

Биохимические механизмы, связывающие диабет и рак. Действие метформина

В.М. Пушкарёв,
Л.К. Соколова,
В.В. Пушкарёв,
Н.Д. Тронько

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В обзоре обобщен и проанализирован материал, посвященный биохимическим механизмам, связывающим патогенез рака и диабета. Представлены данные об участии гиперинсулинемии, гипергликемии, вызванного ожирением хронического воспаления, дефектов аутофагии и стресса эндоплазматического ретикула в патологической трансформации клеток различных тканей и органов. Отдельное внимание уделяется противоопухолевой активности метформина — важнейшего сахароснижающего препарата, используемого при диабете 2-го типа. Описаны связи между диабетом и различными типами рака. Оценивается перспективность использования антидиабетических препаратов для профилактики и лечения рака.

Ключевые слова: диабет, рак, гиперинсулинемия, гипергликемия, ожирение, метформин.

Предполагается, что существует устойчивая связь между сахарным диабетом (СД), особенно СД 2-го типа (СД2), и канцерогенезом. Гиперинсулинемия (ГИ), гипергликемия, вызванное ожирением хроническое воспаление, нарушение аутофагии и стресс эндоплазматического ретикула (ЕР) — возможные связывающие элементы между СД и раком. В первую очередь трансформация ткани происходит в поджелудочной железе и печени, но есть и другие органы, вовлеченные в канцерогенез у пациентов с диабетом: молочные железы, эндометрий, мочевого пузыря и почки. Считается также, что существует связь между заболеваемостью раком и приемом антидиабетических

лекарств. Причем некоторые лекарства снижают риск канцерогенеза, другие — повышают этот риск. Особое внимание сейчас уделяется противоопухолевой активности метформина — важнейшего сахароснижающего препарата, используемого при СД2. Положительный эффект метформина был отмечен в отношении опухолей молочной и поджелудочной желез, печени, толстой кишки, яичников и простаты [1].

СД — это группа заболеваний, характеризующихся устойчивой гипергликемией, вызванной уменьшенной секрецией инсулина, нарушением его функции или рецепции. Гипергликемия приводит к повреждению и дисфункции различных органов (почек, сердца, глаз, кровеносных сосудов). Кроме того, доказана связь между СД и канцерогенезом [2, 3], наиболее выраженная при СД2.

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: pushkarev.vm@gmail.com

© В.М. Пушкарёв, Л.К. Соколова, В.В. Пушкарёв, Н.Д. Тронько

Огляди

Отмечен также риск канцерогенеза при СД1, хотя и менее очевидный [4]. Установлены связи также между канцерогенезом и фармакотерапией СД.

Показано, что СД2 увеличивает риск рака поджелудочной железы, печени, молочной железы, эндометрия, мочевого пузыря и почек и неходжкинской лимфомы [5]. Наиболее сильная ассоциация относится к раку поджелудочной железы и печени. СД1 является фактором, повышающим риск развития рака желудка, шейки матки, эндометрия, плоскоклеточного рака кожи и острой лимфатической лейкемии [4].

Биохимические механизмы, связывающие СД и канцерогенез

1. Гиперинсулинемия/инсулинорезистентность (ГИ/ИР)

ИР характерна для людей с ожирением или СД2, у которых действие инсулина нарушается в периферических тканях-мишенях, что часто сопровождается увеличением уровня циркулирующего инсулина [6]. Инсулин и IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста) активируют рецепторные тирозинкиназы — рецептор инсулина (IR) и рецептор IGF-1 (IGF-1R). Показано, что экспрессия IR (особенно фетальной изоформы IR-A) и IGF-R выше в злокачественных клетках [6, 7]. Опухолевые клетки обладают способностью генерировать гибридные рецепторы IR/IGF-1, которые могут активироваться инсулином, IGF-1 и IGF-2. Последние обладают более высокой аффинностью к гибридным рецепторам по сравнению с инсулином. Повышенные уровни гибридных рецепторов наблюдаются во многих раковых тканях [6]. IR представляет собой трансмембранный белок, гетеротетрамер, состоящий из 2 α -субъединиц и 2 β -субъединиц, которые характеризуются тирозинкиназной активностью. IR-A распознает инсулин и IGF с более высоким сродством к IGF2, чем IGF1, а IR-B является специфичным к инсулину и в основном участвует в гомеостазе глюкозы. Инсулин, связываясь с IR-A, оказывает прямой митогенный эффект. В повышенных концентрациях инсулин может увеличивать экспрессию IGF-1 в печени и затем активировать рецептор IGF-1 (структура IGF-R на 60% гомологична IR), дополнительно стимулируя рост клеток [8]. Связывание лиганда с IR инициирует трансдукцию сигнала в клетке посредством аутофосфорилирования рецептора, активации IRS-1 (субстрат инсулинового рецептора 1) и нисходящих сигнальных каскадов: PI3K/Akt/

mTOR, PI3K/Akt/FoxO, Ras/MAPK/ERK1/2 и JAK/STAT, что обеспечивает пролиферацию, ингибирование апоптоза и канцерогенез [9]. Кроме того, ингибитор онкогенной передачи сигналов β -катенина — гликогенсинтаза-киназа 3β — инактивируется PI3K/Akt, что приводит к активации сигналинга β -катенина, влияющего на раковые стволовые клетки и хеморезистентность [10]. Повышенный митогенный эффект активированных IR наблюдается в инсулинорезистентной среде. Активация IR влияет главным образом на метаболические процессы, тогда как связывание с IGF-R вызывает митогенные эффекты: деление клеток, ангиогенез и метастазирование [3, 7]. Ограничение потребления калорий приводит к снижению уровней инсулина и IGF-1, снижению ИР и ингибированию mTOR. Снижение количества циркулирующего инсулина у мышей или уменьшение количества IR в раковых клетках и ксенотрансплантатах тормозит рост опухоли и метастазов, ангиогенез и лимфангиогенез [11]. Независимая роль IR в канцерогенезе подтверждается наблюдением, что понижающая регуляция рецепторов в клетках LCC6 тормозит рост ксенотрансплантантных опухолей у бестимусных мышей и образование метастазов в легких. Торможение роста клеток рака молочной железы (РМЖ) также было связано с блокадой рецептора IGF-1 [10].

Повышение уровня циркулирующего инсулина вызывает снижение продукции в печени глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), что приводит к увеличению количества доступного эстрогена или тестостерона. Рост количества эндогенных половых стероидов связан с повышенным риском постменопаузального РМЖ и рака эндометрия [6]. ГИ также приводит к снижению количества IGF-связывающего белка 1 (IGFBP-1) и IGFBP-2, связывающих и ингибирующих IGF-1, что повышает уровни свободного и биоактивного IGF-1 [6] (**рис.**). Кроме того, ГИ индуцирует повышение уровня IGF-1, активируя в печени рецептор гормона роста (GHR). Активация GHR приводит к увеличению секреции гормона роста, который стимулирует IGF-1 [1]. Высокий уровень IGF-1 располагает к предклимактерическому РМЖ, раку предстательной железы и колоректальному канцерогенезу [12].

ГИ через фактор гипоксии 1α (HIF- 1α) стимулирует также продукцию митогенного адипоки-

на — лептина. Считается, что лептин стимулирует пролиферацию раковых клеток молочной железы, предстательной железы и пищевода. В то же время отмечалось ингибирующее действие лептина на раковые клетки поджелудочной железы [1].

С другой стороны, клинические испытания более 10 ингибиторов IR и IGF-R продемонстрировали неудовлетворительные результаты относительно роста опухолей [13], что предполагает существование других механизмов, опосредующих канцерогенное действие сигнальных путей инсулин/IGF [6].

