УДК 616.379-008.64-085.252.349.7:616-006-092

Л. В. ЖУРАВЛЬОВА, Н. В. СОКОЛЬНІКОВА
/Харківський національний медичний університет, Харків, Україна/

Цукровий діабет та онкологічні захворювання

Резюме

Щорічно зростає кількість уперше виявлених випадків як цукрового діабету (ЦД), так і різних онкологічних захворювань. Очевидно, що наявність одного захворювання значно ускладнює перебіг іншого. Але досі незрозуміло, чи ЦД потенціює розвиток раку, чи онкопатологія є причиною порушень вуглеводного обміну, і який вплив на перебіг раку має застосування антидіабетичних препаратів.

Метою даного огляду було встановити причинно-наслідковий зв'язок між ЦД, застосуванням гіпоглікемічної терапії та розвитком онкопатології.

Результати. Виявлено, що гіперінсулінемія та гіперглікемія послідовно посилюють ймовірність розвитку пухлини не тільки у хворих на ЦД, а й у пацієнтів з предіабетом, та призводять до розвитку деяких видів раку, наприклад, раку підшлункової залози, печінки, шлунка, товстої кишки, молочної залози, нирок, легень тощо. Крім того, побічним ефектом застосування деяких антидіабетічних препаратів може бути підвищення або зниження ризику розвитку онкопатології на тлі діабету.

Висновки. ЦД є фактором ризику розвитку раку, особливо гепатоцелюлярного, гепатобіліарного, підшлункової залози, раку молочної залози, яєчників, ендометрія і шлунково-кишкового тракту. Загалом лікування препаратами сульфонілсечовини може збільшити ризик розвитку раку, тоді як лікування, пов'язане з поліпшенням резистентності до інсуліну, наприклад, метформіном, може знизити цей ризик.

Очевидно, що чимало наявних досліджень мають неоднозначні результати та потребують коригування через організаційні помилки, тобто необхідне проведення додаткових ретельно спланованих і правильно організованих досліджень. Крім того, з огляду на вагомість обох захворювань, ми вважаємо, що хворим на ЦД необхідний рутинний скринінг і орієнтування медперсоналу на раннє виявлення онкопатології.

Ключові слова: цукровий діабет, онкогенез, рак, гіпоглікемічні препарати

Цукровий діабет (ЦД) як 1-го (ЦД-1), так і 2-го (ЦД-2) типів у сучасному світі є загрозливою пандемією, захворюванням, яке вражає різні верстви населення, людей різних національностей, вірувань тощо. Сьогодні з'являється все більше даних щодо спільної природи діабету та онкологічних захворювань, які часто обтяжують перебіг та прогноз хворих на діабет. Достеменно відомо, що рівень виявлення онкологічних захворювань у хворих на ЦД значно вищий, ніж у людей без діабету. Крім того, є дані, які свідчать про те, що ЦД підвищує смертність від раку різних локалізацій [100].

Глобальна поширеність діабету і порушення толерантності до глюкози у дорослих впродовж останніх десятиліть збільшується [23]. Ця тенденція супроводжується збільшенням частоти деяких видів раку, що призводить до гіпотези про можливий прямий зв'язок між ЦД і раком [95]. Рак є серйозною небезпечною для життя хворобою у всьому світі. Очікується, що глобальний тягар раку буде швидко рости через старіння населення та вестернізацію способу життя [33]. Більше того, злоякісні новоутворення є найпоширенішою причиною смерті хворих на ЦД-2 у різних країнах [36, 51]. З іншого боку, є дані про покращення прогнозу перебігу раку передміхурової залози у хворих на діабет [1]. Крім того, за останні кілька років було виявлено епідеміологічні дані, що пов'язують використання гіпоглікемічних препаратів із підвищенням ризику розвитку раку [97, 113].

Збільшення захворюваності на рак у хворих на цукровий діабет

Захворюваність на рак збільшується як при ЦД-1, так і при ЦД-2 [25]. Комплексний мета-аналіз щодо ЦД-2 і ризику розвитку раку та смертності показав, що наявність діабету пов'язана зі збільшенням відносного ризику (ВР) розвитку раку на 10 % (ВР 1,10; довірчий інтервал 95 % (ДІ) 1,04–1,17), (табл. 1) [107]. У цьому аналізі були підтверджені докази зв'язку між ЦД-2 і ризиком розвитку раку печінки, гепатобіліарного тракту, підшлункової залози, молочної залози, яєчників, ендометрія та шлунково-кишкового тракту [77, 107].

Оскільки більше 90 % хворих на ЦД-2 зазвичай належить до вікової групи, особливо чутливої до онкопатології, зв'язок між ЦД-2 і раком виявляється сильнішим, ніж зв'язок між ЦД-1 і раком [25]. Проте, у пацієнтів із ЦД-1 виявлено значно вищий рівень захворюваності на рак, зокрема новоутворень печінки, підшлункової залози, нирок, ендометрія і яєчників [18], ніж у хворих на ЦД-2. Крім того, предіабет також пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку раку, особливо раку печінки, ендометрія, шлунка та колоректального раку [44].

Збільшення смертності від раку у хворих на діабет

ЦД може бути незалежним фактором ризику підвищеної смертності від раку, особливо раку товстої кишки, підшлункової залози та молочної залози у жінок, а також раку печінки та кишечника у чоловіків [26]. Втім, зв'язок між діабетом і специфічною смертністю від раку суперечливий [66, 88], є свідчення того, що ЦД-2 пов'язаний із підвищеним ризиком смертності від онкопатології. В одному із мета-аналізів показано, що діабет асоційований із підвищенням ризику смерті від будь-якого раку на 41 % [10]. У пізнішому мета-аналізі також виявлено, що ризик смертності від

Л. В. Журавльова, e-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com
© Л. В. Журавльова, Н. В. Сокольнікова, 2021

Таблиця 1. Оцінка випадкової вибірки хворих на цукровий діабет та виникнення раку чи смертності від нього з 95 % достовірністю результатів

Локалізація раку	Кількість випадків	Збільшення відносного ризику (ДІ 95 %)
Рак простати	135 970	0,91 (0,82–1,01)
Рак щитоподібної залози	1 230	1,16 (0,97–1,39)
Рак легень	207 454	1,03 (0,94–1,13)
Рак шлунка	15 970	1,09 (0,98–1,22)
Рак шлунка, смертність	2 447	1,29 (1,04–1,59)
Колоректальний рак	61 690	1,27 (1,21–1,34)
Колоректальний рак, смертність	4 394	1,20 (1,03–1,40)
Гепатоцелюлярна карцинома	33 765	2,31 (1,87–2,84)
Гепатоцелюлярна карцинома, смертність	292	2,43 (1,67–3,55)
Рак молочної залози	30 859	1,20 (1,12–1,28)
Рак молочної залози, смертність	4 442	1,24 (0,95–1,62)
Рак ендометрія	8 174	1,97 (1,71–2,27)
Рак ендометрія, смертність	103	1,23 (0,78–1,93)
Рак яєчників	7 651	1,17 (1,02–1,34)
Рак нирки	12 980	1,38 (1,10–1,72)
Рак нирки, смертність	2 646	1,16 (1,01–1,33)
Рак стравоходу	3 001	1,30 (1,12–1,50)
Рак сечового міхура	50 676	1,35 (1,17–1,56)
Рак жовчного міхура	1 821	1,52 (1,26–1,84)
Позапечінкова холангіокарцинома	2 431	1,63 (1,29–2,05)
Рак підшлункової залози	52 445	1,95 (1,57–2,46)
Внутрішньопечінкова холангіокарцинома	3 152	1,97 (1,57–2,46)
Множинна мієлома	3 051	1,27 (0,98–1,64)

раку у хворих на ЦД-2 більший на 16 % [107], порівняно з хворими на діабет без онкопатології (див. табл. 1).

ЦД-1 також пов'язаний із підвищеним ризиком загальної та специфічної захворюваності й смертності від раку [41]. Зокрема, ЦД-1 асоційований із підвищеним ризиком смерті від колоректального раку, раку печінки, раку жовчних проток, раку жовчного міхура, раку підшлункової залози, раку молочної залози, раку ендометрія, раку яєчника, раку простати, раку нирки, раку щитоподібної залози та лімфоми [22]. В іншому дослідженні також показано, що хворі на рак на тлі ЦД часто отримують менш агресивне лікування і мають гірший прогноз, порівняно з хворими без діабету [109].

