

Т.С. Вацеба<sup>1</sup>,  
Л.К. Соколова<sup>2</sup>

# Патогенетичні механізми онкогенезу на тлі цукрового діабету та аналіз онкологічної захворюваності пацієнтів із цукровим діабетом у Прикарпатському регіоні

<sup>1</sup>ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

<sup>2</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** Наведено світові дані епідеміологічних досліджень про поширеність онкологічних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Вивчаються причинно-наслідкові взаємозв'язки та механізми онкогенезу в цих пацієнтів. Обговорюється роль гіперінсулінемії, гіперглікемії, ожиріння та цитокінового дисбалансу в таких хворих як можливих чинників формування онкологічного ризику на тлі синдрому хронічного метаболічного стресу та імунідепресії. Наведено результати розпочатого епідеміологічного аналізу онкологічних захворювань у пацієнтів із ЦД у Прикарпатському регіоні. **Мета** — вивчення спектра онкологічних захворювань у пацієнтів із ЦД у Прикарпатському регіоні, дослідження їх вікових і клінічних характеристик, оцінка залежності локалізації раку від компенсації ЦД та індексу маси тіла (ІМТ). **Матеріал і методи.** Вивчено та статистично опрацьовано архівні дані Прикарпатського онкологічного центру, обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківська та амбулаторні картки 386 пацієнтів із ЦД та онкологічними захворюваннями за 2012-2017 роки. **Результати.** Встановлено, що найчастіше онкологічні захворювання трапляються у хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2), середньої тяжкості, віком 60-70 років, із тривалістю діабету 5-10 років. У пацієнтів із ЦД 1-го типу (ЦД1) переважає рак підшлункової залози (ПШЗ) і лімфатичної системи, а у хворих із ЦД2 — молочної залози (МЗ), шкіри, матки, ПШЗ, колоректальний, простати, шлунка та легень. Встановлено вірогідний вплив ожиріння на частоту раку МЗ, матки, простати та колоректальної

\* 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: zdovado@ukr.net

локалізації в пацієнтів із ЦД2. Стан компенсації ЦД не впливає на локалізацію онкологічного процесу.

**Висновки.** Пацієнти із ЦД потребують прищільної настороженості відносно ризику онкологічних захворювань і діагностичного моніторингу для вчасного виявлення раку вказаних локалізацій.

**Ключові слова:** цукровий діабет, онкогенез, чинники росту, гіперглікемія, ожиріння, адипоцитокіни.

Наразі цукровий діабет (ЦД) залишається пріоритетним питанням системи охорони здоров'я багатьох країн світу. Водночас надзвичайно актуальною медико-соціальною проблемою є зростання онкологічної захворюваності. Згідно з прогнозами ВООЗ, найближчими 20 роками захворюваність на рак зросте на 70%. Сьогодні щороку від раку помирають понад 8,5 млн людей і реєструються понад 14 млн нових випадків злоякісних пухлин. Соціальне значення цих захворювань визначається не лише їх поширеністю, але й високою інвалідністю та смертністю пацієнтів.

Клінічні спостереження доводять часте поєднання вказаних захворювань. В онкологічній практиці ЦД розглядають як один із проявів «паранеопластичного синдрому», що зумовлений неспецифічними реакціями різних органів і систем або ектопічною продукцією пухлиною біологічно активних речовин. Поряд із цим, серед пацієнтів із ЦД спостерігається збільшення частоти онкологічних захворювань [10]. Вивчається наукове припущення про рак як наслідок або ускладнення ЦД. Інтерес до даного питання серед науковців багатьох країн світу з'явився ще в другій половині XIX століття.

За результатами спостереження 29 187 пацієнтів у Швеції в період із 1965 по 1999 р. виявлено, що ризик раку товстої кишки у хворих із ЦД становить ~30%, ПШЗ — ~50%, МЗ — ~20% [21-23]. За результатами 10-річного спостереження 7 148 пацієнтів із ЦД2 в Італії виявлено збільшення смертності жінок від раку на 16%, серед чоловіків істотного збільшення показників не спостерігалось [30]. Результати комплексного аналізу досліджень в Європі (DECODE), в якому вивчали дані 44 655 осіб із 17 європейських популяційних когорт, показали, що ризик смерті від раку в пацієнтів із предіабетом збільшено в 1,12 раза, у хворих із уперше діагностованим діабетом —

в 1,28 раза, у пацієнтів із тривалим ЦД — в 1,57 раза [35]. Подібні результати отримано в азіатських популяціях [20, 31]. Тірольське дослідження 2014 року з обстеженням 5 709 пацієнтів із ЦД2 довело підвищений ризик раку печінки, шийки та тіла матки в жінок, раку нирок у чоловіків і ПШЗ у чоловіків і жінок. Проведений аналіз часу з моменту встановлення діагнозу ЦД показав найбільший ризик раку ПШЗ протягом першого року, тоді як підвищений ризик раку інших локалізацій виявлено після п'яти років хвороби в жінок і після двох років у чоловіків [33].

Вивчення питання асоціації ЦД та онкологічних захворювань триває і наразі. За даними новітніх досліджень доведено збільшення частоти онкологічних захворювань серед пацієнтів із ЦД [5, 18], зокрема раку ПШЗ [2, 13, 26], печінки [32], прямої кишки (ПК) [14], МЗ [4, 6, 18, 29], сечового тракту та ендометрія [22-24]. Дані про захворюваність на рак передміхурової залози (ПМЗ) є неоднозначними [25].