2. Гипергликемия

Установление взаимосвязи между раком и диабетом/ожирением вызвало еще больший интерес к метаболизму раковых клеток. Эти клетки, как и бактерии, не могут сжигать жиры и зависят от

энергии глюкозы. Они характеризуются повышенным поглощением глюкозы, что приводит к ее усиленной метаболизации. Высокое потребление глюкозы обеспечивает их быстрый рост и деление. Раковые клетки, в отличие от нормальных, генерируют энергию главным образом посредством аэробного гликолиза [1]. Эта их особенность известна как эффект Варбурга. По сравнению с окислительным фосфорилированием аэробный гликолиз — неэффективный способ получения АТР, поэтому опухолевые клетки являются «глюкозоголиками» и должны увеличивать поглощение глюкозы, чтобы обеспечить энергию для своего быстрого роста и репликации [6].

Гипергликемию рассматривали в качестве вторичного по отношению к ГИ фактора канцерогенеза. Несколько крупных когортных исследо-

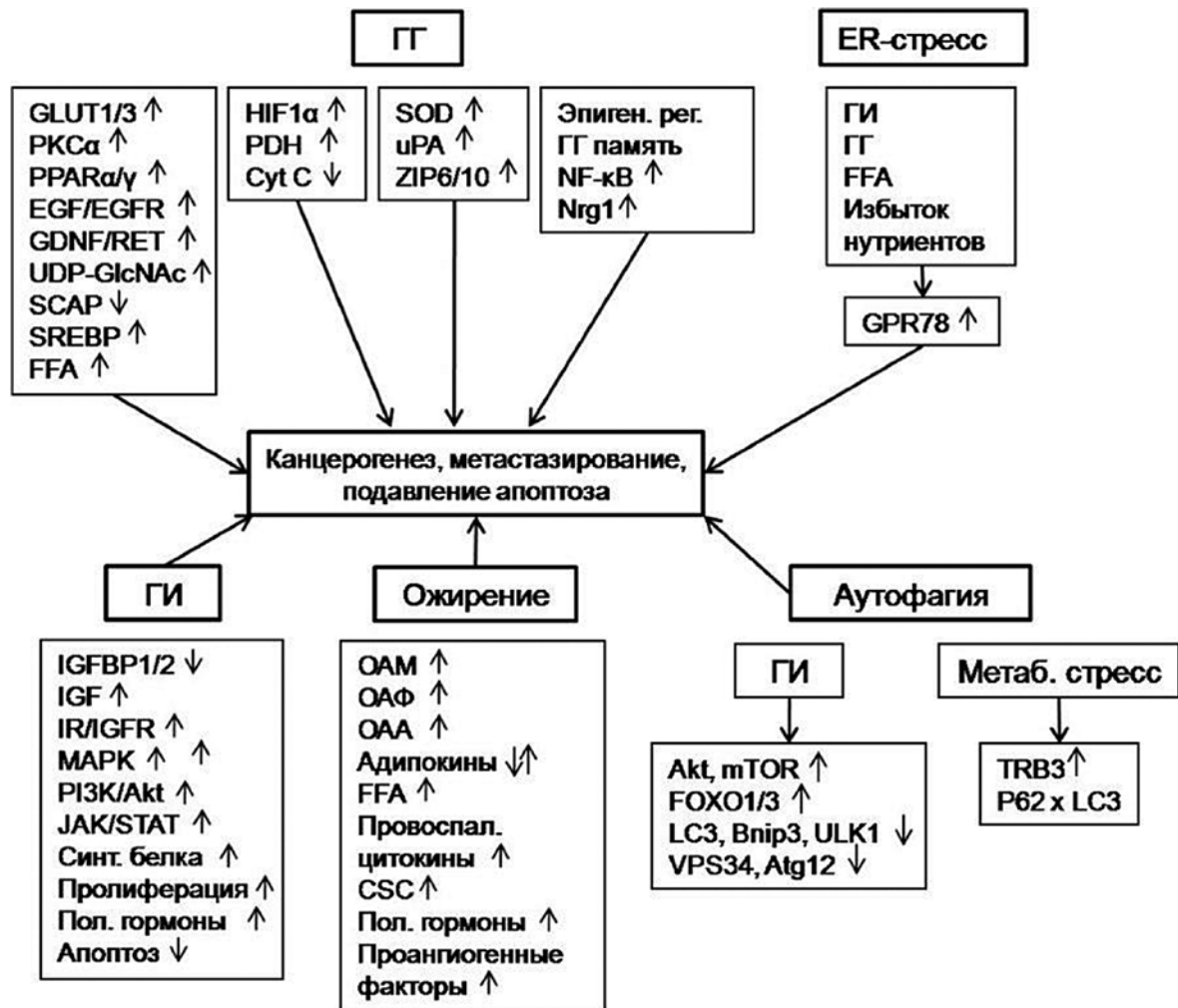


Рис. Схема механизмов, связывающих диабет и канцерогенез.

Обозначения: ГГ — гипергликемия; ГИ — гиперинсулинемия; OAM — макрофаги, ассоциированные с опухолью; OAF — фибробласты, ассоциированные с опухолью; OAA — адипоциты, ассоциированные с опухолью.

Остальные обозначения и описание схемы в тексте, в соответствующих разделах.

Огляди

ваний обнаружили положительную связь между гипергликемией и риском развития рака [10]. В опытах на трансгенных животных количество и размер опухолей печени увеличивались, а апоптоз снижался у мышей с гипергликемией и недостаточностью инсулина. Эти процессы снимались инсулинотерапией [14]. Однако исследования *in vivo* показали, что при СД1, в условиях гипергликемии, рост опухоли уменьшается [5]. Также показано, что опухоли продолжают потреблять большое количество глюкозы независимо от ее уровня в плазме [15]. Результаты метаанализа [10] подтвердили вывод, что улучшение гликемического контроля не снижает риск развития рака у пациентов с диабетом. Предполагают, что аэробный гликолиз происходит в клетках стромы, которые обеспечивают лактатом и пируватом раковые клетки путем паракринного обмена — обратный эффект Варбурга [16]. Точно так же липолитическая активность увеличивается в стромальных адипоцитах, обеспечивая раковые клетки свободными жирными кислотами (FFA) в качестве источника энергии. Повышенный липогенез является еще одной общей патофизиологической характеристикой опухолевых и метаболических заболеваний [17]. SREBP1/2 (Sterol regulatory element-binding protein) являются критическими факторами транскрипции в этом процессе, контролируя экспрессию генов, необходимых для поглощения и синтеза холестерина, FFA и фосфолипидов. Повышенный уровень глюкозы в крови стимулирует: SREBP, стабилизируя белок, активирующий расщепление SREBP (SCAP), центральный регулятор пути SREBP; секрецию инсулина, который активирует SREBP-зависимую экспрессию липогенных генов; генерирование ацетил-КоА — субстрата для липогенеза [18] (рис.). Кроме того, метаболизм глюкозы может быть связан с эпигенетическими изменениями в онкогенных сигнальных путях. Показано, что фенотипы РМЖ стимулируются переключением на метаболизм глюкозы через метилирование промотора фруктозо-1,6-бисфосфатазы (FBP1) — фермента, лимитирующего скорость глюконеогенеза [19].

Возможные механизмы повышения риска развития рака при гипергликемии включают косвенный и прямой эффекты [20]. Непрямым эффектом является воздействие на другие органы, которые затем влияют на опухолевые клетки, секретирова циркулирующие факторы роста (ин-

сулин/IGF-1) и воспалительные цитокины. Прямой эффект — это непосредственное воздействие на опухолевые клетки за счет индукции мутаций, усиления пролиферации, миграции, инвазивного потенциала и повторной активации сигнальных путей, связанных с канцерогенезом. В качестве одного из ключевых путей, связанных с раком, предполагается сигнальный путь Wnt/ β -катенин. Высокая концентрация глюкозы стимулирует этот путь, позволяя сохранять и накапливать транскрипционно активный β -катенин независимо от ГИ, адипокинов или воспаления [21].