Коморбідність діабету зі специфічними видами раку зумовлює необхідність кращого контролю епідемії ЦД з метою зниження смертності від раку. Ці дані вказують на потенційну необхідність належного скринінгу раку у хворих на ЦД. Однак необхідні подальші дослідження, щоб визначити, чи може більш суворе лікування інсулінорезистентності та гіперглікемії у хворих на онкопатологію поліпшити їхню реакцію на лікування раку та загальне виживання [97].

Фактори ризику, загальні для діабету та онкопатології

ЦД і рак часто співіснують. Від 8 % до 18 % людей, хворих на рак, також хворіють на ЦД. Поширеність раку в пацієнтів із діабетом варіює залежно від місця пухлини [55]. Зв'язок може бути обумовлений факторами ризику, загальними для ЦД-2 і раку (похилий вік, ожиріння, відсутність фізичної активності, куріння) (табл. 2). Цей зв'язок також може пояснюватися факторами, пов'язаними з діабетом, такими як фізіологія основного захворювання і лікування ЦД [35, 83], хоча доказів цих зв'язків мало. У недавньому дослідженні з використанням великої бази даних показано, що збільшення глікемії й індексу маси тіла (ІМТ) в усьому світі може призвести до істотного зростання кількості хворих на рак в наступні десятиліття [83]. Отже, популяційні стратегії запобігання ЦД і ожирінню мають великий потенційний вплив, оскільки ці два захворювання мають однакові фактори ризику, супутні захворювання і загальні наслідки, такі як розвиток онкопатології [68]. Подальші зусилля повинні бути спрямовані на виявлення найефективніших методів для запобігання розвитку ЦД та метаболічного синдрому в групах ризику.

Механізми, спільні для патогенезу діабету і раку

Хоча механістичний процес, який може пов'язати діабет із онкопатологією, ще не до кінця зрозумілий, у кількох експериментальних спостереженнях показано, як множинні фактори ризику, що включають шляхи проліферації й апоптозу, можуть бути загальними для ЦД-2 і раку [97]. Факторами ризику розвитку раку вважають гіперглікемію [77, 94], гіперінсулінемію [77], підвищену біоактивність інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) [43], окиснювальний стрес [9], порушення регуляції статевих гормонів і хронічне запалення [35, 50] (див. табл. 2). Надфізіологічні концентрації інсуліну та глікемії є потужним фактором росту і джерелом енергії. Вони можуть бути використані для неопластичної трансформації та прогресування раку [9]. Деякі науковці вважають, що інсулінорезистентність (ІР), подальша гіперінсулінемія (мається на увазі мітогенна активність інсуліну щодо клітин підшлункової залози *in vitro*) і гіперглікемія є тим самим біологічним механізмом, який пов'язує ЦД-2 із захво-

Таблиця 2. Фактори ризику та біологічні механізми, що пов'язують патогенез цукрового діабету та раку

Загальні фактори ризику:
Похилий вік Ожиріння Куріння Відсутність достатньої фізичної активності
Біологічні механізми:
Гіперглікемія Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія Гіперактивність ІФР-1 Окиснювальний стрес Хронічне запалення Активація адипоцитів Змінена мікробіота кишечника Порушена регуляція статевих гормонів Генетичні передумови

рюваністю на рак підшлункової залози [77]. Гіперінсулінемія також опосередковано впливає на тканини ендометрія, молочної залози й яєчників шляхом підвищення рівня ендогенного естрогену й андрогену, а також зниження рівня в плазмі статевих гормонів, що зв'язують глобулін [6]. Крім того, гіперглікемія відповідальна за індукцію окиснювального стресу і пошкодження ДНК, які можуть запускати онкогенез [17]. Літературні дані підтверджують роль інсуліну та вплив ІФР-1 на захворюваність на рак [43]. Крім того, було показано, що у пацієнтів, які страждають від захворювань, що характеризуються надлишком ІФР-1 (наприклад, акромегалією), ризик розвитку кількох видів пухлин є підвищеним [103].

У недавньому огляді показано, що збільшення кількості жирової тканини і ожиріння були пов'язані з кількома видами раку [58]. Надмірна вага була пов'язана із підвищеним ризиком розвитку раку, вірогідно, шляхом впливу на гормональний контроль, клітинну проліферацію та запалення [16]. Подібні механізми, ймовірно, є актуальними і для зв'язку ЦД-2 та раку. Більше того, ожиріння при цьому може виступати в якості медіатора ефекту. У попередньому дослідженні показано, що близько 3,6 % всіх випадків раку в 2012 році були пов'язані з ожирінням [7]. У недавньому популяційному дослідженні значна кількість випадків раку була пов'язана з діабетом і ожирінням [83].

Є дані, що ЦД, як фактор ризику розвитку раку різної локалізації, у жінок більш значущий, ніж у чоловіків [101]. Крім того, вважають, що гіперглікемічний стан збільшує ризик раку при предіабеті. У дослідженні, проведеному в Кореї, повідомлялося про підвищення частоти смертності від онкопатології при рівні глюкози натще 6,1–6,9 ммоль/л у осіб з предіабетом [100]. Отже, епідеміологічні дослідження доводять, що діабет і предіабет пов'язані з підвищеним ризиком злоякісних новоутворень різної локалізації.

Кореляція ЦД з окиснювальним стресом є ще однією проблемою, яка потребує ретельного вивчення. Активація окиснювального стресу при діабеті вважається причиною пошкодження ДНК, мутаційних змін в онкогенах, що в кінцевому підсумку призводить до розвитку пухлини [64]. Зв'язок між раком і діабетом очевидний. Проте, чи діабет призводить до раку, чи рак викликає діабет, досі незрозуміло. Необхідні подальші дослідження, щоб чітко визначити взаємозв'язок ЦД і раку.

Рак підшлункової залози. Протокова аденокарцинома підшлункової залози є п'ятою за значимістю причиною смерті, пов'язаною з раком, у розвинутих країнах, і тринадцятим найпоширенішим видом раку в усьому світі [90]. Приблизно 80 % випадків раку підшлункової залози пов'язані з діабетом і порушенням толерантності до глюкози [84]. У недавньому мета-аналізі 88 когортних досліджень зафіксовано збільшення випадків раку підшлункової залози в осіб із діабетом на 94 %, порівняно з особами, які не страждали на ЦД [11]. Гіперглікемічний гомеостаз може бути основним фактором виникнення таких видів раку. У недавньому великому об'єднаному аналізі Chen Y. et al. виявили підвищений ризик смертності від раку підшлункової залози у хворих на ЦД [22]. Згідно з останніми даними, у хворих на ЦД-2 ризик виникнення раку підшлункової залози втричі більший, ніж у хворих без діабету. Тобто ЦД-2 є дійсно причиною, а не наслідком раку підшлункової залози. Проте, Gullo L. et al. повідомили, що ЦД-2 також може бути наслідком раку підшлункової залози та є агресивнішим у недавно діагностованих хворих [38]. Як повідомлялося у дослідженні Ben Q. et al., найвищий ризик розвитку аденокарциноми підшлункової залози виявлено у пацієнтів з тривалістю діабету <1 року [12].

Рак шлунка. Дослідження, в яких вивчали взаємозв'язок між ЦД і ризиком смерті від раку шлунка, дали суперечливі результати. В мета-аналізі 22 когортних досліджень, в яких були представлені дані про понад 8,5 млн учасників, було розглянуто ЦД в якості чинника, що підвищує ризик розвитку раку шлунка у чоловіків [74]. Паралельно в проспективному дослідженні в Японії за участю 97 771 добровольців було задокументовано збільшення ризику раку в чоловіків з діабетом приблизно на 61 %. Однак в інших дослідженнях отримано суперечливі результати щодо ризику розвитку раку в жінок із діабетом [45]. У мета-аналізі Ge Z. et al. при аналізі підгруп виявлено підвищення захворюваності на рак шлунка у жінок з діабетом на 18 %, порівняно з чоловіками, хворими на ЦД [34]. У дослідженні Jee S. et al. підвищення рівня глюкози в сироватці крові натще та діабет розглядали в якості незалежних факторів ризику раку шлунка, і відносний ризик мав тенденцію до збільшення при підвищенні рівня глюкози в сироватці натще [46]. Аналогічно значний зв'язок між ЦД і підвищеним ризиком раку шлунка був задокументований Lin S. W. et al. Автори стверджують, що гіперглікемія може бути причиною виникнення дисбалансу в співвідношенні «енергія/метаболізм» і порушення імунної системи, що може призвести до прогресування раку шлунка [69]. Однак у дослідженні Chodick G. et al. автори не виявили істотної кореляції між захворюваністю на рак шлунка і ЦД [24]. Крім того, в дослідженні, опублікованому Xu H. L. et al., не було виявлено значної кореляції між ризиком виникнення раку шлунка та діабетом у хворих обох статей [114].