Отже, результати епідеміологічних досліджень свідчать, що особи із ЦД мають більший ризик багатьох форм раку, проводиться активний пошук причинно-наслідкових зв'язків і механізмів асоціації ЦД та онкологічних захворювань [18]. З огляду на поширеність ЦД доведення факту навіть невеликого збільшення ризику раку в даній категорії хворих може мати серйозні наслідки на рівні популяції, а знання чинників взаємодії між цими двома станами має велике значення для їх профілактики та лікування.

Серед можливих механізмів асоціації ЦД і раку в науковій літературі обговорюється роль гіперінсулінемії, гіперглікемії, ожиріння та хронічного запального процесу.

ЦД2 характеризується резистентністю до інсуліну та вторинною гіперінсулінемією (ГІ). У пацієнтів із ЦД1 ГІ зумовлено частим передозуванням препаратів інсуліну на тлі порушення

## Оригінальні дослідження

дієтичного харчування, а також наслідком ІР, зумовленої структурними змінами рецепторів в органах-мішенях. У низьких концентраціях інсулін справляє переважно метаболічну дію, у більших — ще й проліферативну [5, 6].

Механізм канцерогенезу в умовах ГІ полягає в злоякісній трансформації клітин унаслідок генетичних мутацій, які виникають на тлі високої мітогенної активності та пригнічення апоптозу. Інсулін активує процеси утворення злоякісних пухлин і пухлинну прогресію через інсулінові рецептори (ІР) на мембранах здорових і злоякісних клітин. Існують дві ізоформи рецептора до інсуліну: А (ІР-А) і В (ІР-В). Після активації ІР-В реалізується гіпоглікемічний ефект гормону, а мітогенний та антиапоптичний проявляються через активацію ІР-А. ІР-В — високоспецифічний рецептор, здатний зв'язуватися лише з інсуліном, а ІР-А має високу спорідненість і з інсуліном, і з інсуліноподібними чинниками росту I та II типів (IGF-I і IGF-II). Зв'язування інсуліну з ізоформою ІР-А активує субстрат інсулінового рецептора (ІРС), який запускає сигнальні шляхи мітогенактивованої протеїнкінази (МАРК) і фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K). Унаслідок цього відбувається перехід клітин із G1-періоду в S-період клітинного циклу, пригнічується апоптоз та активується клітинна проліферація [8, 16, 19]. Доведено, що більшість ракових клітин експресують рецептори до інсуліну. Отже, ГІ підсилює канцерогенез, безпосередньо активуючи процеси проліферації через інсулінові рецептори [16, 27, 33].

Наразі доведено роль МАРК у патогенезі злоякісних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), зокрема папілярної форми раку, за рахунок активації рецепторних тирозинкіназ (РТК) через впливи епітеліального чинника росту (EGF), чинника росту гепатоцитів [9] та IGF.

Крім безпосереднього впливу на ракові клітини, ГІ діє на канцерогенез побічно, через ефекти IGF-1. Інсулін зменшує продукцію IGF-зв'язуючого білка 1 і збільшує біоактивність IGF-1, який має потужні мітогенні й антиапоптогенні властивості та може бути тригером культивування передракових і ракових клітин. Взаємодія IGF-1 або інсуліну з ІР призводить до активації ІРС-1 і сигнальних каска-

дів: PI3K/Akt/mTOR, PI3K/Akt/FoxO, Ras/MAPK/ERK1/2 і JAK/STAT, що стимулює проліферацію, пригнічення апоптозу та канцерогенез. Крім того, PI3K/Akt/mTOR активує β-катенін, який стимулює стовбурові ракові клітини [16, 17, 29].

Велике значення має доведений онкогенний вплив ГІ на органи репродуктивної системи, який здійснюється через зниження синтезу секс-гормон зв'язуючого глобуліну (СГЗГ), збільшення концентрації біологічно активних фракцій андрогенів та естрадіолу й їх онкогенного впливу на органи та тканини [3, 11].

Гіперглікемія — вторинний відносно ГІ чинник канцерогенезу у хворих із ЦД. Кілька великих когортних досліджень виявили позитивний зв'язок між гіперглікемією та ризиком розвитку раку. Проте проведений метааналіз підтвердив висновок, що поліпшення глікемічного контролю не знижує ризику раку в пацієнтів із ЦД [5, 15, 18, 20].

Підвищення ризику раку зумовлено непрямим і прямим ефектами гіперглікемії. Непрямий ефект реалізується через вплив на органи, які самостійно активують пухлинні процеси, секретуючи чинники росту (інсулін/IGF-1) і запальні цитокіни. Прямий ефект — це безпосередній вплив на пухлинні клітини за рахунок індукції мутацій, енергетичного забезпечення, посилення проліферації, міграції, інвазійного потенціалу та повторної активації сигнальних шляхів, пов'язаних із канцерогенезом.

Відомо, що ракові клітини генерують енергію головним чином за рахунок аеробного гліколізу. Процес відомий як ефект Варбурга. Порівняно з окислювальним фосфорилуванням аеробний гліколіз — неефективний спосіб отримання АТФ, тому пухлинні клітини «потребують» більшого поглинання глюкози для енергетичного забезпечення їх швидкого росту та поділу [19].