Стимулирующий рост опухоли эффект гипергликемии связан с ее пролиферативной, антиапоптотической и метастатической активностями [22]. Проллиферативный эффект гипергликемии обусловлен повышенной экспрессией глюкозных транспортеров (GLUT-1, GLUT-3) в опухолевых клетках, повышенной экспрессией PKC α (протеинкиназа C), PPAR α и PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor) и эпидермального фактора роста [22]. Антиапоптотический эффект является результатом снижения уровня пролилгидроксилазы, расщепляющей HIF- α , что приводит к повышению уровня фактора — критического регулятора выживаемости раковых клеток в гипоксической, анаболической среде (рис.). Кроме того, гипергликемия подавляет опосредованный цитохромом C апоптоз, увеличивая содержание NADPH (никотинамидадениндинуклеотидфосфата). Гипергликемия способствует метастазированию и повышенной инвазивности благодаря процессу эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), окислительному стрессу при избытке ROS (реактивные формы кислорода), повышению содержания SOD (супероксиддисмутаза), катализирующей превращение супероксида в перекись водорода, и сверхэкспрессии цинковых транспортеров, что приводит к увеличению поглощения цинка, участвующего в миграции раковых клеток [1].

Окислительный стресс, один из исходных механизмов формирования ИР, является вероятным фактором риска канцерогенеза при диабете. Перепроизводство супероксида в митохондриях вызывает инактивацию инсулинового рецептора [23]. Повышенный уровень глюкозы нарушает эпигенетическую регуляцию, что приводит к формированию т.н. «гипергликемической памяти» — состояния, которое позволяет подверженным гипергликемии раковым клеткам постоянно акти-

вировать онкогенные пути даже после нормализации уровня глюкозы. Временная гипергликемия индуцирует привлечение метилтрансферазы Set7 к регуляции промотора субъединицы p65 NF-κB, что приводит к активации NF-κB и усилению воспаления [6, 24] (рис.).

3. Ожирение, адипокины и хроническое воспаление

Диабет и ожирение тесно связаны, до 90% пациентов с диагнозом СД2 страдают ожирением. Развитие диабета и ожирения взаимно усиливается. ИР создает повышенный уровень инсулина и глюкозы в крови, что является причиной избыточного веса и ожирения, в то время как воспалительные факторы, секретируемые инфильтрованными в жировую ткань макрофагами, разрушают в ткани поджелудочной железы продуцирующие инсулин β-клетки и способствуют прогрессу СД2 [25].

Все больше данных указывают на то, что ожирение содействует онкогенезу. Жировая ткань является важным метаболическим и эндокринным органом. Ожирение участвует в формировании микроокружения (ниши) опухоли. Выживаемость раковых клеток зависит от их взаимодействия с соседними нормальными клетками в опухолевой строме. Связанные с опухолью фибробласты, макрофаги и адипоциты способствуют развитию рака. Жировая ткань в микроокружении опухоли, функционируя как эндокринный орган, активно помогает ее росту и метастазированию посредством секреции адипокинов, FFA, провоспалительных цитокинов, проангиогенных факторов и компонентов внеклеточного матрикса [26] (рис.). Кроме того, жировая ткань может служить энергетическим резервуаром для инфильтрованных раковых клеток. Связанное с ожирением микроокружение опухоли также помогает инициировать и поддерживать раковые стволовые клетки (CSC). Больные с ожирением проявляют большую устойчивость к химиотерапии и лучевой терапии частично из-за увеличения числа CSC, присутствующих в жировой ткани. Увеличение объема жира связано с недостаточной васкуляризацией, что приводит к гипоксии и инфильтрации макрофагов, Т-клеток и естественных киллеров (NK). Эти клетки продуцируют большое количество провоспалительных факторов, включая фактор некроза опухоли α (TNFα), интерлейкин-6 (IL-6), IL-8, IL-18 и др. Каждый из этих факторов может играть этиологическую роль в регуляции

злокачественной трансформации или прогрессирования рака (рис.).

Ожирение влияет на взаимодействие микрофлоры с хозяином, усиливая кишечную проницаемость и приводя к утечке липополисахаридов из грамотрицательной части микробиоты кишечника, что способствует развитию низкоуровневого воспаления и канцерогенезу [6, 27]. Ожирение может также индуцировать сенесцентные свойства звездчатых клеток печени (HSC) и стимулировать онкогенез в гепатоцитах, соседствующих с ними. Количество грамположительных бактерий в кишечнике значительно увеличивается у мышей, получавших высокожировую диету, повышая уровень бактериального метаболита — дезоксихоловой кислоты (DCA), которая вызывает повреждения ДНК. Энтерогепатическая циркуляция DCA провоцирует ассоциированный с сенесценцией секреторный фенотип (SASP) в HSC, который связан с секрецией различных воспалительных и опухолевых факторов в печени, что способствует развитию гепатоцеллюлярной карциномы [28].

Избыточное ожирение особенно повышает риск постменопаузального РМЖ, эндометрия и яичников из-за более высокой скорости превращения андрогенных предшественников в эстрадиол за счет увеличения активности фермента ароматазы в периферической жировой ткани. Получены данные, свидетельствующие, что эстрогены могут оказывать митогенное и мутагенное действие, прямо или косвенно повреждая ДНК, индуцируя генетическую нестабильность и мутации в клетках нормальных и неопластических тканей молочной железы. Риск РМЖ в постклимактерический период повышается среди женщин с более высокой концентрацией циркулирующих половых гормонов, а связь индекса массы тела (ИМТ) с риском РМЖ в постменопаузе объясняется увеличением уровня эстрадиола у лиц с более высоким ИМТ. При раке эндометрия эстрадиол не только ускоряет пролиферацию клеток и ингибирует апоптоз, но и стимулирует локальный синтез IGF1 в ткани эндометрия [6, 29].

Исследования показывают, что ожирение — фактор риска для некоторых видов рака, включая колоректальный, рак пищевода, поджелудочной железы, эндометрия и РМЖ [30]. В основе возможных механизмов канцерогенеза при ожирении лежат модификации метаболизма половых гормонов, изменение уровней адипокинов, ИР и хроническое воспаление [29, 30]. Адипокины —

Огляди

полипептидные гормоны, секретируемые жировой тканью, экспрессия которых нарушается при ожирении. Предполагается, что 2 адипокина — адипонектин и лептин, оказывающие противоположное действие, играют существенную роль в канцерогенезе, вызывая плеiotропные эффекты и участвуя в воспалительных процессах. При ожирении концентрация лептина, регулируемая инсулином, повышается, а количество адипонектина снижается. Лептин подавляет аппетит, стимулирует ИР и вызывает провоспалительные эффекты. Сигнал лептина трансдуцируется через рецепторы LRb, активируя PI3K, MAPK и STAT. Эти механизмы приводят к подавлению апоптоза, индукции пролиферации и ангиогенеза, особенно в клетках и тканях опухолей предстательной железы, толстой кишки и молочной железы [1, 30]. Концентрация адипонектина обратно пропорциональна уровню инсулина и количеству жировой ткани. Отмечено, что вероятность возникновения опухолей, связанных с ожирением, обратно зависит от количества адипонектина в сыворотке. Противоопухолевая активность адипонектина связана с активацией рецепторов ADIPOR1 и ADIPOR2, что приводит к подавлению воспаления, повышению чувствительности к инсулину, усилению апоптоза и ингибированию пролиферации [30]. Адипонектин инициирует сигналы AMPK, активирующий p53 и p21^{WAF1/CIP1}, с последующей индукцией апоптоза [29]. AMPK также ингибирует каскад PI3K/Akt/mTOR, играющий важную роль в канцерогенезе. Кроме того, адипонектин тормозит деление клеток, снижая уровень ROS и подавляя MAPK [29]. Он ингибирует сигналы внеклеточной регулируемой киназы 1 (ERK1), ERK2, NF-κB и JAK2/Stat3, что приводит к снижению синтеза белков, FFA и подавлению роста опухоли [30]. Более того, адипонектин способен ингибировать рост клеточных линий РМЖ *in vitro* и развитие опухоли у животных с привитыми саркомами [1, 31].

