях экспериментальных животных, подтвердили антинеопластические эффекты этого препарата. И тем не менее, в 2011 г. были опубликованы результаты промежуточного анализа когорты

пациентов с СД 2 типа из регистра Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry, свидетельствующие о повышении риска рака мочевого пузыря на 40% среди больных, получавших пиоглитазон более 2 лет [1]. Последующий анализ этой же когорты пациентов с поправкой на альбуминурию заметно уменьшил риск рака мочевого пузыря у больных диабетом на фоне терапии пиоглитазоном, что требует уточнения причин расхождения полученных результатов. Среди предполагаемых причин возможны диагностические погрешности, частый скрининг пациентов на альбуминурию, более частое выявление субклинического рака мочевого пузыря [9].

### 3.3. Инсулиноterapia

Лица как с СД 1 типа, так и достаточно много пациентов с СД 2 типа нуждаются в заместительной инсулинотерапии с целью профилактики и лечения гипергликемии. Благодаря методам молекулярной биологии, в частности рекомбинантным технологиям, созданы рекомбинантные аналоги человеческого инсулина, заменившие в клинической практике свиной и бычий инсулин в 80-е гг. прошлого столетия. Аналоги инсулина усовершенствовались в своем физиологическом профиле действия, связанном с приемом пищи, и с целью профилактики гипогликемии. Сегодня в клинической практике применяются аналоги инсулина быстрого и пролонгированного действия [17].

Аналог инсулина, не используемый в клинической практике, известный как AspB10, имеет в 10-м положении В-цепи молекулы аминокислотную замену гистидина на аспарагин. Этот аналог инсулина способен вызывать спонтанные опухоли молочных желез у самок крыс в эксперименте и отличается митогенной активностью *in vitro* в культуре раковых клеток молочной железы человека и клеток злокачественных опухолей толстого кишечника и молочной железы экспериментальных животных [11].

Для понимания механизмов, опосредующих митогенные эффекты AspB10 инсулина, были выполнены исследования *in vitro* и *in vivo*. Изначально предполагалось, что митогенные эффекты AspB10 инсулина обуславливаются большим его сродством к рецептору ИПФР, чем человеческого инсулина. В клонах раковых клеток молочной железы человека AspB10 инсулин продемонстрировал более длительное формирование инсулинового рецептора и более интенсивное фосфорилирование ингибирующих этот процесс белков. В исследованиях *in vivo* на моделях животных с алиментарно индуцированным ожирением и животных без ожирения, но с ГИ,

имплантированные клоны раковых клеток опухоли толстого кишечника и молочной железы морской свинки дали интенсивный рост на фоне инъекций AspB10 инсулина. В раковых клетках опухоли молочной железы *in vivo* обнаружено более интенсивное фосфорилирование инсулинового рецептора, нежели рецептора ИПФР под влиянием инъекций AspB10 инсулина. Приведенные экспериментальные данные позволяют заключить, что, вероятно, митогенные эффекты AspB10 инсулина опосредуются как более высоким его сродством к инсулиновому рецептору, так и более пролонгированным фосфорилированием самого рецептора и ингибирующих рецептор протеинов. Поэтому при разработке новых аналогов инсулина важно тестировать аналог не только на сродство к рецептору ИПФР и инсулина, но и на активацию сигнальных для инсулинового рецептора белков [22].

### Заключение

Лица с ожирением и СД 2 типа подвержены более высокому риску развития и смерти от злокачественной онкопатологии. Этот риск ассоциируется с метаболическими нарушениями, наблюдающимися при ожирении и СД 2 типа. Предметом продолжающихся исследований сегодня остается выделение главных метаболических факторов, инициирующих и ускоряющих рост опухолевой ткани.