Рак печінки. У літературі є деякі неоднозначні дані про зв'язок діабету з раком печінки. У дослідженні з вивчення гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), проведеному в США, взяли участь 2061 хворий і 6183 особи контрольної групи. В цьому дослідженні повідомлялося про 2,8-кратне збільшення випадків розвитку раку печінки у пацієнтів із ЦД [27]. Аналогічні результати були отримані в Греції, де автори дослідження розглянули 333 випадки ГЦК, 363 практично здорових особи склали групу контролю. У пацієнтів із діабетом ризик розвитку раку печінки був в 1,86 раза (95 % ДІ, 0,99–3,51) вищим [59]. Ці дані чітко свідчать про кореляцію діабету з ГЦК. У більш ранніх дослідженнях повідомлялося про триразове підвищення ризику розвитку раку печінки після коригування змішаних факторів, таких як алкоголізм і вірусний гепатит [111]. У кількох дослідженнях вивчали зв'язок між діабетом і ГЦК різної етіології. У великому дослідженні гепатом у США виявлено, що ризик розвитку гепатоми підвищений у хворих на ЦД, у яких було виявлено вірус гепатиту В (HBV), вірус гепатиту С (HCV) або алкогольний цироз печінки [29].

На противагу цьому, в інших дослідженнях показано, що ризик ГЦК підвищується в осіб із ЦД, але не залежить від алкоголізму та/або вірусного гепатиту [29, 108]. З огляду на вищевказані суперечності було проведено дослідження взаємозв'язку між діабетом і ГЦК різної етіології. Автори встановили, що ризик розвитку ГЦК у хворих на ЦД із хронічним гепатитом подвоюється [67]. Паралельно дослідження з вивчення ризику ГЦК у хворих на діабет в поєднанні з хронічним гепатитом С показало, що частота ГЦК становила 11,4 % і 5,0 % у осіб із ЦД і без діабету відповідно [110].

Існує невідповідність у спостереженнях за ризиком розвитку ГЦК при діабеті, тому необхідно чітко вивчати результати подальших досліджень. Основний механізм, що пов'язує ризик ГЦК і діабету, ймовірно, включає в себе безліч складних взаємозв'язків. Припускають, що низький рівень інсуліну та гіперглікемія при ЦД можуть пояснювати підвищену вірусологічну відповідь і порушення ерадикації вірусу гепатиту С, що призводить до фіброзу, який прогресує до цирозу у хворих на ЦД-2 і вірусний гепатит С [14, 56].

Зв'язок між ЦД і ГЦК, пов'язаною з гепатитом В, також залишається неясним. У деяких дослідженнях повідомлялося про підвищення ризику ГЦК у 2–3 рази у хворих на ЦД, що позитивні на вірус гепатиту В [3, 19].

Натомість перехресне дослідження пацієнтів із цирозом печінки на тлі вірусного гепатиту В із ГЦК і без неї показало, що діабет не є значущим чинником ризику розвитку ГЦК [20]. Так само Gao C. et al. виявили, що діабет був незалежним від перспективи ГЦК у пацієнтів із цирозом та інфекцією HBV [32]. Фонове існування неалкогольної жирової хвороби печінки у більшості хворих на ЦД і зловживання алкоголем також необхідно враховувати, оскільки вони роблять значний внесок у розвиток ГЦК при ЦД [2].

Колоректальний рак. Колоректальний рак (КРР) є третім найчастіше діагностованим типом пухлин у глобальній статистиці онкозахворювань (1,8 млн випадків і 10,2 % від загального числа злоякісних новоутворень), причому в чоловіків захворюваність вища, порівняно з жінками [112]. Зв'язок між діабетом і КРР був виявлений у численних епідеміологічних дослідженнях [116]. Системний аналіз 8 досліджень виявив стійку кореляцію ЦД-2 із підвищенням ризику КРР в 1,21 раза, причому жінки з діабетом мали більший ризик розвитку КРР, ніж чоловіки [39]. Неоднозначні результати були отримані у звіті мета-аналізу, в якому встановлено, що ризик розвитку раку не залежить від географічного положення, статі, сімейного анамнезу КРР, куріння, фізичної активності та ІМТ [47, 91]. Zhu B. et al. проаналізували 36 когортних досліджень з 2 299 012 учасниками для вивчення взаємозв'язку між діабетом і КРР. Цей мета-аналіз показав, що у хворих на ЦД виживання при раку кишечника на 5 років менше, а загальне виживання до 17 % нижче, порівняно з особами без ЦД. Вищезазначені дослідження показують, що діабет негативно впливав на загальне виживання при КРР [118]. Зв'язок біологічного механізму між ЦД і прогнозом КРР поки що незрозумілий, однак наразі можна вважати, що гіперглікемія, ІР, рівень інсуліну та ІФР-1, ймовірно, беруть участь у прогресуванні КРР на тлі ЦД.

Рак молочної залози та інші види раку, пов'язані зі статтю. У жінок відзначається позитивний зв'язок між ЦД і ризиком розвитку раку молочної залози. Рак молочної залози став найпоширенішим захворюванням, що впливає на захворюваність і смертність жінок у всьому світі [54]. ІР, гіперінсулінемія та зміни в передачі сигналів гормонів росту та стероїдних гормонів, пов'язаних із діабетом, можуть впливати на ризик виникнення новоутворень молочної залози. Було виявлено підвищення ризику раку молочної залози на 20 % у хворих на ЦД-2 [60]. Мета-аналіз, проведений Hardefeldt P. J. et al. у 43 дослідженнях раку грудної залози у жінок і чоловіків виявив значно підвищений ризик розвитку раку молочної залози у жінок, хворих на ЦД. Однак підвищений ризик раку грудної залози у чоловіків не виявився статистично значущим, тому був зроблений висновок, що діабет є незалежним чинником ризику розвитку раку молочної залози у жінок [40].

На розвиток раку молочної залози у хворих на ЦД можуть впливати кілька факторів. Ожиріння та діабет вважають одними з найвагоміших факторів ризику виникнення раку молочної залози. Крім того, вважають, що підвищення рівня естрогену в жінок є можливим зв'язком між раком молочної залози і ЦД у жінок [49]. Ожиріння вважають одним із факторів розвитку раку навіть у не хворих на діабет осіб з порушеним рівнем глюкози натще [80]. Інші онкологічні захворювання, пов'язані зі статтю, такі як рак ендометрія і рак передміхурової залози, також вивчають, проте результати більшості досліджень не дають остаточних результатів.

Діабет і рак простати. Відносно зв'язку ЦД із онкологічними захворюваннями контрастні результати були отримані для раку передміхурової залози в порівнянні з іншим типом раку. У мета-аналізі, проведеному Kasper J. і Giovannucci E., було виявлено, що у чоловіків із діабетом значно знижується ризик розвитку раку передміхурової залози [53]. Причиною цих результатів може бути наявність у чоловіків, хворих на ЦД, низьких рівнів тестостерону і гормонозв'язуючих глобулінів [13].

Інші дані були отримані в мета-аналізі, що виявив збільшення смертності від раку простати на 29 % у пацієнтів із ЦД в анамнезі [62]. З огляду на різноріднісь результатів необхідно проводити подальші дослідження, щоб встановити зв'язок між діабетом і раком простати.