Гіперглікемія стимулює ріст пухлин через проліферативний, антиапоптичний і метастатичний ефекти. Проліферативний ефект зумовлено підвищеною експресією глюкозних транспортерів (GLUT-1, GLUT-3), РКСα (протеїнкіназа С), PPARα і γ (активатор проліферації рецепторів пероксисом) та епідермального чинника росту в пухлинних клітинах. Антиапоптогенний ефект є результатом зниження рівня пролілгидроксилази, що роз-

щеплює HIF- $\alpha$  (чинник гіпоксії) та призводить до підвищення рівня чинника – критичного регулятора виживання ракових клітин у гіпоксичному, анаболічному середовищі. Крім того, гіперглікемія пригнічує опосередкований цитохромом С апоптоз, збільшуючи вміст NADPH (нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат) [16]. Гіперглікемія підсилює метастазування та інвазійність через процеси епітеліально-мезенхімального переходу (EMT), окислювального стресу на тлі надлишку реактивних форм кисню (ROS), підвищення вмісту супероксиддисмутази (SOD), що каталізує перетворення супероксиду в перекис водню, та надекспресії цинкових транспортерів, що призводить до збільшення поглинання цинку, який бере участь у міграції ракових клітин [16].

Ожиріння – визнаний чинник канцерогенезу. Надто значущим є вплив ожиріння на розвиток раку репродуктивної системи. Оскільки пухлини вказаної локалізації є гормонально залежними, онкогенним чинником у даному випадку виступає гормональний дисбаланс статевих гормонів через збільшення швидкості перетворення андрогенних попередників на естрадіол у периферичній жировій тканині. Встановлено, що ожиріння значуще підвищує ризик постменопаузного раку МЗ, ендометрія та яєчників [3, 15, 34].

Відносно ризику раку ПМЗ у пацієнтів з ожирінням у літературі є суперечливі дані. Доведено, що огрядним чоловікам притаманний гіпогонадізм через надмірний синтез естрогенів у вісцеральній жировій клітковині, що зменшує ймовірність проонкогенного впливу тестостерону на клітини ПМЗ. Натомість результати деяких наукових досліджень підтверджують зростання частоти раку простати в чоловіків з ожирінням [11].

Жирова тканина є енергетичним резервуаром для ракових клітин. Пов'язане з ожирінням мікрооточення пухлини також допомагає ініціювати та підтримувати ракові стовбурові клітини (CSC). Недостатня васкуляризація призводить до гіпоксії, інфільтрації макрофагів, Т-клітин і природних кілерів (NK), які продукують велику кількість прозапальних чинників, кожен з яких впливає на регуляцію злоякісної трансформації та прогресування раку [5]. Встановлено, що основну роль віді-

грають лептин, адипонектин (APN), тумор-некротичний чинник  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкін-6 (IL-6) [12, 28, 34]. Виняткове значення в процесах канцерогенезу мають APN і лептин завдяки їх участі в запальних процесах і наявним плейотропним ефектам.

Доведено роль лептину в онкогенетичних процесах органів репродуктивної системи. Через стимулювання рецепторів до лептину (Lep-IR) у ракових клітинах МЗ, матки, ПМЗ активуються процеси проліферації, ангиогенезу, міграції та інвазії клітин, а також пригнічення апоптозу через MAPK, STAT3 і PI3K сигнальні шляхи [12].

APN синтезується винятково адипоцитами та справляє виражену протизапальну та інсулін-сенсibiliзуючу дію, а також прямий інгібуючий вплив на пухлинні клітини, пригнічує клітинну проліферацію та посилює апоптоз, блокує ангиогенез, пов'язаний із ростом пухлини. APN може впливати на ризик розвитку раку шляхом зменшення IP або шляхом безпосередньої дії на пухлинні клітини. Низька концентрація APN у сироватці крові може розглядатися як можливий чинник ризику злоякісних новоутворень у людей з ожирінням [34].

TNF- $\alpha$  також бере активну участь в індукції канцерогенезу та пухлинній прогресії. Цитокин стимулює утворення циклооксигенази-2 (COX-2) – ферменту, відповідального за синтез простагландинів (PG). Останні активують EGF, чинник росту ендотелію судин (VEGF) та IGF-I, які стимулюють проліферацію клітин. Клінічно доведено, що збільшення концентрації TNF- $\alpha$  в сироватці крові асоціюється зі зниженням загального виживання онкологічних хворих [6, 15].

IL-6 – прозапальний цитокин, який у фізіологічних умовах продукується макрофагами та Т-лімфоцитами й стимулює дозрівання В-лімфоцитів. За ожиріння рівень IL-6 збільшується за рахунок синтезу адипоцитами. Після з'єднання IL-6 із власними рецепторами активуються MAPK, STAT3 і PI3K сигнальні шляхи. Також IL-6 стимулює локальний синтез естрогенів за рахунок ароматизації андрогенів [1]. На ранніх стадіях IL-6 гальмує прогресування раку МЗ, проте збільшення його рівня у хворих на метастатичний рак МЗ значно погіршує прогноз перебігу останнього [28].

## Оригінальні дослідження

Новітні дослідження також доводять важливу роль хронічного запального процесу та цитокінового дисбалансу в патогенезі ЦД1 — автоімунного захворювання, за якого панкреатичні  $\beta$ -клітини руйнуються автореактивними Т-клітинами та запальними процесами. Розглядається виняткова роль ядерного енкаріотичного чинника транскрипції NF- $\kappa$ B як медіатора індукованого цитокинами апоптозу  $\beta$ -клітин [7].