Известные сегодня патогенетические взаимосвязи между ожирением, диабетом и злокачественной онкопатологией требуют более углубленного изучения и своевременной элиминации. Актуальными современными направлениями исследований являются: роль активации инсулинового рецептора в развитии рака; вклад липидов в рост раковой опухоли и ее метаболизм; роль дисбиоза кишечника в патогенезе ожирения, диабета и онкопатологии; участие конечных продуктов гликации белков в канцерогенезе и роль новых адипокинов в прогрессировании опухолевого роста. Разрешение этих актуальных проблем позволит выделить факторы с целенаправленным воздействием для снижения темпов опухолевого роста, а также уточнить, какие виды злокачественных опухолей наиболее чувствительны к метаболическим факторам, промотирующим опухолевый рост в условиях ожирения и диабета. У лиц с нарушением обмена веществ важно идентифицировать специфические мутации в раковых клетках, делающих последние чувствительными к факторам прогрессирования опухолевого роста. В результате такой идентификации можно будет уточнить, какие виды злокачественных опухолей



наиболее вероятно ответят на коррекцию метаболических нарушений.

Важное место как сегодня, так и в будущем должны занять клинические исследования по изучению последствий коррекции метаболических нарушений у лиц с ожирением и диабетом (бариатрическая хирургия, антидиабетическая

медикаментозная терапия) на снижение опухолевого роста. Поскольку ожирение и диабет угрожают сегодня всемирной эпидемией, чрезвычайно актуальной является ускоренная разработка стратегий, направленных на снижение развития опухолей и смертности от онкопатологии у лиц с метаболическими нарушениями.