Рак нирки. За останні кілька десятиліть відбулося помітне збільшення захворюваності на рак нирки. Кілька епідеміологічних досліджень показали, що у хворих на діабет підвищений ризик розвитку раку різної локалізації, однак діабет, як фактор розвитку раку нирки, залишається неясним. У мета-аналізі 9 когортних досліджень Larsson S. і Wolk A. було виявлено значне збільшення ризику розвитку раку нирки у хворих на ЦД, порівняно з пацієнтами без діабету [61]. Як і у випадку інших видів раку, в дослідженнях, що пов'язують діабет і рак нирки, існували деякі невідповідності, зокрема щодо статі. У недавньому дослідженні великої групи хворих (n=117 570 жінок і 48 866 чоловіків), в якому вивчали ризик розвитку діабету та нирковоклітинного раку, виявлено дивовижні результати. Жінки з діабетом мали підвищений ризик розвитку раку нирки, порівняно з жінками без діабету, але це не стосувалося чоловіків. Тобто, ЦД-2 незалежно пов'язаний із підвищеним ризиком формування нирковоклітинного раку в жінок, але не у чоловіків [37].

Рак легень. Рак легень також став однією з основних причин смерті від раку і другою найпоширенішою злоякісною пухлиною у чоловіків і жінок в США [105]. У контрольованому дослідженні було проаналізовано виживання пацієнтів із раком легень та діабетом і без нього й виявлено, що взаємодія між раком легень і діабетом знизила 5-річну загальну смертність пацієнтів із раком легень на тлі ЦД (смертність з діабетом 20 %, без діабету – 29 %), тобто діабет не чинить несприятливого впливу на виживання при раку легень [52].

Зв'язок між цукрознижувальною терапією та виникненням раку

Дані наглядових і експериментальних досліджень показують, що деякі препарати, які використовують для лікування ЦД, пов'я-

зані з підвищеним або зниженим ризиком розвитку раку [25]. Кілька цукрознижувальних препаратів, введених в терапію ЦД за останнє десятиліття, перебувають під наглядом регулюючих органів на предмет можливого збільшення онкозахворюваності. В цілому було виявлено, що лікування препаратами сульфонілсечовини й екзогенним інсуліном збільшує ризик розвитку раку, тоді як лікування, пов'язане з поліпшенням резистентності до інсуліну, наприклад, метформіном, може знизити цей ризик (табл. 3) [97, 113].

Однак через методологічні недоліки досліджень наразі немає однозначних доказів канцерогенного ефекту будь-яких протидіабетичних засобів [25]. З огляду на новизну і користь деяких сучасних засобів і суперечливі результати досліджень, необхідне проведення добре сплановані проспективних досліджень, щоб додатково з'ясувати їх неопластичні або антинеопластичні ефекти. Антидіабетична терапія не повинна розглядатися як один із факторів ризику, а ризик розвитку раку не повинен бути основним фактором при виборі між доступною терапією діабету для пацієнта. Проте, для тих пацієнтів, що мають анамнез або ризик розвитку певних типів раку, вибір антидіабетичного препарату може потребувати ретельнішої оцінки всіх ризиків.

Інгібітори котранспортера 2 глюкози натрію (SGLT2) можуть знизити рівень глюкози в крові, порушуючи її ниркову реабсорбцію, тим самим збільшуючи її екскрецію з сечею. Тоді як ця стратегія призводить до зниження глікемії, епітеліальні клітини в сегментах нефрона нижче проксимальних канальців нирок зазнають постійної глюкозурії, ефект якої ще належить з'ясувати. Мета-аналіз 46 рандомізованих контрольованих досліджень показав, що інгібітори SGLT2 достовірно не збільшують ризик розвитку загального раку [87, 102]. Оскільки інгібітори SGLT2 є відносно новими в клінічній практиці, їх вплив на захворюваність на рак або смертність не може бути оцінений швидко в короткострокових випробуваннях або в тих, які тривають протягом декількох років. Ці питання повинні бути поставлені у великомасштабних контрольованих дослідженнях із більш тривалим періодом спостереження.

Препарати на основі інкретину. Терапія на основі інкретину широко і все частіше використовується при ЦД-2, хоча деякі побоювання щодо її впливу на канцерогенез підшлункової та щитоподібної залоз розглядалися як у доклінічних, так і в обсерваційних дослідженнях [81, 92]. Цей клас ліків пройшов масштабні клінічні випробування, і наразі не виявлено доказів того, що агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) [76] або інгібітори дипептидилпептидази-4 [85] збільшують ризик раку підшлункової залози. Мета-аналіз шести досліджень CVOT показав, що ризик раку підшлункової залози у пацієнтів, що отримували лікування препаратами на основі інкретину, зіставний з ризиком при лікуванні іншими цукрознижувальними препаратами [117].

Побоювання щодо медулярного раку щитоподібної залози пов'язані з тим, що рецептори GLP-1 експресуються в усіх тканинах щитоподібної залози, особливо в умовах С-клітинної гіперплазії та наявності медулярного раку. Терапія препаратами на основі інкретину призводила до підвищення рівня кальцитоніну у гризунів, але не у приматів і людей, у яких менше Z-клітин і рівнів рецепторів GLP-1 [106]. Так, у мета-аналізі CVOT не було зареєстровано жодного випадку раку щитоподібної залози [25, 92]. Оскільки препарати на основі інкретину все частіше використовуються при лікуванні ЦД-2, їх потенційні протипухлинні та прокарциногенні ефекти повинні бути додатково розглянуті в майбутніх клінічних дослідженнях.

Тіазолідиндіони (TZD) зазвичай використовують в якості сенсибілізаторів інсуліну і глюкози та гіполіпідемічних засобів [5]. У мета-аналізі рандомізованих досліджень TZD були пов'язані зі значно нижчим ризиком раку товстої кишки і значним зниженням випадків раку молочної залози [55, 113]. Однак інші клінічні дослідження не підтвердили їх протипухлинного ефекту при КРР [57] і раку молочної залози [15, 115]. До теперішнього часу роль TZD у лікуванні та профілактиці раку залишається невизначеною.

Навпаки, існують побоювання щодо збільшення захворюваності на рак сечового міхура, пов'язаного з використанням піоглітазону. Проспективне клінічне дослідження піоглітазону при макросудинних подіях (PROactive Study) вперше привернуло увагу до асоціації раку сечового міхура з використанням піоглітазону у хворих на ЦД [28]. Деякі обсерваційні дослідження припускають можливий зв'язок між ними, однак у рандомізованих контрольованих дослідженнях не виявлено зв'язку між раком сечового міхура та піоглітазоном [93]. Jin S. M. і співавт. не змогли знайти зв'язок між використанням піоглітазону і раком сечового міхура в поширеному аналізі «випадок-контроль» у корейській когорті [48]. Проспективне дослідження з бази даних Kaiser Permanente показало, що застосування піоглітазону не пов'язане з підвищеним ризиком раку сечового міхура [65]. Хоча причинно-наслідковий зв'язок між раком сечового міхура та піоглітазоном не виключений, але він остаточно не доведений.

Виходячи з цього, Європейське медичне товариство рекомендує до початку лікування ЦД оцінити фактори ризику раку сечового міхура й уникати призначення піоглітазону хворим на ЦД із супутнім раком сечового міхура або з недослідженою макрогематурією в анамнезі [93].