Хроническое воспаление, наблюдаемое при ожирении, вызвано усиленной эндокринной активацией жировой ткани и, вероятно, является ключевым фактором риска канцерогенеза. Воспалительный ответ жировой ткани характеризуется активацией EGR-1 (early growth response protein 1), транскрипционных факторов AP1 и NF-κB, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-6

и резистин. Жировая ткань выделяет также VEGF, ключевой фактор ангиогенеза в опухолях, и MMP (матриксные металлопротеиназы), способствующие метастазированию [29].

Метаболические и митогенные изменения, вызванные избыточной жировой тканью, усиливают канцерогенный эффект гипергликемии и ГИ, наблюдаемый при СД2 [1].

4. Стресс эндоплазматического ретикулума (ER)

ER является хранилищем кальция клетки и отвечает за посттрансляционную модификацию, свертывание и сборку вновь синтезированных секреторных и мембраносвязанных белков. При ожирении стресс ER вызывается увеличением потребности в синтезе белка при избытке питательных веществ и повышенными уровнями насыщенных FFA. При СД2 спрос на продукцию инсулина увеличивается для компенсации ИР. Процессинг проинсулина в инсулин происходит в ER, и считается, что эта повышенная потребность в гормоне, наряду с увеличенным количеством циркулирующих FFA и гипергликемией, инициирует стресс ER в β-клетках [32]. Хронический стресс ER приводит к гибели β-клеток, что усугубляет гипергликемию. Активация стресса ER в раковых клетках способствует выживаемости раковых клеток и росту опухоли. Низкие значения pH, низкое содержание кислорода и питательных веществ в солидных опухолях приводят к накоплению несвернутых, неправильно свернутых агрегатных белков и активных форм кислорода (ROS), которые могут привести к гибели клеток. Однако раковые клетки развили способность выживать в этих экстремальных условиях посредством модулирования UPR (unfolded protein response). GRP78 (glucose-regulated protein 78) является шапероном, который играет главную роль в адаптивном ответе на стресс ER (рис.). Интенсивная экспрессия GPR78 наблюдается в клетках многих опухолей и коррелирует с рецидивом опухоли, резистентностью к терапии и фенотипом раковых стволовых клеток (CSC) [33]. Высокая концентрация глюкозы и лептина может индуцировать повышенную экспрессию GPR78 [34], что свидетельствует о связи между стрессом ER и раком, связанным с диабетом. Кроме GPR78, факторы UPR-сигналинга, такие как IRE1α (inositol-requiring enzyme-1α), XBP1 (X-box-binding-protein-1) и PERK (protein kinase RNA-like

endoplasmic reticulum kinase), также вовлечены в канцерогенез и гомеостаз глюкозы [35]. Однако точный механизм связи ER-стресса с диабет-ассоциированными опухолями еще не выяснен.

5. Аутофагия

Клеточный гомеостаз поддерживается точно регулируемым балансом между синтезом и деградацией клеточных компонентов. Эукариотические клетки имеют две основные системы утилизации белков — лизосомы и протеасомы. Протеасомы избирательно распознают только убиквитинилированные субстраты, которые в основном являются короткоживущими белками. Долгоживущие белки и лишние или поврежденные органеллы направляются в лизосомы механизмом аутофагии. Эти две системы участвуют в патогенезе многих заболеваний, включая диабет и рак. Во многих опухолях обнаруживаются дефекты аутофагии. Аллельная делеция основного гена аутофагии *BECN1* часто наблюдается в опухолях молочной железы, яичников и предстательной железы. Недостаточность *beclin1*, *atg5* или *atg7* предрасполагает к образованию опухолей у мышей [36]. В условиях голодания активность пути PI3K/mTOR подавляется, стимулируя аутофагию. Ингибирование аутофагии может вызывать воспаление, гибель клеток и повреждение генома, что усиливает развитие опухоли [6].

Инсулин подавляет аутофагию следующими механизмами: активируя в синергизме с аминокислотами mTOR, что приводит к фосфорилированию и ингибированию ULK1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1) [37]; Akt-опосредованным фосфорилированием и ингибированием транскрипционного фактора FoxO3, который контролирует транскрипцию связанных с аутофагией генов, включая LC3 и Bnip3; путем ингибирования экспрессии генов, связанных с аутофагией, таких как VPS34 и Atg12, зависимой от FoxO1 [38] (рис.). Ингибирование в условиях ГИ аутофагии при диабете может быть причиной канцерогенеза и прогрессирования опухоли. Есть данные, что подавление стресс-индуцированным белком TRB3 (Tribbles homolog 3) аутофагии является критическим связующим звеном между диабетом и раком [39]. Многие стрессовые факторы при диабете, такие как гипергликемия, ГИ, высокий уровень IGF-1, гипоксия, стресс ER, оксидативный стресс и воспалительные факторы,

усиливают экспрессию TRB3 в легких, печени и других органах. Высокая экспрессия TRB3 и рост количества фосфорилированного IRS1 в опухолях человека, наряду с плохим прогнозом, указывает на клиническую значимость этих сигнальных молекул. TRB3 физически взаимодействует с рецептором аутофагии P62. Это взаимодействие препятствует связыванию P62 с LC3 и убиквитинилированными субстратами, приводя к подавлению аутофагического потока и накоплению P62. Таким образом, метаболический стресс, усиленный TRB3, препятствует как аутофагическому, так и протеасомальному клиренсу субстратов, что приводит к накоплению P62 и многих факторов, способствующих развитию опухоли [39] (рис.).

Связь между СД и отдельными типами рака

Множество данных свидетельствует о том, что СД способствует росту опухолей. Такая взаимосвязь характерна для опухолей поджелудочной железы, печени, молочной железы, почек, мочевого пузыря, эндометрия, головы и шеи и колоректального рака. Обратная связь между этими двумя заболеваниями наблюдалась только для рака предстательной железы [1].

1. Рак поджелудочной железы (РПЖ)

Существует позитивная связь между СД и РПЖ [40]. Предполагается, что основной причиной РПЖ у пациентов с диабетом является высокий уровень инсулина и его предшественников. Возможно, у больных диабетом существует генетическая предрасположенность к РПЖ [41]. Исследования репликации клеток протоков поджелудочной железы при СД выявили существование положительной корреляции между РПЖ и повышенным количеством маркеров опухоли — цитокератина и Ki-67 [42].

