

# ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ПЕВНИМИ ВИДАМИ РАКУ

## Частина 2

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

### РАК ЕНДОМЕТРІУ (РЕ)

РЕ є четвертим за поширеністю видом раку в жінок і найпоширенішим видом гінекологічного раку в країнах з високим рівнем достатку. У Євро-союзі щорічно діагностується понад 88 тис. нових випадків РЕ, причому більш ніж 90% випадків – у жінок віком >50 років. Більшість епідеміологічних досліджень свідчать, що ЦД є важливим чинником ризику РЕ, однак у більшості з них не враховується тип діабету. Водночас і ЦД 2-го типу, і РЕ асоціюються з низьким рівнем фізичної активності й ожирінням. Жінки з нещодавно встановленим діагнозом ЦД (<5 років) мають удвічі вираженіше підвищення ризику РЕ порівняно з жінками, яким цей діагноз установили ≥5 років тому. Великий метааналіз виявив у 1,61 раза вищу захворюваність на РЕ в жінок із ЦД порівняно з жінками без ЦД, що дає змогу вважати наявність діабету незалежним чинником ризику РЕ. Подібні результати були отримані й в інших дослідженнях.

Зв'язок ЦД зі смертністю від РЕ є менш очевидним, хоча проспективне дослідження виявило достовірне підвищення ризику. ЦД 2-го типу також асоціюється з нижчими показниками виживаності після РЕ незалежно від стадії розвитку пухлини. Водночас інші дослідження не виявили такого зв'язку, тому питання кореляції ЦД та смертності від РЕ потребує подальших досліджень.

### ЕПІТЕЛІАЛЬНИЙ РАК ЯЄЧНИКІВ (ЕРЯ)

ЕРЯ – четверта за частотою причина смерті від раку. ЕРЯ переважно вражає жінок у постменопаузальному періоді. Чинниками ризику ЕРЯ вважаються раннє настання менархе, пізня менопауза, ожиріння, куріння. Кількість досліджень стосовно зв'язку ЦД 2-го типу з ЕРЯ обмежена, тому зв'язок достеменно не встановлений, хоча метааналіз J. Lee та співавт. (2013) продемонстрував підвищення ризику ЕРЯ на тлі ЦД на 17%.

### РАК ШИЙКИ МАТКИ (РШМ)

РШМ – четвертий за частотою рак серед жінок. Між поширеністю РШМ і ЦД 2-го типу існує достовірний зв'язок: наявність діабету може підвищувати ризик рецидиву раку та смерті в жінок з ранніми стадіями РШМ. Загалом за наявності ЦД онкологічний прогноз є гіршим.

### РАК ПРОСТАТИ (РП)

РП являє собою другу за частотою причину смерті від раку серед чоловіків США. Проведені дослідження виявили зворотний зв'язок між ЦД 2-го типу та РП. Одне з досліджень навіть продемонструвало, що поширеність РП у пацієнтів із ЦД є на 15% нижчою, ніж у осіб з нормоглікемією. Слід зауважити, що зворотний зв'язок стосується лише поширеності, а не смертності; це питання потребує подальшого вивчення.