Таблиця 3. Потенційний ризик виникнення раку при використанні гіпоглікемічних препаратів

Клас препаратів	Клінічні свідчення раку	Посилання на джерело
Інгібітори котранспортера 2 глюкози натрію (SGLT2)	Потрібні подальші дослідження, використання є безпечним за наявними на даний момент даними	87, 102
Препарати на основі інкретину	Потрібні подальші дослідження, використання є безпечним за наявними на даний момент даними	76, 81, 85, 92, 106, 117
Тіазолідиндіони	Нейтральний, окрім раку сечового міхура	5, 15, 28, 48, 57, 65, 73, 75, 93, 97, 113, 115
Препарати сульфонілсечовини	Нейтральний	21, 25, 82, 97, 104
Метформін	Нейтральний, можливе покращення прогнозу	8, 31, 42, 71, 86
Аналоги інсуліну	Нейтральний	43, 78, 79, 89, 96, 97, 98, 99, 113

Препарати сульфонілсечовини є одним з найстаріших класів ліків, доступних для лікування ЦД-2, що широко використовуються в лікуванні цього захворювання. Препарати сульфонілсечовини діють як стимулятори секреції інсуліну [5]. Мета-аналіз 24 досліджень метформіну і 18 досліджень препаратів сульфонілсечовини, в яких вивчали кореляцію між протидіабетичними препаратами та захворюваністю на рак, показав, що підвищений ризик онкопатології виявлено тільки в когортних дослідженнях, що стосуються препаратів сульфонілсечовини, тоді як дослідження «випадок-контроль» і плацебо-контрольовані дослідження не змогли підтвердити цей висновок [104]. Ретроспективне когортне дослідження SEER з використанням даних Національного інституту раку показало, що пацієнтки, які отримували препарати сульфонілсечовини, мали вищий ризик смерті від раку молочної залози (ВР 1,49; 95 % ДІ від 1,00 до 2,23) [21]. Втім, більшість із цих попередніх досліджень мали множинні організаційні помилки. Коли ці помилки були враховані, підвищений ризик злоякісних новоутворень не був підтверджений [25]. Більше того, не було отримано жодних даних про вплив гліпізиду або глімепіриду на ріст пухлин [82]. Хоча препарати сульфонілсечовини вже багато років використовуються в клінічній практиці, їх зв'язок із раком залишається невизначеним [97]. Отже, необхідні подальші і більш статистично точні епідеміологічні дослідження для кращого розуміння зв'язку між цією групою препаратів і виникненням онкопатології.

Метформін є препаратом першого ряду для лікування ЦД-2 і знижує гіперглікемію, головним чином зменшуючи глюконеогенез у печінці з подальшим зниженням потреби в інсуліні [5]. Великий мета-аналіз показав, що метформін може знизити ризик захворювання на рак і поліпшити прогноз та виживання хворих на цю патологію [31]. Ці результати доповнили дослідженнями на лініях ракових клітин *in vitro* і в моделях на тваринах, в яких метформін, ймовірно, зменшує проліферацію ракових клітин [42]. Механізм, що лежить в основі захисних ефектів метформіну від ініціації раку, пов'язаний з активацією АМФ-активованої протеїнкінази, пригніченням рапаміцину mTOR у ссавців і супутнім зниженням рівня інсуліну [71]. На сьогоднішній день більшість досліджень *in vitro* і моделей на тваринах, які демонструють протипухлинні ефекти метформіну, включають дози, які значно вищі, ніж ті, які вказані для лікування ЦД-2 [86]. Отже, неясно, чи може метформін чинити прямий вплив на пухлини у пацієнтів. Ймовірну роль метформіну в якості протипухлинного агента активно вивчають, було продемонстровано кілька його протиракових механізмів [8]. Хоча перепрофілювання ліків з чудовим профілем безпеки і є привабливою стратегією для профілактики і лікування раку, ніщо не замінить добре виконані великі плацебо-контрольовані дослідження для визначення груп пацієнтів, які з найбільшою ймовірністю отримають користь від призначення метформіну [42].

Аналоги інсуліну. Було розроблено кілька аналогів інсуліну з метою відновлення фізіологічної кінетики інсуліну та контролю рівня глюкози в крові [5]. Дослідження на клітинних моделях, які порівнюють активність аналогів інсуліну з активністю нативного інсуліну й ІФР-1, показали, що можуть існувати незначні відмінності між інсуліном і аналогами короткої дії. Проте, було заявлено, що аналоги тривалої дії можуть активувати мітогенез більшою мірою, ніж інсулін, збільшуючи тим самим проліферацію клітин [96]. Потенційні механізми, за допомогою яких введення інсуліну або аналогів інсуліну може впливати на розвиток пухлини, включають кілька аспектів [43]:

- інсулін гларгін має набагато вищу спорідненість до рецептора ІФР-1 і значущу мітогенну активність, ніж людський інсулін або інші аналоги;
- аналоги тривалої дії мають повільнішу швидкість дисоціації, ніж нативний інсулін (приблизно в 1,5–3 рази довше);
- стимулює ріст злоякісних клітин завдяки мітогенній дії аналогів інсуліну.

Справді, незважаючи на те, що ці методи лікування пов'язані з метаболічним ефектом, деякі ретроспективні дослідження виявили підвищений ризик розвитку раку протягом перших років після початку лікування інсуліном, особливо раку молочної залози у жінок після введення інсуліну гларгіну [97, 113]. Однак у дослідженнях гларгіну ORIGIN [79] та ORIGINALE [78] повідомляли про нейтральні ефекти інсуліну гларгіну на рак. Ці великі довгострокові дані виглядали остаточними, що призвело до того, що деякі коментатори запропонували закрити цю тему [8]. Крім того, в недавньому міжнародному проекті з вивчення ризику раку та аналогів інсуліну CARING, в якому брали участь 250 000 пацієнтів, не визначено підвищеного ризику розвитку будь-якої онкопатології при застосуванні інсуліну гларгіну або інсуліну детемір в порівнянні з людським інсуліном [99]. Більше того, нещодавно виявилося, що після введення *in vivo* хворим на ЦД гларгін швидко і майже повністю перетворюється на активні метаболіти, які мають такі ж мітогенні властивості, що й людський інсулін [98].

Таким чином, хоча дослідження *in vitro* викликають стурбованість щодо мітогенних ефектів аналогів інсуліну, зокрема гларгіну, актуальність цих досліджень *in vivo* викликає сумніви. На сьогоднішній день немає переконливих доказів, що підтверджують зв'язок між використанням аналогів інсуліну та виникненням онкопатології [97].

Онкоскринінг хворих на ЦД

Наразі ми знаємо, що пацієнти з ЦД мають підвищений ризик розвитку декількох поширених типів раку, порівняно з населенням в цілому. Однак це не призводить до необхідності більш інтенсивного скринінгу раку у хворих на ЦД. Керівні принципи Американської асоціації діабету рекомендують спонукати пацієнтів із діабетом проходити рекомендований скринінг з урахуванням віку і статі та знижувати модифіковані фактори ризику раку (ожиріння, відсутність фізичної активності та куріння) [4]. Особливу увагу необхідно приділяти тим, у кого недавно почався атиповий діабет (літнім людям з більш низьким преморбідним ІМТ, втратою ваги та відсутністю сімейного анамнезу діабету), яким необхідний скринінг на онкопатологію [63]. Епідеміологічні дослідження, проведені в західних країнах, показали низьку частоту проведення скринінгу на онкопатологію у хворих на ЦД [70, 72]. В майбутньому зусилля громадської охорони здоров'я повинні підкреслювати важливість довгострокової профілактичної допомоги, включаючи скринінг на рак, особливо для груп високого ризику, таких як пацієнти із ЦД. Крім того, майбутні дослідження повинні бути зосе-

реджені на швидкості скринінгу раку за типом і тривалістю ЦД, а також з урахуванням гіпоглікемічної терапії, що застосовується.

Висновки

Отже, з ростом поширеності ЦД ризик виникнення раку та смертність від онкозахворювань значно зростають, що викликає серйозну стурбованість на міжнародному рівні. Діабет є фактором ризику розвитку раку, особливо гепатоцелюлярного, гепатобіліарного, підшлункової залози, раку молочної залози, яєчників, ендометрія і шлунково-кишкового тракту.

Ми вважаємо, що необхідні подальші дослідження, щоб повністю визначити механізми, які беруть участь у взаємодії між діабетом і раком, щоб запобігти формуванню додаткового тягаря та просувати цільові стратегії клінічної та соціальної профілактики онкозахворювань у хворих на ЦД. Крім того, дослідники повинні пам'ятати про методологічні пастки кожного дослідження, перш ніж інтерпретувати його результати.

