

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ПЕВНИМИ ВИДАМИ РАКУ

Частина 1

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я у 2019 р. рак посідав 1-ше та 2-ге місця серед причин смерті до 70 років у 112 зі 183 країн світу. Очікується, що загальносвітова кількість пацієнтів з раком зросте з 14 млн у 2022 р. до 22 млн у 2032 р.

Цукровий діабет (ЦД) – метаболічна хвороба, яка характеризується гіперглікемією, гіперінсулінемією та/або інсулінорезистентністю, зазвичай поділяється на 2 типи. ЦД 1-го типу є наслідком аутоімунного руйнування інсулінопродукувальних β -клітин підшлункової залози (ПЗ), що призводить до інсулінопенії. ЦД 2-го типу характеризується інсулінорезистентністю та компенсаторною гіперінсулінемією, яка призводить до недостатності β -клітин. На частку ЦД 2-го типу припадає близько 95% усіх випадків діабету. Із 1980-х рр. поширеність ЦД зросла більш ніж учетверо й наразі становить понад 400 млн випадків. За прогнозами експертів, за наступні 20 років, до 2045 р., цей показник зросте до 650 млн, причому більшість випадків припадатиме на ЦД 2-го типу. У середньому пацієнт, у якого було діагностовано ЦД у віці 60 років, живе на 5 років менше, ніж особа без цього діагнозу.

Попередні дослідження свідчать, що ЦД асоціюється з низкою інших захворювань, зокрема з певними видами раку: наприклад, раком печінки, ПЗ, ендометрію, колоректальним раком (КРР) і раком молочних залоз у жінок у постменопаузі. В осіб із ЦД спостерігаються також вищі показники смертності від раку. Було виявлено, що ЦД мають 8-18% пацієнтів з раком. Про зв'язок ЦД 2-го типу та раку було вперше повідомлено понад 100 років тому, а історія вивчення зв'язку ЦД та раку ПЗ налічує навіть понад 200 років. ЦД, особливо 2-го типу, пов'язаний з підвищенням ризику багатьох видів раку. Зокрема, ризик раку грудної залози (РГЗ) або КРР зростає на 20-30%, а ризик внутрішньопечінкової холангіокарциноми або раку ендометрію – на 97%.

Своєю чергою, протипухлинна терапія може асоціюватися з розвитком ЦД, інсулінорезистентності,

гіперглікемії, гіперінсулінемії. Більшість хіміотерапевтичних препаратів впливають на клітинний цикл або ушкоджують ДНК, що призводить до апоптозу клітин, які швидко діляться. Фульмінантний ЦД 1-го типу можуть провокувати тегафур/урацил, паклітаксел та інтерферон- α . Крім того, до розвитку гіперглікемії та ЦД призводить застосування кортикостероїдів. І навпаки, протидіабетична терапія може індукувати розвиток раку. Цей зв'язок було зафіксовано для інсуліну та його аналогів, інкретинових препаратів, інгібіторів натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, препаратів сульфонілсечовини та тіазолідиндіонів.

Хоча продемонстровано, що ЦД 2-го типу є незалежним чинником ризику певних видів раку, він не підвищує ймовірності раку мозку, слизової оболонки щік, сечового міхура, гортані та легень. Механізми зв'язку ЦД та різних видів раку досі обговорюються. У цьому матеріалі описано зв'язок злоякісних новоутворень із ЦД 2-го типу.

РАК ПЗ



Рак ПЗ є одним з найлетальніших злоякісних захворювань; 5-річна виживаність за цього виду раку становить <10%, а після хірургічної резекції залози – близько 20%. Метааналізи свідчать, що тривалий перебіг ЦД підвищує ризик раку ПЗ. В осіб із тривалістю ЦД 2-го типу ≥ 2 роки ризик раку ПЗ зростає в 1,5-1,7 раза. Розрахунки відносного ризику цього виду раку свідчать, що в разі тривалості діабету ≥ 2 , ≥ 5 і >10 років ризик зростає в 1,64; 1,58 та 1,50 раза. Такий парадоксальний результат, отриманий кількома авторськими колективами, може пояснюватися змінами способу життя осіб

із ЦД та/або застосуванням протидіабетичних препаратів. В іншому дослідженні відносний ризик раку ПЗ в осіб із ЦД виявився ще вищим – на рівні 7,94 порівняно з особами без ЦД. Ризик розвитку раку ПЗ не залежав від статі, географічного місця проведення дослідження, індексу маси тіла (ІМТ) та рівня споживання алкоголю.