### РАК ЯЄЧОК

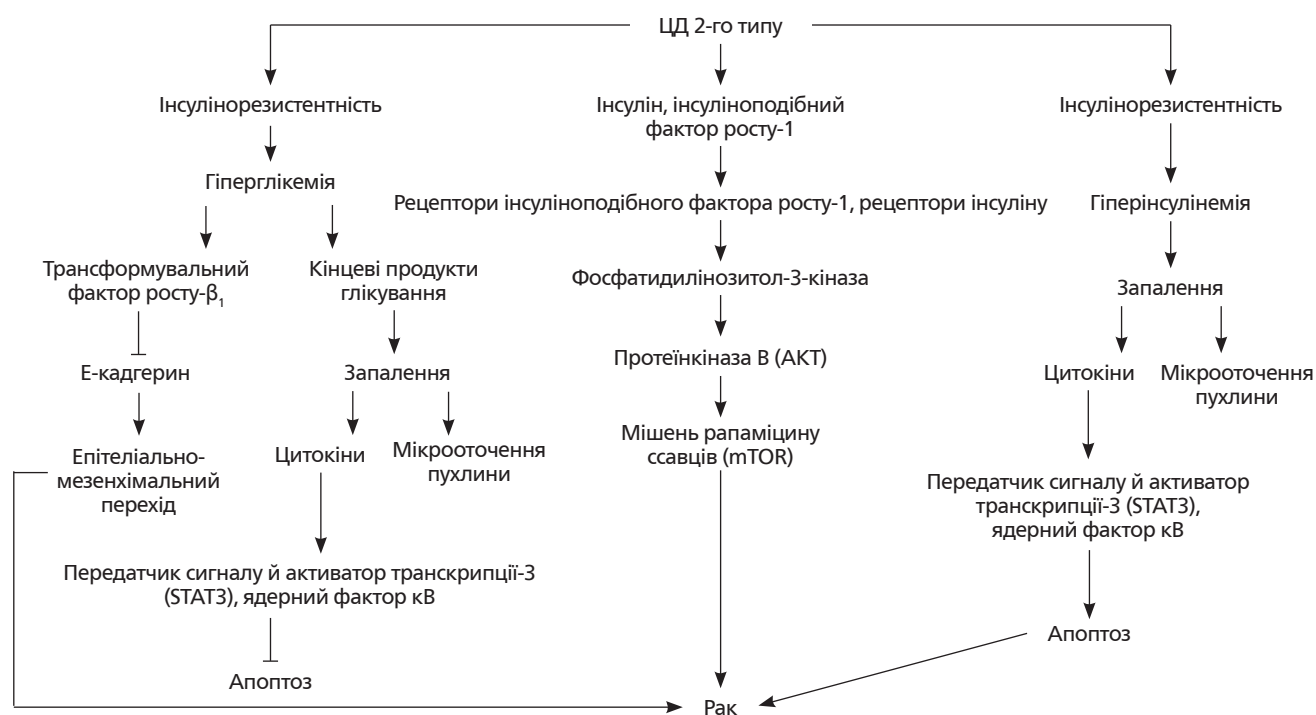
Відмінностей залежно від наявності ЦД не виявлено.

### МЕХАНІЗМИ ЗВ'ЯЗКУ МІЖ ЦД ТА РАКОМ

ЦД асоціюється з ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР), гіперглікемією, хронічним запаленням тощо, які, своєю чергою, пов'язані зі злоякісними новоутвореннями. Крім того, деякі протидіабетичні препарати можуть стимулювати розвиток раку (рис.).

#### ☉ Інсулінорезистентність

ІР провокує гіперінсулінемію. Водночас рецептори до інсуліну надмірно експресуються низкою пухлин. Підвищений рівень циркулювального інсуліну та більша кількість рецепторів до нього виступають чинниками ризику раку в осіб із ЦД. Зв'язування інсуліну зі своїми рецепторами



**Рис. Зв'язок ЦД 2-го типу з раком на прикладі раку підшлункової залози**

через низку біохімічних реакцій активує сигнальний шлях PI3K/AKT, через який реалізується більшість метаболічних і мітогенних ефектів інсуліну. Внаслідок активації цього сигнального шляху PI3K/AKT відбуваються фосфорилування й активація білка – мішені рапаміцину ссавців (mTOR), який бере участь у регуляції виживаності, проліферації, інвазії, міграції, диференціації ракових клітин, а також ангиогенезу в пухлинах і метастазування. Зумовлена діабетом гіперінсулінемія стимулює секрецію інсуліноподібного фактора росту-1, який сприяє росту пухлин, виживаності пухлинних клітин та їхній резистентності до хіміопрепаратів.

### ◎ Гіперглікемія

Основним джерелом енергії клітин організму людини є цикл Кребса, проте ракові клітини переважно використовують гліколіз, навіть за наявності кисню. Цей феномен має назву ефекту Варбурга. У зв'язку з цим пухлинні клітини потребують посиленого захоплення глюкози для отримання достатньої кількості енергії, відповідно, типова для ЦД гіперглікемія створює відмінні умови для виживання та проліферації для ракових клітин. Метаболізм глюкози також пов'язаний із синтезом білка та ДНК пухлинних клітин, отже, підвищений вміст глюкози крові спричиняє ріст і метастазування новоутворень. Метаболізм пухлинних клітин з посиленою утилізацією глюкози стимулює синтез активних форм кисню й ушкодження ДНК, що асоціюється з окисним стресом і запальною відповіддю.

### ◎ Ожиріння

Ожиріння чи надлишкова маса тіла відзначається в більшості пацієнтів із ЦД 2-го типу. Особливо небезпечним є абдомінальне ожиріння, котре асоціюється з ІР, дисліпідемією, порушенням толерантності до глюкози й артеріальною гіпертензією. За даними дослідження за участю понад 1 млн дорослих осіб, у чоловіків і жінок з ожирінням спостерігається збільшення ризику смерті від раку на 40-80%. Імовірно, зв'язок між ожирінням і раком зумовлений змінами метаболізму жирової тканини, що призводить до дисбалансу гормонів і посиленого синтезу адипокінів, прозапальних цитокінів і факторів росту. Ці сполуки здатні метаболічно репрограмувати клітини організму людини, спричиняючи ріст і прогресування деяких видів раку. Ожиріння модифікує мікрооточення пухлинних клітин, стимулюючи їхній ріст, проліферацію, інвазію, міграцію та метастазування. Предикторами підвищеного ризику раку при ожирінні виступають низький рівень адипонектину та високий – лептину.