Додаткова інформація. *Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

Список використаної літератури

1. Abudawood M. Diabetes and cancer: A comprehensive review / M. Abudawood // J. Res. Med. Sci. – 2019. – Vol. 24. – 94 p. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_242_19.
2. Insight into the impact of diabetes mellitus on the increased risk of hepatocellular carcinoma: Mini-review / M. M. Ali Kamkar, R. Ahmad, O. Alsmadi, K. Behbehani // J. Diabetes. Metab. Disord. – 2014. – Vol. 13. – P. 57.
3. Time trends of clinical characteristics in hepatocellular carcinoma patients with chronic hepatitis B virus infection: A field survey between 2000 and 2012 / K. Amano, T. Kawaguchi, R. Kuromatsu [et al.] // Mol. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 2. – P. 927–934.
4. American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes. 2019 // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42 (Suppl 1). – P. S34–S45.
5. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes. 2019 // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42 (Suppl 1). – P. S90–S102.
6. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis / T. Anothaisintawee, C. Wiratkapun, P. Lerdsitthichai [et al.] // Asia Pac. J. Public. Health. – 2013. – Vol. 25. – P. 368–387.
7. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study / M. Arnold, N. Pandeya, G. Byrnes [et al.] // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16. – P. 36–46.
8. Badrick E. Diabetes and cancer: 5 years into the recent controversy / E. Badrick, A. G. Renehan // Eur. J. Cancer. – 2014. – Vol. 50. – P. 2119–2125.
9. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk: a meta-analysis of observational studies / A. W. Barclay, P. Petocz, J. McMillan-Price [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – Vol. 87. – P. 627–637.
10. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / B. B. Barone, H. C. Yeh, C. F. Snyder [et al.] // JAMA. – 2008. – Vol. 300. – P. 2754–2764.
11. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis of 88 studies / P. Batabyal, S. Vander Hoorn, C. Christophi, M. Nikfarjam // Ann. Surg. Oncol. – 2014. – Vol. 21. – P. 2453–2462.
12. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies / Q. Ben, M. Xu, X. Ning [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2011. – Vol. 47. – P. 1928–1937.
13. Bonovas S. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis / S. Bonovas, K. Filioussi, A. Tsantes // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47. – P. 1071–1078.
14. Bruix J. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: An update / J. Bruix, M. Sherman // Hepatology. – 2011. – Vol. 53. – P. 1020–1022.
15. Use of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma ligand troglitazone as treatment for refractory breast cancer: a phase II study / J. Burstein, G. D. Demetri, E. Mueller [et al.] // Breast. Cancer. Res. Treat. – 2003. – Vol. 79. – P. 391–397.
16. Byers T. Body fatness as a cause of cancer: epidemiologic clues to biologic mechanisms / T. Byers, R. L. Sedjo // Endocr. Relat. Cancer. – 2015. – Vol. 22. – P. R125–R134.
17. Calle E. E. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms / E. E. Calle, R. Kaaks // Nat. Rev. Cancer. – 2004. – Vol. 4. – P. 579–591.
18. Diabetes and Cancer Research Consortium. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals / B. Carstensen, S. H. Read, S. Friis [et al.] // Diabetologia. – 2016. – Vol. 59. – P. 980–988.
19. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: A follow-up study in Taiwan / C. L. Chen, H. I. Yang, W. S. Yang [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135. – P. 111–121.
20. Diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity are not significant risk factors for hepatocellular carcinoma in an HBV – And HCV-endemic area of Southern Taiwan / C. T. Chen, J. Y. Chen, J. H. Wang [et al.] // Kaohsiung J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 29. – P. 451–459.
21. Diabetes treatments and risks of adverse breast cancer outcomes among early-stage breast cancer patients: a SEER-medicare analysis / L. Chen, J. Chubak, D. M. Boudreau [et al.] // Cancer Res. – 2017. – Vol. 77. – P. 6033–6041.
22. Association between type 2 diabetes and risk of cancer mortality: a pooled analysis of over 771,000 individuals in the Asia Cohort Consortium / Y. Chen, F. Wu, E. Saito [et al.] // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60. – P. 1022–1032.
23. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 / N. H. Cho, J. E. Shaw, S. Karuranga [et al.] // Diabetes. Res. Clin. Pract. – 2018. – Vol. 138. – P. 271–281.
24. Diabetes and risk of incident cancer: A large population-based cohort study in Israel / G. Chodick, A. D. Heymann, L. Rosenmann [et al.] // Cancer. Causes. Control. – 2010. – Vol. 21. – P. 879–887.
25. Diabetes and cancer: pathophysiological fundamentals of a 'dangerous affair' / A. Cignarelli, V. A. Genchi, I. Caruso [et al.] // Diabetes. Res Clin Pract. – 2018. – Vol. 143. – P. 378–388.
26. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults / S. S. Coughlin, E. E. Calle, L. R. Teras [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2004. – Vol. 159. – P. 1160–1167.
27. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: A population based case control study / J. A. Davila, R. O. Morgan, Y. Shaib [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 533–539.
28. PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial / J. A. Dormandy, B. Charbonnel, D. J. Eckland [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1279–1289.
29. El-Serag H. B. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: A case-control study among United States veterans / H. B. El-Serag, P. A. Richardson, J. E. Everhart // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 2462–2467.
30. El-Serag H.B. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma/ H. B.El-Serag, Tran T. Tran, J. E. Everhar // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126. – P. 460–468.
31. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders / S. Gandini, M. Puntoni, B. M. Heckman-Stoddard [et al.] // Cancer. Prev. Res. (Phila). – 2014. – Vol. 7. – P. 867–885.
32. Potential role of diabetes mellitus in the progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: A cross-sectional case-control study from Chinese patients with HBV infection /Gao C., Fang L., Zhao H.C. [et al.] // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2013. – Vol. 12. – P. 385–393.
33. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. – 2018. – Vol. 392. – P. 1736–1788.
34. Diabetes mellitus and risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies / Z. Ge, Q. Ben, J. Qian [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 23. – P. 1127–1135.
35. Diabetes and cancer: a consensus report / E. Giovannucci, D. M. Harlan, M. C. Archer [et al.] // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 1674–1685.
36. Gordon-Dseagu V. L. Diabetes mellitus and mortality from all-causes, cancer, cardiovascular and respiratory disease: evidence from the Health Survey for England and Scottish Health Survey cohorts / V. L. Gordon-Dseagu, N. Shelton, J. Mindell // J. Diabetes. Complications. – 2014. – Vol. 28. – P. 791–797.
37. Type 2 diabetes in relation to the risk of renal cell carcinoma among men and women in two large prospective cohort studies / R. E. Graff, A. Sanchez, D. K. Tobias [et al.] // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41. – P. 1432–1437.
38. Gullo L. Italian Pancreatic Cancer Study Group. Diabetes and the risk of pancreatic cancer / L. Gullo, R. Pezzilli, A. M. Morselli-Labate // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 81–84.
39. Guraya S. Y. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review / S. Y. Guraya // World. J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21. – P. 6026–6031.