Особливий зв'язок фіксується для так званого панкреатогенного діабету (ЦД типу 3с), якому притаманні відсутність сімейного анамнезу ЦД, нещодавнє зниження маси тіла на >2 кг, $\text{ІМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ і вік ≥ 65 років.

ПЕРВИННИЙ РАК ПЕЧІНКИ



Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) являє собою найпоширеніший тип первинного раку печінки – п'ятого за поширеністю виду раку серед чоловіків і сьомого – серед жінок. Дослідження виявили тісний зв'язок між ЦД 2-го типу та ГЦК, причому цей зв'язок є вираженішим у пацієнтів без вірусного гепатиту С. До ГЦК більш схильні особи з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), яка трапляється в понад 70% пацієнтів з діабетом.

Хоча в пацієнтів із ЦД 2-го типу зафіксовано у 2-3 рази вищу ймовірність розвитку ГЦК, механізми цього зв'язку дотепер не з'ясовані. Імовірно, рак печінки є наслідком прогресування патогенетичного ланцюга від стеатозу печінки до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) й далі. Крім того, НАЖХП спричиняє розвиток криптогенного цирозу, який асоціюється з 30-40% випадків ГЦК у країнах Західного світу. Слід зауважити, що ГЦК може виникати з НАСГ, минаючи етап цирозу, а також із НАЖХП з незначним чи навіть відсутнім фіброзом.

Метааналіз також виявив зв'язок між ЦД 2-го типу й холангіокарциномою (ХК) печінкової та позапечінкової локалізації. В осіб із ЦД відносний ризик ХК зростає в 1,6 раза. Зв'язок ХК із ЦД 2-го типу може бути опосередкований утворенням жовчних каменів (чинник ризику ХК).

КАРЦИНОМА СТРАВОХОДУ



Карцинома стравоходу (КС) є шостою за частотою причиною смерті серед пухлин. Наявність ЦД 2-го типу підвищує ризик КС приблизно в 1,3 раза.

Виділяють два основні підтипи КС: сквамозноклітинна карцинома й аденокарцинома стравоходу (АКС). Відносний ризик АКС за наявності ЦД є дещо вищим – 2,12 раза. Слід зауважити, що поширеність АКС зростає: в наш час на цей вид припадає 30-50%

усіх КС, хоча 20 років тому цей показник становив близько 5%.

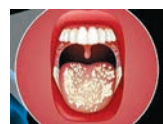
РАК ШЛУНКА



Рак шлунка (РШ) є п'ятим за поширеністю видом раку та четвертою за частотою причиною смерті від ракових новоутворень. Загальна 5-річна виживаність у разі РШ не перевищує 20%. Метааналіз когортних досліджень виявив, що ризик РШ у осіб із ЦД є на 14% вищим порівняно з пацієнтами без діабету. Ризик РШ є найвищим упродовж першого року після встановлення діагнозу ЦД 2-го типу. Найчастіше кореляцію ЦД з розвитком РШ виявляють дослідження, проведені в Азії.

Слід зауважити, що деякі дослідження не підтвердили зв'язку ЦД 2-го типу з РШ або навіть зафіксували обернений зв'язок.

РАК РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ



ЦД спричиняє розвиток низки хвороб ротової порожнини, зокрема ксеростомії, хвороб пародонту, кандидозу тощо. Дослідження свідчать, що в осіб із ЦД спостерігається підвищений ризик передракових уражень слизової оболонки порожнини рота, а також раку ротової порожнини. Найчастіше трапляються сквамозноклітинна карцинома та сублінгвальні пухлини.

КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК



КРР є четвертим за поширеністю видом раку та другою за частотою причиною смерті від раку в США. У Польщі КРР посідає друге місце серед причин смерті, зумовлених раком. Із 1980 р. поширеність раку товстої кишки зростає приблизно втричі в жінок і вчетверо – в чоловіків. Зв'язок ЦД 2-го типу та підвищеного ризику КРР було підтверджено в низці досліджень. Окрім того, в осіб із ЦД та КРР смертність є вищою, ніж у осіб з КРР без діабету. Зростання ризику КРР на тлі ЦД є вираженішим у чоловіків, аніж у жінок. Результати дослідження S. de Kort і співавт. (2017) свідчать, що в осіб із ЦД ризик розвитку КРР є на 30% вищим, а ризик проксимального раку товстої кишки – на 70% вищим, аніж у осіб без ЦД. Порівняно з пацієнтами без діабету в осіб із ЦД загальна виживаність за умови КРР, раку товстої та прямої кишок знижується на 18, 19 і 16% відповідно. Шведське когортне дослідження виявило, що жінки та чоловіки з діабетом досягають ризику КРР, притаманного 50-річним особам,

уже в 45 років, тобто на 5 років раніше, ніж у загальній популяції.

РАК НИРОК



Рак нирок (РН) також асоціюється з ЦД. Відносний ризик РН у осіб із ЦД становить 1,42, причому цей зв'язок є потужнішим у жінок. Термінальна стадія хвороби нирок (ТСХН) також є чинником ризику злоякісних новоутворень нирок. Статистичні дані свідчать, що найчастішою причиною хронічної хвороби нирок (ХНН) і ТСХН є ЦД 2-го типу. У розвитку РН можуть відігравати роль високі рівні карциногенів і токсинів у крові, а також пригнічення імунітету, зумовлене порушенням екскреторної функції нирок у разі ХНН. У зразках тканин, отриманих під час нефректомії, часто виявляють патологічні зміни, асоційовані з ЦД, як-от гіпертрофія клубочків, експансія мезангія та гіаліноз артеріол.

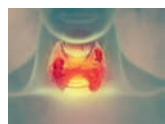
На момент установлення діагнозу РН 25,4% пацієнтів мають ЦД 2-го типу. Приблизно підраховано, що ЦД 2-го типу збільшує відносний ризик РН в 1,38 раза.

УРОТЕЛІАЛЬНИЙ РАК



Установлено, що ЦД 2-го типу є несприятливим прогностичним чинником уротеліального раку та раку сечового міхура, проте дані щодо зв'язку тривалості діабету з імовірністю раку є суперечливими.

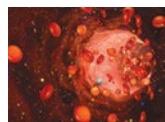
РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ



Рак щитоподібної залози (ЩЗ) є найпоширенішою злоякісною пухлиною ендокринної системи, хоча відзначається певна гіпердіагностика. Виживаність у разі раку ЩЗ є досить високою.

Ризик раку ЩЗ на тлі ЦД 2-го типу є в 1,32-1,34 раза вищим, аніж за відсутності діабету. Зростання ймовірності цього виду раку є вираженішим у жінок, аніж у чоловіків. Загалом асоціацію раку ЩЗ з наявністю ЦД 2-го типу підтверджує велика кількість досліджень.

ГЕМАТОЛОГІЧНІ НОВОУТВОРЕННЯ



Вважається, що гематологічні новоутворення асоціюються з ЦД. Зокрема, на тлі діабету спостерігається вищий ризик розвитку негоджкінської лімфоми, особливо периферичної Т-клітинної лімфоми, лейкомії та мієломи, однак не лімфоми

Годжкіна. Новозеландське дослідження виявило на 11% вищий ризик розвитку негоджкінської лімфоми в пацієнтів із ЦД 2-го типу порівняно з особами без діабету. Відносний ризик мієломи був вищим на 29%, а лейкомії – на 15% (Gurney J. et al., 2022). Проте проспективне дослідження А.Е. Khan і співавт. (2008) не виявило зв'язку між наявністю ЦД та негоджкінською лімфомою ані в чоловіків, ані в жінок, ані в обох статей, узятих разом. Фіксувалося лише достовірне дворазове підвищення ризику В-клітинної хронічної лімфоцитарної лейкомії в чоловіків, але не в жінок.