**Конфликта интересов нет.**

## Список литературы

- Adil M., Khan R.A., Ghosh P. et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies using real world data // *Clin. Epidem. Global Health.*— 2018.— Vol. 6.— № 2.— P. 61—68.
- Ahern T.P., Hankinson S.E., Willett W.C. et al. Plasma C-peptide, mammographic breast density, and risk of invasive breast cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention.*— 2013.— Vol. 22.— P. 1786—1796.
- Autier P., Koechlin A., Boniol M. et al. Serum insulin and C-peptide concentration and breast cancer: a meta-analysis // *Cancer Causes Control.*— 2013.— Vol. 24.— P. 873—883.
- Barbosa-Desongles A., Hernandez C., De Torres I. et al. Diabetes protects from prostate cancer by downregulating androgen receptor: new insights from LNCaP cells and PAC120 mouse model // *PLoS One.*— 2013.— Vol. 8.— P. e74179.
- Blunt S.K., Mohr A.M., Bailey J.M. et al. Rosiglitazone and gemfibrozil in combination reduces immune suppression and modulates T cell proliferations in pancreatic cancer // *Cancer Immunol. Immunother.*— 2013.— Vol. 62.— P. 225—236.
- Boutari Ch., Mantzoros Ch.S. Inflammation: a key player linking obesity with malignancies // *Metab. Clin. Experim.*— 2018.— Vol. 81.— P. A3—A6.
- Chang S-C., Yang W-C.V. Hyperglycemia, tumorogenesis, and chronic inflammation // *Critical Reviews in Oncology // Hematology.*— 2016.— Vol. 108.— P. 146—153.
- De Beer J.C., Liebenberg L. Does cancer risk increase with HbA1c independent of diabetes? // *Br.J.Cancer.*— 2014.— Vol. 110.— P. 2361—2368.
- Dolin P. Pioglitazone: bladder cancer and detection bias // *J. Diabetes.*— 2014.— Vol. 6.— P. 193—194.
- Front-Burgada J., Sun B., Karin M. Obesity and cancer: the oil that feeds the flame // *Cell. Metab.*— 2016.— Vol. 23.— N 1.— P. 48—62.
- Gallagher E.J., Alikhani N., Tobin-Hess A. et al. Insulin receptor phosphorylation by endogenous insulin or the insulin analog Asp10 promotes mammary tumor growth independent of the IGF-1 receptor // *Diabetes.*— 2013.— Vol. 62.— P. 3553—3560.
- Gallagher E.J., LeRoith D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality // *Physiol. Rev.*— 2015.— Vol. 95.— P. 727—748.
- Gaudet M.M., Carter B.D., Patel A.V. et al. Waist circumference, body mass index, and postmenopausal breast cancer in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort // *Cancer Causes Control.*— 2014.— Vol. 25.— P. 737—745.
- Gristina V., Cupri M.G., Torchio M. et al. Diabetes and cancer: a critical appraisal of the pathogenetic and therapeutic links (Review) // *Intern. J. Oncol.*— 2014.— Vol. 399.— P. 131—136.
- Gutierrez-Salmeron M., Chocarro-Calvo A., Garcia-Martinez J.M. et al. Epidemiological bases and molecular mechanisms linking obesity, diabetes and cancer // *Endocrinol. Diabetes Nutr.*— 2017.— Vol. 64.— P. 109—117.
- Harding J.L., Shaw J.E., Peeters A. et al. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling associations, detection bias, and reverse causation // *Diabetes Care.*— 2015.— Vol. 38.— N 2.— P. 264—270.
- Home Ph. Insulin therapy and cancer // *Diabetes Care.*— 2013.— Vol. 36 (Suppl. 2)— P. S240—S244.
- Howe L.R., Subbaramaiah K., Hudis C.A., Dannenberg A.J. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer // *Clin.Cancer. Res.*— 2013.— Vol. 19.— P. 6074—6083.
- Jimenez C.G., Gtierrez-Salmeron M., Chocarro-Calvo A. et al. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies // *BJC.*— 2016.— Vol. 114.— P. 716—722.
- Joost H.G. Diabetes and cancer: epidemiology and potential mechanisms // *Diabetes Vasc. Dis. Res.*— 2014.— Vol. 11.— N 6.— P. 390—394.
- Kamel M., Al-Amodi H., Mukhtar M. Obesity and cancer: evidence, postulated mechanisms and perspectives // *Obes. Control Ther.*— 2017.— Vol. 4.— N 1.— P. 1—11.
- Karlstad O., Starup-Linde J., Vestergaard P. et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer — systematic review and meta-analysis of observational studies // *Curr. Drug Saf.*— 2014.— Vol. 8.— N 1.— P. 333—348.
- Khan M.T., Nieuwdorp M., Backhead F. Microbial modulation of insulin sensitivity // *Cell Metab.*— 2014.— Vol. 20.— P. 753—760.
- Kim S.M., Jang H., Son Y. et al. 27-Hydroxycholesterol induces production of tumor necrosis factor-alpha from macrophages // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2013.— Vol. 430.— P. 454—459.
- Kim W.G., Park J.W., Willingham M.C., Cheng S.Y. Diet-induced obesity increases tumor growth and promotes anaplastic change in thyroid cancer in a mouse model // *Endocrinology.*— 2013.— Vol. 154.— P. 2936—2947.
- Klop B., Elte J.W., Cabezas M.C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets // *Nutrients.*— 2013.— Vol. 5.— P. 1218—1240.
- Lai G.Y., Giovannucci E.L., Pollak M.N. et al. Association of C-peptide and leptin with prostate cancer incidence in the Health Professionals Follow-Up Study // *Cancer Causes Control.*— 2014.— Vol. 25.— P. 625—632.
- Lipscombe L.L., Chan W.W., Yun L. et al. Incidence of diabetes among postmenopausal breast cancer survivors // *Diabetologia.*— 2013.— Vol. 56.— P. 476—483.
- Moy K.A., Jiao L., Freedman N.D. et al. Soluble receptor for advanced glycation end products and risk of liver cancer // *Hepatology.*— 2013.— Vol. 57.— P. 2338—2345.
- Mendonca F.M., de Sousa F.R., Barbosa A.L. et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: which link? // *Metabolism.*— 2015.— Vol. 64.— P. 182—189.
- Nimptsch K., Pischon T. Body fatness, related biomarkers and cancer risk: an epidemiological perspectives // *Horm. Molec. Clin. Invest.*— 2015.— Vol. 22.— № 2.— P. 3—14.
- Ohashi K., Shibata R., Murohara T., Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases // *Trends Endocrinol. Metab.*— 2014.— Vol. 25.— P. 348—355.
- Onitilo A.A., Stankowsky R.V., Berg R.L. et al. Breast cancer incidence before and after diagnosis of type 2 diabetes mellitus in women: increased risk in the prediabetes phase // *Eur. J. Cancer Prevention.*— 2014.— Vol. 23.— P. 76—83.
- Orecchioni S., Reggiani F., Talarico G. et al. The biguanides metformin and phenformin inhibit angiogenesis, local and metastatic growth of breast cancer by targeting both neoplastic and microenvironment cells // *Int. J. Cancer.*— 2015.— Vol. 136.— P. E534—E544.
- Salani B., Marini C., Rio A.D. et al. Metformin impairs glucose consumption and survival in Calu-1 cells by direct inhibition of xeno-kinase-II // *Scientific Reports.*— 2013.— Vol. 3.— P. 2070—2071.
- Sheflin A.M., Whitney A.K., Weir T.L. Cancer-promoting effects of microbial dysbiosis // *Curr. Oncol. Reports.*— 2014.— Vol. 16.— P. 406—408.