40. Hardefeldt P. J. Diabetes increases the risk of breast cancer: A meta-analysis / P. J. Hardefeldt, S. Edirimanne, G. D. Eslick // Endocr. Relat. Cancer. – 2012. – Vol. 19. – P. 793–803.
41. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation / J. L. Harding, J. E. Shaw, A. Peeters [et al.] // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38. – P. 264–270.
42. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence / B. M. Heckman-Stoddard, A. DeCensi, V. V. Sahasrabuddhe, L. G. Ford // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60. – P. 1639–1647.
43. Hua F. Diabetes and cancer, common threads and missing links / F. Hua, J. J. Yu, Z. W. Hu // Cancer Lett. – 2016. – Vol. 374. – P. 54–61.
44. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, M. Qiu [et al.] // Diabetologia. – 2014. – Vol. 57. – P. 2261–2269.
45. Diabetes mellitus and the risk of cancer: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan / M. Inoue, M. Iwasaki, T. Otani [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 1871–1877.
46. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women / S. H. Jee, H. Ohrr, J. W. Sull [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 194–202.
47. Jemal A. Cancer statistics, 2010 / A. Jemal, R. Siegel, J. Xu, E. Ward // CA Cancer J Clin. – 2010. – Vol. 60. – P. 277–300.
48. Risk of bladder cancer among patients with diabetes treated with a 15 mg pioglitazone dose in Korea: a multi-center retrospective cohort study / S. M. Jin, S. O. Song, C. H. Jung [et al.] // J. Korean. Med. Sci. – 2014. – Vol. 29. – P. 238–242.
49. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: The European prospective investigation into cancer and nutrition / R. Kaaks, S. Rinaldi, T. J. Key [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2005. – Vol. 12. – P. 1071–1082.
50. Kang Y. M. Role of NO/VASP signaling pathway against obesity-related inflammation and insulin resistance / Y. M. Kang, F. Kim, W. J. Lee // Diabetes. Metab. J. – 2017. – Vol. 41. – P. 89–95.
51. Mortality and causes of death in a national sample of type 2 diabetic patients in Korea from 2002 to 2013 / Y. M. Kang, Y. J. Kim, J. Y. Park [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2016. – Vol. 15. – P. 131.
52. Patient outcomes from lung cancer and diabetes mellitus: A matched case-control study / N. J. Karlin, S. B. Amin, M. R. Buras [et al.] // Future Sci OA. – 2018. – Vol. 4. – P. FSO248.
53. Kasper J. S. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer / J. S. Kasper, E. Giovannucci // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2006. – Vol. 15. – P. 2056–2062.
54. Key T. J. Epidemiology of breast cancer / T. J. Key, P. K. Verkasalo, E. Banks // Lancet Oncol. – 2001. – Vol. 2. – P. 133–140.
55. Ko C. The need for a multidisciplinary approach to cancer care / C. Ko, S. Chaudhry // J. Surg. Res. – 2002. – Vol. 105. – P. 53–57.
56. Hepatitis C virus, insulin resistance, and steatosis / D. Kralj, L. Virović Jukić, S. Stojsavljevi [et al.] // J. Clin. Transl. Hepatol. – 2016. – Vol. 4. – P. 66–75.
57. A phase II study of troglitazone, an activator of the PPARgamma receptor, in patients with chemotherapy-resistant metastatic colorectal cancer / M. H. Kulke, G. D. Demetri, N. E. Sharpless [et al.] // Cancer J. – 2002. – Vol. 8. – P. 395–399.
58. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature / M. Kyrgiou, I. Kalliala, G. Markozannes [et al.] // BMJ. – 2017. – 356:j477.
59. Role of diabetes mellitus in the etiology of hepatocellular carcinoma / P. Lagiou, H. Kuper, S. O. Stuver [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2000. – Vol. 92. – P. 1096–1099.
60. Larsson S. C. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis / S. C. Larsson, C. S. Mantzoros, A. Wolk // Int. J. Cancer. – 2007. – Vol. 121. – P. 856–862.
61. Larsson S. C. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: A meta-analysis of cohort studies / S. C. Larsson, A. Wolk // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54. – P. 1013–1018.
62. Lee J. Diabetes and mortality in patients with prostate cancer: A meta-analysis / J. Lee, E. Giovannucci, J. Y. Jeon // Springerplus. – 2016. – 5. – P. 1548.
63. New-onset diabetes patients need pancreatic cancer screening / J. H. Lee, S. A. Kim, H. Y. Park [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 46. – P. e58–e61.
64. Lee S. C. Evidence for DNA damage as a biological link between diabetes and cancer / S. C. Lee, J. C. Chan // Chin. Med. J. (Engl). – 2015. – Vol. 128. – P. 1543–1548.
65. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes / J. D. Lewis, L. A. Habel, C. P. Quesenberry [et al.] // JAMA. – 2015. – Vol. 314. – P. 265–277.
66. Diabetes mellitus and cause-specific mortality: a population-based study / S. Li, J. Wang, B. Zhang [et al.] // Diabetes. Metab. J. – 2019. – Vol. 43. – P. 319–341.
67. Diabetes mellitus increases the risk of hepatocellular carcinoma in treatment-na ve chronic hepatitis C patients in China / X. Li, H. Xu, Y. Gao [et al.] Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96. – P. e6508.
68. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S. S. Lim, T., Vos A. D. Flaxman [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 2224–2260.
69. Prospective study of self-reported diabetes and risk of upper gastrointestinal cancers / S. W. Lin, N. D. Freedman, A. R. Hollenbeck [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2011. – Vol. 20. – P. 954–961.
70. Lipscombe L. L. Reduced screening mammography among women with diabetes / L. L. Lipscombe, J. E. Hux, G. L. Booth // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165. – P. 2090–2095.
71. Discrete mechanisms of mTOR and cell cycle regulation by AMPK agonists independent of AMPK / X. Liu, R. R. Chhipa, S. Pooya [et al.] // Proc. Natl. Acad Sci U S A. – 2014. – Vol. 111. – P. E435–E444.
72. McBean A. M. The underuse of screening services among elderly women with diabetes / A. M. McBean, X. Yu // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 1466–1472.
73. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: a systematic literature review and meta-analysis of observational studies / J. Mehtälä, H. Khanfir, D. Bennett [et al.] // Diabetol. Int. – 2018. – Vol. 10. – P. 24–36.
74. Diabetes mellitus and the risk of gastric cancer: A meta-analysis of cohort studies / Z. F. Miao, H. Xu, Y. Y. Xu [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – P. 44881–4492.
75. Monami M. Thiazolidinediones and cancer: results of a meta-analysis of randomized clinical trials / M. Monami, I. Dicembrini, E. Mannucci // Acta Diabetol. – 2014. – Vol. 51. – P. 91–101.
76. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): data from randomized controlled trials / M. Monami, B. Nreu, A. Scatena [et al.] // Diabetes. Obes. Metab. – 2017. – Vol. 19. – P. 1233–1241.
77. Noto H. Unfolding link between diabetes and cancer / H. Noto // J. Diabetes. Investig. – 2018. – Vol. 9. – P. 473–474.
78. ORIGIN Trial Investigators. Cardiovascular and other outcomes postintervention with insulin glargine and omega-3 fatty acids (ORIGINALE) // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39. – P. 709–716.
79. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia / H. C. Gerstein, J. Bosch, G. R. Dagenais [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 319–328.
80. Ortiz-Mendoza C. M. Impaired fasting glucose in breast cancer survivors of a general hospital at Mexico city: A case series study / C. M. Ortiz-Mendoza // J. Res. Med. Sci. – 2019. – Vol. 24. – P. 9.
81. Risk of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors on site-specific cancer: a systematic review and meta-analysis / J. A. Overbeek, M. Bakker, A. A. W. A. van der Heijden [et al.] // Diabetes. Metab. Res. Rev. – 2018. – Vol. 34. – P. e3004.
82. Effects of sulfonylureas on tumor growth: a review of the literature / G. Pasello, L. Urso, P. Conte, A. Favaretto // Oncologist. – 2013. – Vol. 18. – P. 1118–1125.
83. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment / J. Pearson-Stuttard, B. Zhou, V. Kontis [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2018. – Vol. 6. – P. e6–e15.
84. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism / J. Permert, I. Ihse, L. Jorfeldt [et al.] // Eur. J. Surg. – 1993. – Vol. 159. – P. 101–107.
85. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, pancreatic cancer and acute pancreatitis: a meta-analysis with trial sequential analysis / L. C. Pinto, D. V. Rados, S. S. Barkan [et al.] // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8. – P. 782.
86. Pollak M. Overcoming drug development bottlenecks with repurposing: repurposing biguanides to target energy metabolism for cancer treatment / M. Pollak // Nat. Med. – 2014. – Vol. 20. – P. 591–593.
87. Assessing bladder cancer risk in type 2 diabetes clinical trials: the dapagliflozin drug development program as a 'case study' / A. Ptaszynska, S. M. Cohen, E. M. Messing [et al.] // Diabetes Ther. – 2015. – Vol. 6. – P. 357–375.
88. Diabetes and Cancer Research Consortium. Diabetes and cancer (2): evaluating the impact of diabetes on mortality in patients with cancer / A. G. Renehan, H. C. Yeh, J. A. Johnson [et al.] // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55. – P. 1619–1632.
89. Renehan A. G. Insulin analogues and cancer risk: the emergence of second-generation studies? / A. G. Renehan // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55. – P. 7–9.
90. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004 / L. A. Ries, D. Melbert, M. Krapcho, A. Mariotto [et al.] // National Cancer Institute. – 2007.
91. Robertson R. P. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes / R. P. Robertson // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 42351–42354.
92. A review of practical issues on the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes / I. Romera, A. Cebrian-Cuenca, F. Alvarez-Guisasola [et al.] // Diabetes. Ther. – 2019. – Vol. 10. – P. 5–19.
93. Ryder R. E. Pioglitazone has a dubious bladder cancer risk but an undoubted cardiovascular benefit / R. E. Ryder // Diabet Med. – 2015. – Vol. 32. – P. 305–313.
94. Ryu T. Y. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression / T. Y. Ryu, J. Park, P. E. Scherer // Diabetes. Metab. J. – 2014. – Vol. 38. – P. 330–336
95. Sacerdote C. Epidemiological dimensions of the association between type 2 diabetes and cancer: a review of observational studies / C. Sacerdote, F. Ricceri // Diabetes. Res. Clin. Pract. – 2018. – Vol. 143. – P. 369–377.
96. Insulin analogues differently activate insulin receptor isoforms and post-receptor signalling / L. Sciacca, M. F. Cassarino, M. Genua [et al.] // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53. – P. 1743–1753.