2. Рак печени

Гепатоцеллюлярная карцинома (НСС) является наиболее распространенным первичным злокачественным новообразованием печени и часто наблюдается у пациентов с СД. Установлена связь между СД и повышенным риском НСС [43]. Известно, что НСС обычно возникает на фоне цирроза печени. Однако недавние исследования показали, что НСС чаще наблюдается у пациентов с ожирением, ИР, СД2 и неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD), чем у пациентов с циррозом печени [44]. NAFLD связана с ожирением и часто наблюдается у пациентов с СД2. NAFLD, СД2

Огляди

и ожирение способствуют онкогенезу печени посредством нескольких механизмов, включая ИР, изменения физиологии адипокинов, липотоксичность и окислительный стресс в условиях системного воспаления. Ожирение, сопровождаемое ИР, снижает концентрацию адипонектина и повышает уровни лептина, TNF- α , IL-6 и FFA, что приводит к росту, пролиферации и трансформации клеток печени [44]. В результате портальной циркуляции печень подвергается действию высокой концентрации инсулина, что способствует пролиферации и ингибированию апоптоза в клетках печени. Кроме того, клетки НСС характеризуются избыточной экспрессией IGF-1 и его субстрата — IRS-1, усиливающих действие инсулина. IRS-1 активирует сигнальный путь PI3K и ингибирует апоптоз, регулируемый TGF- β 1, что играет важную роль в трансформации клеток печени. Предполагается также, что как СД1, так и СД2 предрасполагают к НСС, вероятно, из-за гипергликемии, причем корреляция СД1 с канцерогенезом была несколько более сильной, чем СД2 [45]. Исследование генетической восприимчивости к НСС у пациентов с СД2, в частности полиморфизма генов, показало, что rs738409-SNP в гене *PLPNA3* (adiponutrin/patatin-like phospholipase domain-containing 3) является фактором риска для НСС и уровень его был выше у пациентов с СД [46]. Пока неизвестно, является ли СД2 независимым фактором риска НСС или приводит к НСС посредством индукции NAFLD и цирроза. Кроме того, НСС может развиваться из-за других дисфункций печени, наблюдаемых у пациентов с диабетом, таких как стеатоз. Поэтому однозначно о связи между СД и НСС говорить нельзя [1]. Тем не менее результаты различных исследований показали, что СД2 и сопутствующие метаболические расстройства способствуют онкогенезу в клетках печени.

3. Рак молочной железы

Повышение риска РМЖ при СД достоверно установлено [47]. Наиболее сильная связь между болезнями наблюдается у европейских женщин в постменопаузе [47]. Возможные различия в распространенности РМЖ у женщин до и после менопаузы при диабете могут быть результатом отличий в уровнях эстрогенов, косвенно регулируемых инсулином, в этих группах. Связь между РМЖ и уровнем инсулина показана у самок мышей МКР с гиперинсулинемией,

которая способствовала образованию и росту опухолей [48].

4. Рак эндометрия

Предполагается, что СД является значимым фактором риска развития рака эндометрия (РЭ). Показано, что повышенный уровень глюкозы в крови при СД и нарушении метаболизма глюкозы увеличивает риск РЭ [49]. У женщин с РЭ обычно наблюдаются ожирение и СД2. Большой объем жировой ткани приводит к снижению концентрации прогестерона и SHBG, что увеличивает количество биодоступного тестостерона и эстрогена, способствуя канцерогенезу в эндометрии [30].

5. Рак простаты (РП)

Рак предстательной железы является единственным типом рака, который связан с СД обратной зависимостью [50]. Высказывалось мнение о защитном действии СД на РП, и показана значимая обратная корреляция между РП и СД [50, 51]. Возможными причинами такой связи считается низкий уровень тестостерона и гипoinsулинемия, наблюдаемые при СД1 или длительном СД2. Снижение количества тестостерона, вероятно, связано с высоким уровнем глюкозы. Для жителей западных стран получены противоположные результаты, свидетельствующие об участии СД в усилении риска развития РП [52].

6. Другие виды рака

Положительная корреляция между СД2 и заболеваемостью раком толстой кишки описана для обоих полов [53]. У женщин и мужчин с СД обнаружен повышенный риск рака мочевого пузыря [54]. Повышенный риск развития рака почек при диабете был обнаружен у американских, японских и чешских пациентов. Есть несколько работ по ассоциации СД с раком головы и шеи, но результаты этих исследований остаются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения [1].

Корреляция между антидиабетической терапией и риском онкогенеза

Предполагается, что антидиабетическая терапия препятствует клеточному росту, пролиферации и метаболизму и, как следствие, влияет на потенциал онкогенеза. ГИ и гипергликемия являются хорошо установленными факторами риска канцерогенеза, поэтому их снижение является важным моментом в предотвращении злокачественной трансформации клеток. Анти-

диабетические препараты по-разному влияют на риск развития рака из-за различного воздействия на концентрацию инсулина. Так, препараты сульфаниламидов и экзогенный инсулин повышают уровень инсулина, а метформин и тиазолидиндионы (TZD) снижают его концентрацию [55]. Метформин и TZD также снижают ИР. Ретроспективное когортное исследование в Великобритании показало, что монотерапия метформином связана с наименьшим риском канцерогенеза. Препараты сульфаниламидов повышали риск развития рака. В другой работе показано, что антидиабетическая терапия не влияет на риск развития рака у пациентов с СД2 [1].

В целом на фоне достаточно противоречивых эффектов сахароснижающих препаратов наиболее выраженным противоопухолевым действием характеризуется метформин.

Метформин

Бигуанид метформин, сенситайзер инсулина, рекомендован в качестве препарата первой линии для терапии СД2. Считается, что метформин обладает противоопухолевыми свойствами и может ингибировать онкогенез посредством системных и клеточных механизмов. Этот препарат оказывает прямое, направленное на раковые клетки, и косвенное воздействие, влияя на системную инсулинемию и гликемию [56].

Действие метформина на раковые стволовые клетки

Известно, что небольшая часть клеток в опухолях человека представляют собой CSC, которые обеспечивают метастазирование опухолей и устойчивость к терапии. Первоначально сообщалось о специфическом действии метформина против стволовых клеток РМЖ [57]. На ксенотрансплантатах мыши было показано, что сочетание метформина и доксорубина уменьшает массу опухоли и предотвращает рецидивы гораздо эффективнее, чем каждый из препаратов отдельно. Метформин может также синергически взаимодействовать с трастузумабом — моноклональными антителами к HER2, подавляя самообновление и деление CSC и клеток-предшественников в HER2-позитивных карциномах [58]. Метформин значительно снижает выживаемость клеток, клоногенность, способность к заживлению ран, сферообразующую способность (панкреатосферы) и увеличивает распад панкреатосфер как у гемцитабин-чув-

ствительных, так и у гемцитабин-устойчивых клеток РПЖ [59]. Есть также данные, что метформин воздействует на стволовые клетки рака яичников, легких и простаты, повышая их хемо- и радиочувствительность [6, 60]. Действие метформина на CSC можно объяснить следующим образом:

1. Активация AMPK (ключевой датчик энергии и опухолевый супрессор), приводящая к инактивации mTOR и подавлению активности ее нижестоящих эффекторов, таких как p70S6K1 (p70 ribosomal S6 kinase 1) и фактора инициации трансляции эукариот 4EBP1 (4E-binding protein 1) [60].

2. Ингибирование индуцированного TGF- β эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) путем сохранения экспрессии E-кадгерина и предотвращения экспрессии виментина. EMT позволяет стволовым клеткам покинуть эпителиальный слой, перейти в кровеносную систему и образовать отдаленные метастазы [61].

3. Индукция экспрессии miРНК-26a и других miРНК [59].

4. Ингибирование воспалительных путей, необходимых для трансформации CSC [62].

Эти исследования показывают, что метформин может использоваться для преодоления терапевтической резистентности многих видов рака.