З аналізу наведених результатів досліджень стає очевидним, що в пацієнтів із ЦД послідовно розвивається комплекс гормонально-метаболічних порушень, які призводять до формування метаболічної імунодепресії та активації процесів патологічної проліферації [18]. Чинники росту (інсулін та IGF-I), гіперглікемія, анаеробний гліколіз, ожиріння, цитокіновий дисбаланс з активацією прозапальних цитокінів і гіпоксією є патогенетичними чинниками онкогенезу в пацієнтів із ЦД через вплив на сигнальні шляхи пригнічення апоптозу та індукції патологічної проліферації. Наведені дані спонукають до поглибленого вивчення даної тематики в клініці внутрішніх хвороб.

**Мета даної роботи** — вивчення спектра онкологічних захворювань у пацієнтів із ЦД у Прикарпатському регіоні, дослідження їх вікових і клінічних характеристик, а також оцінка залежності локалізації раку від компенсації ЦД та ІМТ.

## Матеріал і методи

Матеріалом для виконання даної роботи були архівні дані Прикарпатського онкологічного центру, обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківська, амбулаторні картки пацієнтів із ЦД та онкологічними захворюваннями за 2012-2017 роки. За допомогою статистичних методів проведено оцінку вірогідності отриманих результатів.

## Результати та їх обговорення

Проаналізовано архівні дані та медичну документацію 386 випадків поєднаної патології ЦД та онкологічних захворювань серед мешканців Прикарпатського регіону за період 2012-2017 р.

У пацієнтів із ЦД найчастіше онкологічні захворювання діагностували у віці 61-70 років, практично вдвічі рідше — у хворих 51-60 років і понад 70 років, а у хворих із ЦД віком до 40 років злоякісні захворювання виявляли зрідка (**табл. 1**).

Переважну кількість онкологічних захворювань виявлено в пацієнтів із ЦД2 — 367 (95,1%) випадків.

За даними опрацьованої медичної документації виявлено різний спектр онкологічних захворювань залежно від типу ЦД. У пацієнтів із ЦД1 найчастіше траплявся рак ПШЗ і лімфатичної системи (**табл. 2**).

У пацієнтів із ЦД2 онкологічна патологія також мала різну локалізацію (**табл. 3**).

Найчастіше у хворих із ЦД2 було діагностовано рак МЗ. Серед онкологічних патологій інших локалізацій виявляли рак жовчних протоків, зовнішніх статевих органів, заочеревинного простору, кісток, мозку, м'яких тканин, надниркових залоз, пазух носа, привушних і слинних залоз, ротоглотки, сечоводів, стравоходу, тонкого кишечника, щитоподібної залози, лімфатичної системи з частотою <2,0% для кожного.

За результатами проведеного дослідження виявлено, що переважно злоякісні новоутворення вказаних найбільш поширених локалізацій діагностували в пацієнтів віком

**Таблиця 1.** Частота онкологічних захворювань у пацієнтів із ЦД залежно від віку (n=386)

Показник	Вік хворих, роки				
	<40	40-50	51-60	60-70	>70
n	7	30	91	170	88
%	1,8	7,8	23,6	44,0	22,8

**Таблиця 2.** Спектр онкологічних захворювань у пацієнтів із ЦД1 (n=19)

Локалізація	n	%
Рак лімфатичної системи	3	15,7
Рак підшлункової залози	3	15,7
Рак м'яких тканин	2	10,5
Рак ротоглотки	2	10,5
Рак яєчників	2	10,5
Рак молочної залози	2	10,5
Рак зовнішніх статевих органів	1	5,3
Колоректальний рак	1	5,3
Рак кісток	1	5,3
Рак прямої кишки	1	5,3
Рак шкіри	1	5,3

**Таблиця 3.** Спектр онкологічних захворювань у пацієнтів із ЦД2 (n=367)

Локалізація	n	%
Рак молочної залози	80	22,0
Рак шкіри	46	12,5
Рак матки	43	12,0
Рак підшлункової залози	34	9,3
Колоректальний рак	21	5,7
Рак легень	18	4,9
Рак шлунка	18	4,9
Рак простати	12	3,3
Рак нирок	11	3,0
Рак яєчників	11	3,0
Рак верхніх дихальних шляхів	10	2,7
Рак прямої кишки	10	2,7
Рак сечового міхура	9	2,5
Рак інших локалізацій	44	12,0

**Таблиця 4.** Залежність частоти раку певних локалізацій від віку пацієнтів із ЦД2 (n=277)

Локалізація	n	<40 років		40-50 років		50-60 років		60-70 років		>70 років	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Рак молочної залози	80	0	0	5	6,3	19	23,7	40	50,0	16	20,0
Рак шкіри	47	0	0	1	2,1	7	15,0	13	27,6	26	55,3
Рак матки	43	2	4,7	5	11,6	10	23,2	23	53,5	3	7,0
Рак ПШЗ	37	1	2,7	5	13,5	12	32,4	16	43,2	3	8,1
Колоректальний рак	22	0	0	0	0	5	22,7	12	54,5	5	22,7
Рак легень	18	0	0	0	0	8	44,4	9	50,0	1	5,6
Рак шлунка	18	0	0	1	5,6	3	16,7	10	55,5	4	22,2
Рак простати	12	0	0	0	0	2	16,7	6	50,0	4	33,3

60-70 років. Рак шкіри найчастіше виявляли у хворих із ЦД віком понад 70 років (табл. 4).

Проаналізовано залежність частоти онкологічних захворювань у пацієнтів із ЦД2 від тривалості ЦД (табл. 5). Найчастіше рак діагностували у хворих із тривалістю ЦД 6-10 років. Практично однаковою частота виникнення раку була в пацієнтів із тривалістю ЦД2 від 1 до 5 років і 11-15 років. Серед пацієнтів, які хворіли на ЦД2 менше від 1 року, частота раку становила 10,1%. Серед осіб із тривалістю ЦД2 16-20 років злоякісні новоутворення виявляли найрідше (табл. 5).