97. Type 2 diabetes mellitus and cancer: the role of pharmacotherapy / G. Shlomai, B. Neel, D. LeRoith, E. J. Gallagher // J. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 34. – P. 4261–4269.
98. In vitro metabolic and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites / M. R. Sommerfeld, G. Muller, G. Tschank [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5. – P. e9540.
99. CARING (CAncer Risk and INsulin analoGues): the association of diabetes mellitus and cancer risk with focus on possible determinants. A systematic review and a meta-analysis / J. Starup-Linde, O. Karlstad, S. A. Eriksen [et al.] // Curr Drug Saf. – 2013. – 8. – P. 296–332.
100. Sunghwan S. Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment / S. Sunghwan, K. Kwang-Won // Diabetes. Metab. J. – 2019. – Vol. 43 (6). – P. 733–743. DOI: 10.4093/dmj.2019.0177.
101. Excess mortality among persons with type 2 diabetes / M. Tancredi, A. Rosengren, A. M. Svensson [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 373. – P. 1720–1732.
102. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / H. Tang, Q. Dai, W. Shi [et al.] // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60. – P. 1862–1872.
103. Italian Study Group of Acromegaly. Acromegaly is associated with increased cancer risk: a survey in Italy / M. Terzolo, G. Reimondo, P. Berchialla [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2017. – Vol. 24. – P. 495–504.
104. Metformin and sulfonylureas in relation to cancer risk in type II diabetes patients: a meta-analysis using primary data of published studies / B. Thakkar, K. N. Aronis, M. T. Vamvini [et al.] // Metabolism. – 2013. – Vol. 62. – P. 922–934.
105. Global cancer statistics, 2012. / L. A. Torre, F. Bray, R. L. Siegel [et al.] // CA Cancer. J. Clin. – 2015. – Vol. 65. – P. 87–108.
106. Tseng C. H. An updated review on cancer risk associated with incretin mimetics and enhancers / C. H. Tseng, K. Y. Lee, F. H. Tseng // J. Environ. Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. – 2015. – Vol. 33. – P. 67–124.
107. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies / K. K. Tsilidis, J. C. Kasimis, D. S. Lopez [et al.] // BMJ. – 2015. – Vol. 350. – P. g7607.
108. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk / F. Turati, R. Talamini, C. Pelucchi [et al.] // Br. J. Cancer. – 2013. – Vol. 108. – P. 222–228.
109. Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: a large population based analysis / L. V. Van de Poll-Franse, S. Houterman, M. L. Janssen-Heijnen [et al.] // Int. J. Cancer. – 2007. – Vol. 120. – P. 1986–1992.
110. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus / B. J. Veldt, W. Chen, E. J. Heathcote [et al.] // Hepatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 1856–1862.
111. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark / L. Wideroff, G. Gridley, L. Mellemkjaer [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. – 1997. – Vol. 89. – P. 1360–1365.
112. World Health Organization. Latest Global Cancer Data. World Health Organization; 2018.
113. Pharmacologic therapy of diabetes and overall cancer risk and mortality: a meta-analysis of 265 studies / L. Wu, J. Zhu, L. J. Prokop, M. H. Murad // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 10147.
114. Population-based cohort studies of type 2 diabetes and stomach cancer risk in Chinese men and women / H. L. Xu, Y. T. Tan, M. Epplein [et al.] // Cancer Sci. – 2015. – Vol. 106. – P. 294–298.
115. Pilot study of rosiglitazone therapy in women with breast cancer: effects of short-term therapy on tumor tissue and serum markers / L. D. Yee, N. Williams, P. Wen [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2007. – Vol. 13. – P. 246–252.
116. Zelenko Z. Diabetes and cancer / Z. Zelenko, E. J. Gallagher // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2014. – Vol. 43. – P. 167–185.
117. Incretin-based agents in type 2 diabetic patients at cardiovascular risk: compare the effect of GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors on cardiovascular and pancreatic outcomes / Z. Zhang, X. Chen, P. Lu [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2017. – Vol. 16. – P. 31.
118. The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies / B. Zhu, X. Wu, B. Wu [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12. – P. e0176068.

Резюме

Сахарный диабет и онкологические заболевания

Л. В. Журавлева, Н. В. Сокольникова

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Ежегодно возрастаает количество впервые выявленных случаев как сахарного диабета (СД), так и различных онкологических заболеваний. Очевидно, что наличие одного заболевания значительно осложняет течение другого. Но до сих пор непонятно, СД потенцирует развитие рака или же онкопатология является причиной нарушений углеводного обмена, и какое влияние на течение рака имеет применение противодиабетических препаратов.

Целью данного обзора было установить причинно-следственную связь между СД, применением гипогликемической терапии и развитием онкопатологии.

Результаты. Выявлено, что гиперинсулинемия и гипергликемия последовательно усиливают вероятность развития опухоли не только у больных СД, но у пациентов с предиабетом, и приводят к развитию некоторых видов рака, например, рака поджелудочной железы, печени, желудка, толстой кишки, молочной железы, почек, легких и др. Кроме того, побочным эффектом применения некоторых антидиабетичних препаратов может быть повышение или снижение риска развития онкопатологии на фоне диабета.

Выводы. СД является фактором риска развития рака, особенно гепатоцеллюлярного, гепатобилиарного, поджелудочной железы, рака молочной железы, яичников, эндометрия и желудочно-кишечного тракта. В целом лечение препаратами сульфонилмочевины может увеличить риск развития рака, тогда как лечение, связанное с улучшением резистентности к инсулину, например, метформином, может снизить этот риск.

Очевидно, что многие из имеющихся исследований приводят неоднозначные результаты и требуют корректировки по организационным ошибкам, то есть необходимо проведение дополнительных тщательно спланированных и правильно организованных исследований. Кроме того, в силу значимости обоих заболеваний, мы считаем, что больным СД необходим рутинный скрининг и ориентирование медперсонала на раннее выявление онкопатологии.

Ключевые слова: сахарный диабет, онкогенез, рак, гипогликемические препараты

Summary

The diabetes mellitus and oncopathology

L. V. Zhuravlyova, N. V. Sokolnikova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The number of newly diagnosed cases of diabetes mellitus (DM) and various cancers is growing every year. Obviously, the presence of one disease significantly complicates the course of another. But it is still unclear whether diabetes potentiates the development of cancer or oncopathology will be the cause of carbohydrate metabolism disorders, and what effect the use of antidiabetic drugs has on the course of cancer.

The **purpose** of this review was to establish a causal relationship between diabetes, hypoglycemic therapy and the development of oncopathology.

Results. The hyperinsulinemia and hyperglycemia consistently increase the likelihood of tumor development not only in patients with diabetes but also in patients with prediabetes, and lead to some cancers, such as pancreatic, liver, stomach, colon, breast, kidney, lungs, etc. In addition, increasing or decreasing the risk of cancer may be a side effect of some antidiabetic drugs.

Conclusions. Diabetes is a risk factor for cancer, especially hepatocellular, hepatobiliary, pancreatic, breast, ovarian, endometrial and gastrointestinal cancers. In general, treatment with sulfonylureas can increas the risk of cancer, while treatment associated with improved insulin resistance, such as metformin, may reduce this risk.

It is obvious that many existing studies have ambiguous results and require correction due to organizational errors, ie it is necessary to conduct additional carefully planned and properly organized studies. In addition, given the importance of both diseases, we believe that diabetic patients need routine screening and orientation of medical personnel for early detection of oncopathology.

Key words: diabetes mellitus, oncogenesis, cancer, hypoglycemic drugs.

Стаття надійшла в редакцію: 03.03.2021
Стаття пройшла рецензування: 19.03.2021
Стаття прийнята до друку: 01.04.2021

Received: 03.03.2021
Reviewed: 19.03.2021
Published: 01.04.2021