Системные эффекты метформина на биохимические процессы в опухоли

Основными системными, косвенными эффектами являются снижение уровня глюкозы в сыворотке за счет подавления глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, снижения абсорбции глюкозы в желудочно-кишечном тракте и уровня циркулирующего инсулина [56]. Гепатоциты восприимчивы к действию метформина, поскольку они экспрессируют белок OCT1 (octamer transcription factor), который переносит этот бигуанид в клетки печени, и из-за высокой концентрации метформина в портальной циркуляции после перорального введения препарата. Метформин индуцирует энергетический стресс за счет снижения активности комплекса I (НАДН-убихинон-оксидоредуктаза) в клетках печени и снижения глюконеогенеза LKB1/AMPK-зависимыми или независимыми механизмами [63]. Подавление печеночного глюконеогенеза приводит к снижению секреции глюкозы, концентрации глюкозы и уровня инсулина в крови. ГИ, сопровождающаяся повышенным уровнем С-пептида, обычно наблюдается

Огляди

у пациентов с СД2 и располагает к повышенному риску онкогенеза, усиленному росту и высокой агрессивности раковых клеток. Исследования *in vivo* показывают, что метформин обладает более сильной противоопухолевой активностью у мышей на высокоэнергетической диете. Следовательно, опосредованное метформином снижение ГИ может приводить к ингибированию канцерогенеза в инсулин-респонсивных новообразованиях [63]. Кроме того, этот бигуанид сдерживает глюкагонзависимую секрецию глюкозы из клеток печени из-за накопления AMP. Снижение риска канцерогенеза толстой кишки, возможно, объясняется высокой локальной концентрацией препарата после перорального введения [63]. Кроме того, метформин подавляет воспалительные процессы, ингибируя важнейший провоспалительный фактор — NF-κB. Поскольку хроническое воспаление и сам NF-κB способствуют неопластической трансформации [64], метформин может потенциально играть существенную роль в этом процессе [62]. Кроме того, препарат индуцирует апоптоз путем ингибирования UPR и, нарушая метаболизм жирных кислот, стимулирует продуцирование иммунной системой CD8 T-клеток [7].

Прямые, внутриклеточные эффекты метформина в опухолевых клетках

Как уже отмечалось, опухолевые клетки характеризуются повышенным гликолизом. Тем не менее даже в гликолитической среде наблюдается митохондриальное окислительное фосфорилирование, приводящее к синтезу АТР [63]. Метформин способен интерферировать с дыхательным комплексом I, прерывая митохондриальное дыхание, снижая продукцию АТР и, соответственно, повышая отношение AMP/АТР, что приводит к энергетическому стрессу [65]. Снижение уровня АТР активирует AMPK, которая восстанавливает содержание АТР, стимулирует поглощения глюкозы и гликолиз в клетках [65]. Активированная AMPK фосфорилирует белок TSC2 (tuberous sclerosis complex protein 2) и ингибирует mTORC1, что тормозит синтез белка и рост клеток. Активация AMPK метформином также индуцирует p53/p21-зависимый апоптоз и ингибирование клеточного цикла за счет снижения экспрессии циклина D1. При определенных условиях метформин может подавлять mTORC1 через AMPK-независимые механизмы, ингибируя Rag

GTN-азы, или индуцируя экспрессию REDD1 (protein regulated in development and DNA damage response 1). Метформин также может ингибировать mTOR независимо от AMPK за счет снижения уровней инсулина и IGF-1 [1, 66]. AMPK/mTOR-зависимое регулирование приводит к подавлению синтеза белка, жирных кислот и факторов, способствующих росту (инсулин, IGF-1, лептин, глюкоза) в раковых клетках. Кроме того, этот препарат активирует LKB1 (liver kinase B1), которая является опухолевым супрессором [1]. Мутации LKB1 часто наблюдаются в опухолях легких или поджелудочной железы, а также при синдроме Пейтца — Егерса, который предрасполагает к различным типам рака [61]. Метформин влияет на митохондриальное окислительное фосфорилирование за счет снижения продукции ROS и утилизации НАДН — фактора, играющего ключевую роль в цикле трикарбоновых кислот [65]. Метформин также способен подавлять сигналинг HIF-1 и секрецию VEGF, которые имеют решающее значение для выживания раковых клеток в гипоксической среде, патологического ангиогенеза и метастазирования. Предполагается, что метформин интерферирует с микроРНК и геном множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1), кодирующим Р-гликопротеин [65, 67]. Сверхэкспрессия последнего, которая обычно наблюдается в раковых клетках, приводит к снижению эффективности химиотерапии, усиливая выброс гидрофобных препаратов из клетки [67].

Взаимодействие между апоптозом и аутофагией, вызванной метформином, является еще одним фактором его противоопухолевой активности. Показано, что метформин ингибирует развитие меланомы и лимфомы путем индукции аутофагии и, как следствие, апоптоза [68]. На клетки плоскоклеточной карциномы пищевода метформин оказывает антинеопластическое действие *in vitro* и *in vivo* посредством инактивации Stat3 и репрессии Bcl-2, усиливая перекрестные связи между апоптозом и аутофагией [69].

Возможности применения метформина для лечения рака

Результаты комплексного метаанализа подтвердили, что прием метформина существенно снижает заболеваемость раком, в первую очередь РПЖ, НСС и толстой кишки [70]. Наблюдение за больными диабетом, принимавшими

метформин, показало дозозависимое снижение заболеваемости раком у этих пациентов. Среди получавших метформин относительный риск возникновения рака снижался на 31% по сравнению с лечившимися другими антидиабетическими препаратами [1]. Как упоминалось, метформин улучшает ответ на обычные химиотерапевтические препараты, уничтожая CSC во многих типах рака. Эпидемиологические данные о противоопухолевой активности метформина указывают на его потенциал в качестве адъюванта, неоадъювантного химиотерапевтического средства или как усилителя классической химиотерапии против почти всех видов рака. Однако рандомизированное клиническое исследование показало, что добавление обычной антидиабетической дозы метформина не улучшает состояние у пациентов с прогрессирующим РПЖ при лечении гемцитабином и эрлотинибом [71]. Очевидно, стандартные дозы метформина не достигают концентрации, достаточной, чтобы вызвать энергетический стресс. Установлена связь между терапией метформином и сниженным риском РМЖ у трансгенных мышей HER-2/neu [1]. Используют также эффективную терапию РМЖ, основанную на комбинации метформина и доксорубина. Низкие дозы метформина селективно разрушают стволовые клетки РМЖ, устойчивые к химиотерапии. В результате CSC уничтожались метформином, а раковые нестволовые клетки убивались химиотерапией [57]. Аналогичный положительный эффект такой комбинированной терапии достигался с использованием метформина и трастузумаба (анти-HER2 моноклонального антитела) или метформина и таксанов [58].

Метформин также снижал риск РПЖ, рака печени, простаты, яичников, легких, почек, головы и шеи и колоректального рака. Перспективными оказались и комбинации метформина с противоопухолевыми препаратами, используемыми для лечения этих опухолей.

Заключение

СД и рак являются ведущими причинами смерти во всем мире. В связи с тем, что СД2 может способствовать канцерогенезу, важно исключить модифицируемые факторы риска развития СД, особенно у пациентов с неизменяемыми факторами риска (возраст, пол, раса/

этническая принадлежность, генетическая предрасположенность). Наиболее важным изменяемым фактором как для СД2, так и для рака является ожирение. Снижение веса ослабляет ИР, ГИ и хроническое воспаление, связанное с ожирением. Показано, что СД повышает риск развития рака различных органов, за исключением РП. Кроме того факта, что больные СД характеризуются повышенным риском канцерогенеза, в случае заболевания раком их выживаемость ниже, чем у недиабетических пациентов. Согласно полученным данным, у больных СД возрастает риск заболевания РПЖ, раком печени, толстой и прямой кишки и мочевого пузыря. СД также предрасполагает к РЭ и РМЖ, особенно у женщин в постменопаузе. Результаты исследований, оценивающих влияние СД на рак почки, головы и шеи, противоречивы [1].

В будущих исследованиях следует обратить внимание на дозу метформина, а также возможность применения других бигуанидов, таких как феноформин, которые имеют фармакокинетические преимущества перед метформином [6].