Досліджено залежність частоти раку від тяжкості ЦД. Найчастіше онкологічні захворювання діагностували на тлі ЦД2 середньої тяжкості — у 294 (80,1%) пацієнтів, у хворих із ЦД2 тяжким і легкої форми рак виявляли в 11,4% і 8,5% випадків відповідно.

**Таблиця 5.** Частота онкологічних захворювань у хворих із ЦД2 залежно від тривалості діабету (n=367)

Тривалість ЦД, роки	n	%
<1	37	10,1
1-5	76	20,7
6-10	134	36,5
11-15	72	19,6
16-20	17	4,6
>20	31	8,5

Аналіз онкологічної захворюваності пацієнтів із ЦД включав також вивчення впливу ожиріння на частоту раку найбільш поширених локалізацій. Найчастіше в пацієнтів з ожирінням діагностували рак МЗ, матки та простати. Хворі з діагностованими злоякісними захворюваннями іншої локалізації в переважній більшості випадків мали нормальний ІМТ (табл. 6).

Результати проведеного статистичного аналізу підтвердили вірогідний вплив ожиріння на виникнення онкологічних захворювань певних локалізацій, а саме раку МЗ, матки, простати та колоректальної локалізації (табл. 7).

**Таблиця 6.** Залежність локалізації раку від ІМТ у хворих із ЦД2 (n=277)

Локалізація	n	Без ожиріння		З ожирінням	
		n	%	n	%
Рак молочної залози	80	17	21,3	63	78,7
Рак шкіри	47	36	78,3	11	21,7
Рак матки	43	15	34,9	28	65,1
Рак підшлункової залози	34	29	85,3	5	14,7
Колоректальний рак	22	10	45,5	12	54,5
Рак легень	18	17	94,4	1	5,6
Рак шлунка	18	17	94,4	1	5,6
Рак простати	12	4	33,3	8	66,7

**Таблиця 7.** ІМТ і HbA1c у пацієнтів із ЦД2 і раком різних локалізацій (M±m)

Локалізація	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	HbA1c, %
Рак молочної залози	31,91±0,79	8,14±0,25
Рак шкіри	26,77±0,91 */**/****/#	8,32±0,18
Рак матки	31,52±0,78	8,44±0,20
Рак підшлункової залози	25,24±0,74 */**/****/#	8,11±0,19
Колоректальний рак	30,80±1,12	8,48±0,28
Рак легень	25,10±0,74 */**/****/#	8,23±0,25
Рак шлунка	23,40±0,74 */**/****/#	8,34±0,37
Рак простати	31,25±1,35	8,42±0,42

Примітка: вірогідна різниця (p<0,05) з показником групи: \* — з раком МЗ; \*\* — з раком матки; \*\*\* — з колоректальним раком; # — з раком простати.

## Оригінальні дослідження

Також вивчали залежність частоти раку певних локалізацій від компенсації ЦД за рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) та не виявили прямого впливу гіперглікемії на канцерогенез певних локалізацій (табл. 7).

Отже, у процесі дослідження виявлено, що онкологічні захворювання частіше трапляються у хворих із ЦД2, із середньою тяжкістю хвороби та тривалістю діабету 6-10 років, у віковій категорії 60-70 років. Серед злякисних новоутворень у пацієнтів із ЦД1 переважає рак ПШЗ і лімфатичної системи, із ЦД2 – рак МЗ, шкіри, матки, ПШЗ, колоректальної локалізації, простати, шлунка та легень. У пацієнтів із ЦД2 встановлено вірогідний вплив ожиріння на частоту раку МЗ, матки, простати та колоректальної локалізації. Стан компенсації ЦД не впливає на локалізацію онкологічного процесу.

## Висновки

1. Пацієнти із ЦД потребують прицільної настороженості відносно ризику онкологічних захворювань і діагностичного моніторингу для вчасного виявлення раку різних локалізацій.
2. Питання поширеності онкологічних захворювань вимагають додаткового вивчення із залученням більшого масиву даних.