РАК ЛЕГЕНЬ



Рак легень є найчастіше діагностованим раком, який асоціюється з великою кількістю смертей. Провідним чинником ризику раку легень є куріння, однак інсулінорезистентність і ЦД 2-го типу додатково підвищують ризик у курців. Велике когортне дослідження Н. Park і співавт. (2019) показало, що в осіб, які ніколи не курили, ЦД 2-го типу не підвищує ймовірності раку легень. Інше дослідження виявило, що стандартизована за віком поширеність раку легень у осіб без ЦД становить 85 випадків на 100 тис. населення, а в осіб із ЦД – 125 випадків на 100 тис. Для чоловіків ці показники становили 96 і 132 на 100 тис. відповідно, а для жінок – 76 і 119 на 100 тис. Однак J. Pearson-Stuttard і співавт. (2021) не виявили значущого зв'язку між ЦД 2-го типу та раком легень.

РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

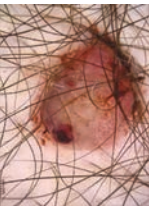


РГЗ являє собою найпоширеніший вид карциноми в жінок із країн високого рівня достатку, а в країнах низького та середнього рівнів достатку поширеність РГЗ швидко зростає. Проведені дослідження виявили: ЦД асоціюється з більшою поширеністю та вищими показниками смерті від РГЗ, хоча одні автори стверджують, що ця асоціація стосується лише жінок у постменопаузі, а інші повідомляють про такий зв'язок і в пременопаузальному періоді. Метааналіз S. Liao та співавт. (2011) виявив помірної сили зв'язок між РГЗ та ЦД 2-го типу (відносний ризик 1,25; 95% довірчий інтервал 1,20-1,29).

Досліджувався також вплив ЦД 2-го типу на стадію РГЗ, на якій було діагностовано пухлину. Результати продемонстрували, що в жінок із ЦД рак виявлявся на пізніших стадіях, аніж у жінок без діабету. Перша стадія виявлялася достовірно рідше. Крім того, з'ясувалося, що жінки з ЦД

2-го типу мали вищий ризик метастазів у лімфатичні вузли та більшу ймовірність пухлин розміром понад 2 см. На думку авторів дослідження, ЦД може спричиняти агресивніший перебіг РГЗ та вищу смертність від нього (відносний ризик 1,57; 95% довірчий інтервал 1,23-2,01) (Lipscombe L. et al., 2015). Вищу стандартизовану за віком поширеність РГЗ у жінок із ЦД виявила більшість авторів, хоча в деяких дослідженнях цього зв'язку зафіксовано не було. Слід зауважити, що для гестаційного діабету вища поширеність РГЗ порівняно з жінками без ЦД була відсутня. У чоловіків спостерігалось певне підвищення ризику РГЗ на тлі ЦД, але статистично недостовірне.

МЕЛАНОМА |||||



Щодо меланоми було зафіксовано зворотний зв'язок між ЦД 2-го типу та раком. У жінок без ЦД стандартизована за віком поширеність меланоми становила 83 випадки на 100 тис. населення, а в жінок з діабетом – 65 випадків на 100 тис. Для чоловіків аналогічні показники становили 115 і 93 випадки на 100 тис. населення відповідно. Загальна статистика виявила, що відносний ризик меланоми на тлі ЦД становить 0,81 (Gurney J. et al., 2022).

|||||

Література

Pliszka M., Szablewski L. Associations between diabetes mellitus and selected cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (13): 7476. doi: 10.3390/ijms25137476.