37. Sheinman S.J., Rostaker R., LeRoith D. Cholesterol affects gene expression of the Jun family in colon carcinoma cells using different signaling pathways // *Mol. Cell. Endocrinol.*— 2013.— Vol. 374.— P. 101—107.
38. Stevens V.L., Jacobs E.J., Sun J., Gapstur S.M. No association of plasma levels of adiponectin and C-peptide with risk of aggressive prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention.*— 2014.— Vol. 23.— P. 890—892.
39. Tahergorabi Z., Khazaei M., Moodi M., Chamani E. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms // *Cell Biochemistry & Function.*— 2016.— Vol. 34.— № 8.— P. 533—545.
40. Taylor R.A., Lo J., Ascui N., Watt M.J. Linking obesogenic dysregulation to prostate cancer progression // *Endocrine Connections.*— 2015.— Vol. 4.— N 4.— P. R68—R80.
41. Uzunlulu M., Caklili O.T., Oguz A. Association between metabolic syndrome and cancer // *Ann. Nutr. Metab.*— 2016.— Vol. 68.— P. 173—179.

### В.А. Чернишов

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

## Ожиріння, цукровий діабет і онкопатологія: популяційні й патогенетичні аспекти

Оглядову статтю присвячено обговоренню популяційних і патогенетичних аспектів взаємозв'язку між ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) та онкопатологією, а також даних про вплив лікувальних заходів, що застосовуються в корекції ожиріння і ЦД, на зниження ризику виникнення раку.

Наведено дані популяційних досліджень, які вивчали ризик захворюваності онкопатологією й смертність від онкопринчин серед осіб з ожирінням і ЦД. Важливе місце відведено обговоренню асоціації онкоризику з метаболічними порушеннями, що спостерігаються при ожирінні й ЦД 2 типу, а також механізмів, які пов'язують ожиріння і ЦД 2 типу з онкопатологією.

Наведено результати мета-аналізів досліджень, які вивчали вплив зниження ваги тіла на онкоризик, а також дані експериментальних досліджень щодо вивчення можливостей антидіабетичної терапії в зниженні ризику розвитку й прогресування онкопатології.

Підкреслюється важливість виділення головних метаболічних факторів, що ініціюють й прискорюють ріст пухлинної тканини, з метою їх своєчасної елімінації.

**Ключові слова:** ожиріння, цукровий діабет, рак, епідеміологія, патогенетичні механізми.

### V.A. Chernyshov

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

## Obesity, diabetes mellitus and oncopathology: epidemiological and pathogenetic aspects

The review article is devoted to discussion of epidemiological and pathogenetic aspects of relationship between obesity, diabetes mellitus (DM) and oncopathology as well as to discussion of the data about the influence of therapeutical measures used in correction of obesity and DM on reduction of cancer risk.

The data from epidemiological investigations studied a risk of oncomorbidity and mortality from oncologic causes among obese and diabetic persons are adduced. The important place is paid to discussion of association of oncorisk with metabolic disorders observed in obesity and type 2 DM as well as to mechanisms linked obesity, type 2 DM and oncopathology.

The results from metaanalyses of investigations studied the influence of body weight loss on oncorisk and the data of experimental investigations studied the possibilities of antidiabetic therapy in the reduction of risk of development and progression of oncopathology are cited.

The importance to reveal the main metabolic factors initiated and accelerated tumor growth aimed to their timely elimination is emphasized.

**Key words:** obesity, diabetes mellitus, cancer, epidemiology, pathogenetic mechanisms.