## Список використаної літератури

1. Зак КП, Тронько МД, Попова ВВ, Бутенко АК. Сахарный диабет. Иммуитет. Цитокины. Книга-плюс. 2015:488. (Zak KP, Tronko MD, Popova VV, Butenko AK. Diabetes mellitus. Immunity. Cytokines. Kniga-plyus. 2015:488).
2. Кашинцев АА, Коханенко НЮ. Взаимосвязь между сахарным диабетом и раком поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2013;4(58):36-39. (Kashintsev AA, Kokhanenko NYu. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal. 2013;4(58):36-9).
3. Коломиец ЛА, Чернышова АЛ, Крицкая НГ, Бочкарева НВ. Клинико-морфо-биохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. Томск: НТЛ, 2003;114. (Kolomiets LA, Chernyshova AL, Kritskaya NG, Bockhareva NV. Clinico-morpho-biochemical aspects of hyperplastic processes and endometrial cancer. Tomsk: NTL, 2003;114).
4. Крючкова НВ, Бардымова ТП, Дворниченко ВВ, Панферова ЕВ. Сахарный диабет и рак молочной железы. Сибирский медицинский журнал. 2012;7:5-7. (Kryuchkova NV, Vardymova TP, Dvornichenko VV, Panferova YeV. Diabetes mellitus and breast cancer. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2012; 7:5-7).
5. Мисникова ИВ. Сахарный диабет и рак. Российский медицинский журнал. 2016;20:1346-50. (Misnikova IV. Diabetes mellitus and cancer. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2016;20:1346-50).
6. Никитин ЮП, Опенко ТТ, Симонова ГИ. Метаболический синдром и его компоненты как возможные модифицируемые факторы риска рака (литературный обзор). Сибирский онкологический журнал. 2012;2(50):68-72. (Nikitin YuP, Openko TG, Simonov GI. Metabolic syndrome and its components as possible modifiable risk factors for cancer (literary review). Sibirskiy onkologicheskii zhurnal. 2012;2(50):68-72).
7. Пушкарев ВМ, Соколова ЛК, Пушкарев ВВ, Тронько НД. Роль АМРК и mTOR в развитии инсулинорезистентности и диабета 2 типа. Механизм действия метформина (обзор литературы). Проблемы эндокринной патологии. 2016;3(57):77-91. (Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tron'ko ND. Role of AMPK and mTOR in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. The mechanism of action of metformin (literature review). Problems of endocrine pathology. 2016;3(57):77-91).
8. Соколова ЛК, Пушкарев ВМ, Бельчина ЮБ, Пушкарев ВВ, Гончар ИВ, Тронько НД. Активность АМРК в лимфоцитах больных сахарным диабетом при действии сахароснижающих препаратов. Клиническая эндокринология та эндокринна хірургія 2017;2(58):82-90. (Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YuB, Pushkarev VV, Gonchar IV, Tron'ko ND. AMRK activity in the lymphocytes of patients with diabetes mellitus during the action of sugar-reducing drugs. Klinichna endokrynolohiya ta klinichna khirurgiya. 2017;2(58):82-90).
9. Воскобойник ЛГ, Богданова ТИ, Тронько МД. Влияние онкогенов на экспрессию рецепторных тирозинкиназ у опухолях щитовидной железы. Доповіді НАН України. 2009;6:179-86. (Voskobounyk LH, Bohdanova TI, Tron'ko MD. Influence of oncogenes on the expression of receptor tyrosine kinases in thyroid gland tumors. Dopovidi NAN Ukrainy. 2009;6:179-86).
10. Тронько МД, Ковзун ОІ, Микоша ОС. Роль фундаментальных исследований в прогрессе диагностики, лечения и профилактики эндокринной патологии. Эндокринология. 2015;20(1):381-5. (Tron'ko MD, Kovzun OI, Mykoshia OS. The role of fundamental researches in the progress of diagnosis, treatment and prevention of endocrine pathology. (Endokrynolohiya. 2015;20(1):381-5).
11. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the Evidence. Eur Urol. 2013 May;63(5):800-9.
12. Andò S, Catalano S. The multifactorial role of leptin driving the breast cancer microenvironment. Nat Rev Endocrinol. 2011 Nov 15;8(5):263-75.
13. 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 diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer. 2011 Sep;47(13):1928-37.
14. Bo Zhu, Xiaomei Wu, Bo Wu. The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies. PLoSOne. 2017;12(4):e0176068.
15. García-Jiménez C, Gutiérrez-Salmerón M, Chocarro-Calvo A, García-Martínez JM, Castaño A, De la Vieja A. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. Br J Cancer. 2016 Mar 29;114(7):716-22.
16. Marín-Aguilar F, Pavillard LE, Giampieri F, Bullón P, Cordero MD. Adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase: a new target for nutraceutical compounds. Int J Mol Sci. 2017 Feb;18(2):288.
17. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. Endocr Rev. 2002 Dec;23(6):824-54.
18. Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Cartensen B, Magliano DJ. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. Diabetes Care. 2015 Feb;38(2):264-70.
19. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergental RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. CA Cancer J Clin. 2010 Jul-Aug;60(4):207-21.
20. Hirakawa Y, Ninomiya T, Mukai N, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, et al. Association between glucose tolerance level and cancer death in a general Japanese population: the Hisayama Study. Am J Epidemiol. 2012 Nov 15;176(10):856-64.
21. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. Int J Cancer. 2007 Aug 15;121(4):856-62.
22. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of Bladder cancer: a meta-analysis. Diabetologia. 2006 Dec;49(12):2819-23.
23. Larsson SC, Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. Diabetologia. 2011 May;54(5):1013-8.