Возможная противоопухолевая активность антидиабетических препаратов может уменьшить риск онкогенеза у пациентов с СД2, поэтому использование этих препаратов имеет большую ценность. В связи с тем, что распространенность СД по-прежнему растет, а повышенный риск канцерогенеза у больных диабетом подтверждается большим числом исследований, особое внимание следует уделить скринингу на онкомаркеры и профилактическим противоопухолевым мероприятиям у пациентов с диабетом.

Список использованной литературы

1. Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, Kręcki T, Zatoński T. Diabetes and cancer: a review of current knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016 May;124(5):263-75.
2. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1674-85.
3. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Osame K, and Noda M. Latest insights into the risk of cancer in diabetes. *J Diabetes Investig*. 2013 May 6; 4(3):225-232.
4. Shu X1, Ji J, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Hemminki K. Cancer risk among patients hospitalized for Type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *Diabet Med*. 2010 Jul;27(7):791-7.
5. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Dec;16(4):1103-23.
6. Hua F, Yu JJ, Hu ZW. Diabetes and cancer, common threads and missing links. *Cancer Lett*. 2016 Apr 28;374(1):54-61.
7. Kourelis TV, Siegel RD. Metformin and cancer: new applications for an old drug. *Med Oncol*. 2012 Jun;29(2):1314-27.
8. Novosyadlyy R, LeRoith D. Hyperinsulinemia and type 2 diabetes: impact on cancer. *Cell Cycle*. 2010 Apr 15;9(8):1449-50.

Огляди

9. Chang WW, Lin RJ, Yu J, Chang WY, Fu CH, Lai A, et al. The expression and significance of insulin-like growth factor-1 receptor and its pathway on breast cancer stem/progenitors. *Breast Cancer Res.* 2013 May 12;15(3):R39.
10. Xu CX, Zhu HH, Zhu YM. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. *World J Diabetes.* 2014 Jun 15;5(3):372-80.
11. Zhang H(1), Fagan DH, Zeng X, Freeman KT, Sachdev D, Yee D. Inhibition of cancer cell proliferation and metastasis by insulin receptor downregulation. *Oncogene.* 2010 Apr 29;29(17):2517-27.
12. Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Dec;1243:54-68.
13. Singh P, Alex JM, Bast F. Insulin receptor (IR) and insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) signaling systems: novel treatment strategies for cancer. *Med Oncol.* 2014 Jan;31(1):805.
14. Yamasaki K, Hayashi Y, Okamoto S, Osanai M, Lee G-H. Insulin-independent promotion of chemically induced hepatocellular tumor development in genetically diabetic mice. *Cancer Sci.* 101(1):65-72.
15. Taubes G. Cancer research. Unraveling the obesity-cancer connection. *Science.* 2012 Jan 6;335(6064):28, 30-2.
16. Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Castello-Cros R, Flomenberg N, Witkiewicz AK, Frank PG, et al. The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle.* 2009 Dec;8(23):3984-4001.
17. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, Ladanyi A, Buell-Gutbrod R, Zillhardt MR, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med.* 2011 Oct 30;17(11):1498-503.
18. Cheng C, Ru P, Geng F, Liu J, Yoo JY, Wu X, et al. Glucose-mediated N-glycosylation of SCAP is essential for SREBP-1 activation and tumor growth. *Cancer Cell.* 2015 Nov 9;28(5):569-581.
19. Dong C, Yuan T, Wu Y, Wang Y, Fan TW, Miriyala S, et al. Loss of FBP1 by Snail-mediated repression provides metabolic advantages in basal-like breast cancer. *Cancer Cell.* 2013 Mar 18;23(3):316-31.
20. Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even Warburg did not anticipate. *Cancer Cell.* 2012 Mar 20;21(3):297-308.
21. Chocarro-Calvo A(1), García-Martínez JM, Ardila-González S, De la Vieja A, García-Jiménez C. Glucose-induced β -catenin acetylation enhances. Wnt signaling in cancer. *Mol Cell.* 2013 Feb 7;49(3):474-86.
22. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J.* 2014 Oct;38(5):330-6.
23. Li D. Diabetes and pancreatic cancer. *Mol Carcinog.* 2012 Jan;51(1):64-74.
24. Siebel AL, Fernandez AZ, El-Osta A. Glycemic memory associated epigenetic changes. *Biochem Pharmacol.* 2010 Dec 15;80(12):1853-9.
25. Cucak H, Grunnet LG, Rosendahl A. Accumulation of M1-like macrophages in type 2 diabetic islets is followed by a systemic shift in macrophage polarization. *J Leukoc Biol.* 2014 Jan;95(1):149-60.
26. Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Oct;1831(10):1533-41.
27. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell.* 2012 Apr 17;21(4):504-16.
28. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature.* 2013 Jul 4;499(7456):97-101.
29. Van Kruijsdijk RC, Van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Oct;18(10):2569-78.
30. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer.* 2015 Aug;15(8):484-98.
31. O'Rourke RW. Obesity and cancer: at the crossroads of cellular metabolism and proliferation. *Surg Obes Relat Dis.* 2014 Nov-Dec;10(6):1208-19.
32. Fonseca SG, Gromada J, Urano F. Endoplasmic reticulum stress and pancreatic beta-cell death. *Trends Endocrinol Metab.* 2011 Jul;22(7):266-74.
33. Xing X, Li Y, Liu H, Wang L, Sun L. Glucose regulated protein 78 (GRP78) is overexpressed in colorectal carcinoma and regulates colorectal carcinoma cell growth and apoptosis. *Acta Histochem.* 2011 Dec;113(8):777-82.
34. Thon M, Hosoi T, Yoshii M, Thon M, Ozawa K. Leptin induced GRP78 expression through the PI3K-mTOR pathway in neuronal cells. *Sci Rep.* 2014 Nov;4:7096.
35. Hassler JR, Scheuner DL, Wang S, Han J, Kodali VK, Li P, et al. The IRE1alpha/XBP1s pathway is essential for the glucose response and protection of beta cells. *PLoS Biol.* 13(10):e1002277.
36. Takamura A, Komatsu M, Hara T, Sakamoto A, Kishi C, Waguri S, et al. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev.* 2011 Apr 15;25(8):795-800.
37. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol.* 2011 Feb;13(2):132-41.
38. Liu HY, Han J, Cao SY, Hong T, Zhuo D, Shi J, et al. Hepatic autophagy is suppressed in the presence of insulin resistance and hyperinsulinemia: inhibition of FoxO1-dependent expression of key autophagy genes by insulin. *J Biol Chem.* 2009 Nov 6;284(45):31484-92.
39. Hua F, Li K, Yu JJ, Lv XX, Yan J, Zhang XW, et al. TRB3 links insulin/IGF to tumour promotion by interacting with p62 and impeding autophagic/proteasomal degradations. *Nat Commun.* 2015 Aug 13;6:7951.
40. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer.* 2011;47:1928-37.
41. Prizment AE, Gross M, Rasmussen-Torvik L, Peacock JM, Anderson KE. Genes related to diabetes may be associated with pancreatic cancer in a population-based case-control study in Minnesota. *Pancreas.* 2012 Jan; 41(1):50-53.
42. Butler AE, Galasso R, Matveyenko A, Rizza RA, Dry S, Butler PC. Pancreatic duct replication is increased with obesity and type 2 diabetes in humans. *Diabetologia.* 2010 Jan;53(1):21-6.
43. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol.* 2014 Jan;60(1):110-7.
44. Noureddin M, Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2015 May;19(2):361-79.
45. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 28:109-122.
46. Ueyama M, Nishida N, Korenaga M, Korenaga K, Kumagai E, Yanai H, et al. The impact of PNPLA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol.* 2016 Apr;51(4):370-9.
47. Liao S, Li J, Wei W, Wang L, Zhang Y, Li J, et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(4):1061-5.
48. Novosyadlyy R, Lann DE, Vijayakumar A, Rowzee A, Lazzarino DA, Fierz Y, et al. Insulin-mediated acceleration of breast cancer development and progression in a nonobese model of type 2 diabetes. *Cancer Res.* 2010 Jan 15; 70(2):741-751.
49. Lambe M, Wigertz A, Garmo H, Walldius G, Jungner I, Hammar N. Impaired glucose metabolism and diabetes and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancer. *Cancer Causes Control.* 2011 Jun; 22(8):1163-1171.
50. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2056-62.
51. Bansal D, Bhansali A, Kapil G, Undela K, Tiwari P. Type 2 diabetes and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013 Jun;16(2):151-8, S1.
52. Li Q, Kuriyama S, Kakizaki M, Yan H, Sone T, Nagai M, et al. History of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Cancer Causes Control.* 2010 Jul;21(7):1025-32.
53. Wu L, Yu C, Jiang H, Tang J, Huang HL, Gao J, et al. Diabetes mellitus and the occurrence of colorectal cancer: an updated meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(5):419-27.
54. Xu X, Wu J, Mao Y, Zhu Y, Hu Z, Xu X, et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies. *PLoS ONE.* 8(3):e58079.
55. Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, Stankowski RV, Williams GM, Doi SA. Diabetes and cancer I: role of diabetes medications and influence of shared risk factors. *Cancer Causes. Control.* 2012;23:991-1008.