24. Luo J, Beresford S, Chen C et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014 Sep 23;111(7):1432-9.
25. Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P, Nilsen TI. Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. *Cancer Causes Control*. 2009 Sep;20(7):1181-92.
26. Beg MS, Dwivedi AK, Ahmad SA, Ali S, Olowokure O. Impact of diabetes mellitus on the outcome of pancreatic cancer. *PLoS One*. 2014; 9(5):e98511.
27. Nagel JM, Mansmann U, Wegscheider K, Ruhmel J. Insulin resistance and increased risk for malignant neoplasms: confounding of the data on insulin glargine. *Diabetologia*. 2010 Jan;53(1):206-8.
28. Schafer ZT, Brugge JS. IL-6 involvement in epithelial cancers. *J Clin Invest*. 2007 Dec;117(12):3660-3.
29. Tiffany Scully, Sue M. Firth, Carolyn D. Scott et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 links obesity and breast cancer progression. *Oncotarget*. 2016 Aug 23;7(34):55491-55505.
30. Verlato G, Zoppini G, Bonora E, Muggeo M. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000 Jan;23(1):45-50.
31. Wang Meng, Hu Ru-Ying, Wu Hai-Bin, Pan J, Gong WW, Guo L-H, et al. Cancer risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based prospective study in China. *Sci Rep*. 2015; 5:11503.
32. 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*. 2012 Feb;28(2):109-22.
33. Oberaigner W, Ebenbichler ChF, Oberaigner K, Juchum M, Schönherr HR, Lechleitner M. Increased cancer incidence risk in type 2 diabetes mellitus: results from a cohort study in Tyrol/Austria. *BMC Public Health*. 2014;14:1058.
34. Zhi Jun Li, Xue Ling Yang, Yan Yao, Wei-Qing Han, Bo Li. Circulating adiponectin levels and risk of endometrial cancer: Systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2016 Jun; 11(6):2305-13.
35. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, Pyörälä K, Söderberg S, Pajak A, et al. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia*. 2010 Sep;53(9):1867-76.
36. Зак КП, Тронько МД, Попова ВВ, Бутенко АК. Монографія «Сахарний діабет. Імунітет. Цитокіни». Книга-плюс. 2015:488.
37. Кашинцев АА, Коханенко НЮ. Взаємозв'яз між сахарним діабетом і раком підшлудочної залози. *Сибірський онкологічний журнал*. 2013;4(58):36-39.
38. Коломиєць ЛА, Чернышова АЛ, Крицкая НГ, Бочкарева НВ. Клинико-морфо-біохімічні аспекти гіперпластических процесів і рака ендометрія. Томск: НТЛ, 2003:114.
39. Крючкова НВ, Бардымова ТП, Дворниченко ВВ, Панферова ЕВ. Сахарний діабет і рак молочної залози. *Сибірський медичинський журнал*. 2012;7:5-7.
40. Мисникова ІВ. Сахарний діабет і рак. *Російський медичинський журнал*. 2016;20:1346-1350.
41. Никитин ЮП, Опенко ТГ, Симонова ГИ. Метаболічний синдром і його компоненти як можливі модифікувані фактори ризику рака (літературний огляд). *Сибірський онкологічний журнал*. 2012;2 (50):68-72.
42. Пушкарев ВМ, Соколова ЛК, Пушкарев ВВ, Тронько НД. Роль АМРК і mTOR в розвитку інсулінорезистентності і діабета 2 типу. Механізм дії метформіну (огляд літератури). *Проблеми ендокринної патології*. 2016;№ 3(57):77-91.
43. Соколова ЛК, Пушкарев ВМ, Бельчина ЮБ, Пушкарев ВВ, Гончар ІВ, Тронько НД. Активність АМРК в лімфоцитах хворих на сахарний діабет при діянні сахароснижуючих препаратів. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія* 2017;2 (58):82-90.
44. Тронько МД та ін. Вплив онкогенів на експресію рецепторних тирозинкіназ у пухлинах щитоподібної залози. *Доповіді НАН України*. 2009; 6:179-186.
45. Тронько МД, Ковзун ОІ, Микоша ОС. Роль фундаментальних досліджень у прогресі діагностики, лікування і профілактики ендокринної патології. *Ендокринологія*. 2015;20(1):381-385.
46. Allott EH, Masko EM, Freedland S, J Obesity and Prostate Cancer: Weighing the Evidence. *Eur Urol*. 2013 May;63(5):800-9.
47. Andò S, Catalano S. The multifactorial role of leptin in driving the breast cancer microenvironment. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Nov 15;8(5):263-75.
48. Ben Q, Ning MX et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2011 Sep;47(13):1928-37.
49. Bo Zhu, Xiaomei Wu, Bo Wu, et al. The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176068.
50. Garcí'a-Jime'nez C, Gutie'rrez-Salmero'n M, Chocarro-Calvo A et al. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. *Br J Cancer*. 2016 Mar 29;114(7):716-22.
51. Marín-Aguilar F, Pavillard LE, Giampieri F et al. Adenosine Monophosphate (AMP)-Activated Protein Kinase: A New Target for Nutraceutical Compounds. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb; 18(2):288.
52. Firth SM, Baxter RC. Cellular Actions of the Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins. *Endocr Rev*. 2002 Dec;23(6):824-54.
53. Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Cartensen B, Magliano D. Cancer Risk Among People With Type 1 and Type 2 Diabetes: Disentangling True Associations, Detection Bias, and Reverse Causation *Diabetes Care*. 2015 Feb;38(2):264-70.
54. Harlan D, Archer M, Giovannucci E. et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin*. 2010 Jul-Aug;60(4):207-21.
55. Hirakawa Y, Ninomiya T, Mukai N et al. Association between glucose levels and cancer death in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol*. 2012 Nov 15;176(10):856-64.
56. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007 Aug 15;121(4):856-62.
57. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2006 Dec;49(12):2819-23.
58. Larsson SC, Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia*. 2011 May;54(5):1013-8.
59. Luo J, Beresford S, Chen C et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014 Sep 23;111(7):1432-9.
60. Martin RM, Vatten L, Gunnell D et al. Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. *Cancer Causes Control*. 2009 Sep;20(7):1181-92.
61. Beg MS, Dwivedi AK, Ahmad SA, Ali S, and Olowokure O et al. Impact of Diabetes Mellitus on the Outcome of Pancreatic Cancer. *PLoS One*. 2014; 9(5):e98511.
62. Nagel JM, Mansmann U, Wegscheider K, Ruhmel J. Insulin resistance and increased risk for malignant neoplasms: confounding of the data on insulin glargine. *Diabetologia*. 2010 Jan;53(1):206-8.
63. Schafer ZT, Brugge JS. IL-6 involvement in epithelial cancers. *J Clin Invest*. 2007 Dec;117(12):3660-3.
64. Scully T, Firth SM, Scott CD et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 links obesity and breast cancer progression. *Oncotarget*. 2016 Aug 23;7(34):55491-55505.
65. Verlato G, Zoppini G, Bonora E, Muggeo M. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000 Jan;23(1):45-50.
66. Meng Wang, Ru-Ying Hu, Hai-Bin Wu et al. Cancer risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based prospective study in China. *Sci Rep*. 2015;5:11503.
67. Wang P, Kang D, Cao W et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28(2):109-22.
68. Oberaigner W, Ebenbichler C, Oberaigner K et al. Increased cancer incidence risk in type 2 diabetes mellitus: results from a cohort study in Tyrol-Austria. *BMC Public Health* 2014;14:1058.
69. Li Zhi Jun, Yang Xue Ling, Yao Yan et al. Circulating adiponectin levels and risk of endometrial cancer: Systematic review and meta analysis. *Exp Ther Med*. 2016 Jun;11(6):2305-2313.
70. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B et al. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia*. 2010 Sep;53(9):1867-76.

(Надійшла до редакції 23.05.2018 р.)



## Патогенетические механизмы онкогенеза при сахарном диабете и анализ онкологической заболеваемости у пациентов с сахарным диабетом в регионе Прикарпатья

Т.С. Вацеба<sup>1</sup>, Л.К. Соколова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

<sup>2</sup>ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** В статье приведены мировые данные эпидемиологических исследований о распространенности онкологических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом (СД), результаты изучения причинно-следственных взаимосвязей и механизмов онкогенеза у таких пациентов. Обсуждается роль гиперинсулинемии, гипергликемии, ожирения и цитокинового дисбаланса как возможных факторов формирования онкологического риска на фоне синдрома хронического метаболического стресса и иммунодепрессии. Приведены результаты начатого эпидемиологического анализа онкологических заболеваний у пациентов с СД в Прикарпатском регионе. **Целью** исследования было изучение спектра онкологических заболеваний у пациентов с СД, исследование их возрастных и клинических характеристик, оценка зависимости локализации рака от компенсации СД и индекса массы тела (ИМТ). **Материалы и методы.** Изучены и статистически обработаны архивные данные Прикарпатского онкологического центра, областной клинической больницы г. Ивано-Франковска и амбулаторные карты 386 пациентов с СД в сочетании с онкологическими заболеваниями за 2012-2017 годы. **Результаты.** Установлено, что чаще всего онкологические заболевания встречаются у больных с СД2 средней тяжести, в возрасте 60-70 лет, при длительности диабета 6-10 лет. У пациентов с СД1 преобладает рак поджелудочной железы (ПЖЖ) и лимфатической системы, а у больных с СД2 — рак молочной железы (МЗ), кожи, матки, ПЖЖ, колоректальной локализации, простаты, желудка и легких. Установлено достоверное влияние ожирения на частоту рака МЗ, матки, простаты и колоректальной локализации у пациентов с СД2. Состояние компенсации СД не влияет на локализацию онкологического процесса. **Выводы.** Пациенты с СД требуют прицельной настороженности в отношении риска онкологических заболеваний и диагностического мониторинга для своевременного выявления рака разных локализаций.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, онкогенез, факторы роста, гипергликемия, ожирение, адипоцитокينات.

## Pathogenetic mechanisms of oncogenesis in diabetes mellitus and analysis of cancer incidence in patients with diabetes mellitus in the Precarpathian region

T.S. Vatsaba<sup>1</sup>, L.K. Sokolova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University»

<sup>2</sup>SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Science of Ukraine»

**Abstract.** The article presents the world data of epidemiological studies on the prevalence of cancer in patients with diabetes mellitus (DM). The causal relationships and mechanisms of oncogenesis in patients with diabetes mellitus are studied. The role of hyperinsulinemia, hyperglycemia, obesity and cytokine imbalance in this category of patients as possible factors for the formation of cancer risk against the background of a syndrome of chronic metabolic stress and immunosuppression is discussed. The results of the epidemiological analysis of oncological diseases in patients with diabetes mellitus in the Carpathian region are presented. **The aim** of the study was to investigate the spectrum of oncological diseases in patients with diabetes in the Carpathian region, to investigate their age and clinical characteristics, to evaluate the dependence of cancer localization on the compensation of diabetes and BMI. **Materials and methods.** The archival data of the Carpathian Oncology Center, Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital and outpatient cards of 386 patients with diabetes mellitus in combination with cancer for 2012-2017 years have been researched and statistically processed. **Results.** It was found that most often oncological diseases are found in patients with type 2 diabetes, aged 60-70 years, of moderate severity, with a duration of diabetes of 5-10 years. In patients with type 1 diabetes, pancreatic cancer and lymphatic system predominate, and in patients with type 2 diabetes breast cancer, skin, uterus, pancreas, colorectal, prostate, stomach and lungs. The true effect of obesity on the incidence of breast, uterus, prostate and colorectal localization in patients with type 2 diabetes has been established. The state of compensation for diabetes does not affect the localization of the oncological process. **Conclusions.** Patients with diabetes require special screening and monitoring for the timely detection of cancer of these localizations.

**Keywords:** diabetes mellitus, oncogenesis, growth factors, hyperglycemia, obesity, adipocytokines.