56. Rattan R, Ali Fehmi R, Munkarah A. Metformin: an emerging new therapeutic option for targeting cancer stem cells and metastasis. *J Oncol*. 2012;2012:928127.
57. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tschlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res*. 2009 Oct 1;69(19):7507-11.
58. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Del Barco S, Martin-Castillo B, Menendez JA. The antidiabetic drug metformin suppresses self-renewal and proliferation of trastuzumab-resistant tumor-initiating breast cancer stem cells. *reast Cancer Res Treat*. 2011 Apr;126(2):355-64.
59. Bao B, Wang Z, Ali S, Ahmad A, Azmi AS, Sarkar SH, et al. Metformin inhibits cell proliferation, migration and invasion by attenuating CSC function mediated by deregulating miRNAs in pancreatic cancer cells. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Mar;5(3):355-64.
60. Song CW, Lee H, Dings RP, Williams B, Powers J, Santos TD et al. Metformin kills and radiosensitizes cancer cells and preferentially kills cancer stem cells. *Sci Rep*. 2012;2:362.
61. Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S, Oliveras-Ferraro C, Bosch-Barrera J, Joven J, et al. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget*. 2011 Dec;2(12):896-917.
62. Hirsch HA, Iliopoulos D, Struhl K. Metformin inhibits the inflammatory cancer stem cell growth. *PNAS*. 15 Jan, 2013.110 (3):972-7.
63. Pollak M. Potential applications for biguanides in oncology. *J Clin Invest*. 2013 Sep;123(9):3693-700.
64. Пушкаръов ВМ, Ковзун ОІ, Пушкаръов ВВ, Гуда ББ, Тронько МД. Хронічне запалення і рак. Значення ядерного фактора NF- κ Pollak MN. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning. *Cancer Discov* 2012;2:778-90.
65. Ben Sahra I, Regazzetti C, Robert G, Laurent K, Le Marchand-Brustel Y, et al. Metformin, independent of AMPK, induces mTOR inhibition and cell-cycle arrest through REDD1. *Cancer Res*. 2011;71:4366-72.
66. Kim HG, Hien TT, Han EH, Hwang YP, Choi JH, Kang KW, et al. Metformin inhibits P-glycoprotein expression via the NF-kappaB pathway and CRE transcriptional activity through AMPK activation. *Br J Pharmacol*. 2011;162(5):1096-108.
67. Tomic T, Botton T, Cerezo M, Robert G, Luciano F, Puissant A, et al. Metformin inhibits melanoma development through autophagy and apoptosis mechanisms. *Cell Death Dis*. 2011 Sep 1;2:e199.
68. Feng Y, Ke C, Tang Q, Dong H, Zheng X, Lin W, et al. Metformin promotes autophagy and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by downregulating Stat3 signaling. *Cell Death Dis*. 2014 Feb 27;5:e1088.
69. Quinn BJ, Kitagawa H, Memmott RM, Gills JJ, Dennis PA. Repositioning metformin for cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2013 Sep;24(9):469-80.
70. Kordes S, Pollak MN, Zwiderman AH, Mathôt RA, Weterman MJ, Beeker A, et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):839-47.
71. Klil-Drori AJ, Azoulay L, Pollak MN. Cancer, obesity, diabetes, and antidiabetic drugs: is the fog clearing? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Feb;14(2):85-99.

(Надійшла до редакції 17.04.2018 р.)

Біохімічні механізми, що пов'язують діабет і рак. Дія метформіну

В.М. Пушкаръов, Л.К. Соколова, В.В. Пушкаръов, М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. В огляді узагальнено та проаналізовано матеріал, присвячений біохімічним механізмам, що пов'язують патогенез раку й діабету. Наведено дані про участь гіперінсулінемії, гіперглікемії, викликаного ожирінням хронічного запалення, дефектів аутофагії та стресу ендоплазматичного ретикулулу в патологічній трансформації клітин різних тканин й органів. Окрему увагу приділено протипухлинній активності метформіну — найважливішого цукрознижувального препарату, який використовується в пацієнтів із діабетом 2-го типу. Описано зв'язки між діабетом і різними типами раку. Оцінюються перспективність використання антидіабетичних препаратів для профілактики та лікування раку.

Ключові слова: діабет, рак, гіперінсулінемія, гіперглікемія, ожиріння, метформін.

Biochemical mechanisms connecting diabetes and cancer. Effects of methormine

V.M. Pushkarev, L.K. Sokolova, V.V. Pushkarev, M.D. Tronko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. A review of the literature summarizes and analyzes material on biochemical mechanisms that link the pathogenesis of cancer and diabetes. Data on the involvement of hyperinsulinemia, hyperglycemia, caused by obesity chronic inflammation, autophagy defects and endoplasmic reticulum stress in the pathological transformation of cells of various tissues and organs are presented. Particular attention is paid to the antitumor activity of metformin, the most important hypoglycemic drug used in type 2 diabetes. The relationship between diabetes and various types of cancer is described. The prospects of using antidiabetic drugs for the prevention and treatment of cancer are evaluated.

Keywords: diabetes, cancer, hyperinsulinemia, hyperglycemia, obesity, metformin.



Реєструйтеся на сайті:
www.chil.com.ua

"ЛЮДИНА ТА ЛІКИ" - УКРАЇНА 2018 XI НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС

27 - 29 березня м. КИЇВ
Конференц-хол "ДЕПО"
вул. Антоновича, 50

24 травня	м. Чернівці готель "Буковина", вул. Головна, 141
12 (13) вересня	м Дніпро КДЦ "Менора", вул. Шолом-Алейхема, 4/26
5 жовтня	м. Одеса ГК "Одеса", Гагарінське плато, 5
19 жовтня	м. Львів готель "Супутник", вул. Княгині Ольги, 116
9 листопада	м. Запоріжжя м. Запоріжжя
23 листопада	м. Харків м. Харків

**Дивіться пряму інтернет-трансляцію
обраних лекцій на головній сторінці порталу
www.chil.com.ua**

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»
Адреса: м. Київ.
вул. С. Петлюри. 13/135, офіс 23 (2 поверх)
Тел./факс: +38 044 287 07 20
e-mail: office@newvivo.com.ua