### ◎ Вік

Поширеність більшості видів раку зростає з віком. Зокрема, 78% випадків усіх уперше діагностованих ракових пухлин виявляють у осіб віком ≥55 років. Аналогічно з віком зростає й поширеність ЦД. Похилий вік асоціюється з підвищеним ризиком ІР, зниженням секреції інсуліну та появою порушень толерантності до глюкози. Крім того, з віком наростає вміст вільних радикалів, які порушують функцію мітохондрій.

### ◎ Прозапальні цитокіни

Потужною ланкою зв'язку між ЦД та раком виступає хронічне запалення, котре стимулює ріст і метастазування пухлинних клітин, водночас порушуючи функцію природних кілерів і макрофагів. До цих процесів можуть бути залучені вільні жирні кислоти, інтерлейкін-6, інгібітор активатора плазміногена-1, адипонектин, лептин, фактор некрозу пухлин-α. Інтерлейкін-6 активує ядерний фактор κB та підвищує рівень цикліну D1, таким чином призводячи до неопластичної трансформації клітин.

### ◎ Кінцеві продукти глікування (КПГ)

Реактивні карбонільні сполуки (РКС) являють собою нестабільні карбонільні речовини передусім альдегідної природи, які утворюються внаслідок окисних і неокисних реакцій вуглеводів і ліпідів. РКС здатні реагувати з вільними тіоловими групами й аміногрупами, спричиняючи фізико-хімічну модифікацію біомолекул. Залежно від субстрату походження РКС можуть являти собою КПГ (якщо походять з вуглеводів) або кінцеві продукти ліпооксидзації (якщо походять з ліпідів). Підвищена доступність глюкози та ліпідів у разі ЦД підвищує так званий карбонільний стрес, а тривала гіперглікемія пришвидшує утворення КПГ. Зв'язування КПГ зі своїми рецепторами призводить до утворення активних форм кисню, посилення запалення та проліферації клітин, які є передумовами розвитку новоутворень, тому це зв'язування є потенційною мішенню майбутніх протипухлинних препаратів.

### ◎ Інше

Основні ланки зв'язку між ЦД та раком перелічені вище; іншими чинниками можуть виступати генетичні фактори (насамперед мутації генів, які кодують складники сигнальних шляхів інсуліну й інсуліноподібних факторів росту), дисліпідемія, вплив гормонів, передусім статевих, і застосування протидіабетичних препаратів (інсуліну та його аналогів). На противагу цьому здоровий спосіб життя може зменшувати поширеність ЦД та раку.

## НАПРЯМИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

І ЦД, і новоутворення стають дедалі поширенішими в усьому світі. Отримані в дослідженнях результати виявили зв'язок між наявністю діабету та канцерогенезом. Запропоновано кілька гіпотез на пояснення цього зв'язку, однак точний його механізм досі невідомий, імовірно, він є складним і багатограним. Це зумовлює потребу в подальших

клінічних і популяційних дослідженнях та їх метааналізах, покликаних виявити, чи зв'язок між ЦД і раком справді існує та які чинники на нього впливають. Отримані результати допоможуть у формуванні стратегій первинної профілактики, раннього виявлення й ефективного лікування. Для покращення лікувально-профілактичних заходів щодо ЦД та раку також доцільним є створення національних програм і баз даних пацієнтів.

В осіб з ожирінням і ЦД до розвитку та прогресування раку призводять гіперінсулінемія, гіперглікемія, дисліпідемія, підвищення рівнів адипокінів і цитокінів. Як іще один чинник зв'язку між діабетом і раком потрібно також дослідити роль мікробіоти кишківника.

Деякі протидіабетичні препарати можуть підвищувати ризик розвитку та прогресування раку, а інші – знижувати. З іншого боку, деякі протиракові засоби здатні індукувати гіперглікемію, гіперінсулінемію та ЦД. Вивчення цих ефектів фармакотерапії може мати сприятливий вплив на боротьбу людства з ЦД та раком.

## ВИСНОВКИ

Поширеність ЦД та раку в усьому світі зростає, що підтверджують епідеміологічні дослідження. Зв'язок між цими хворобами є складним, але його наявність була продемонстрована в багатьох дослідженнях. Також з'ясувалося, що швидке наростання захворюваності на діабет і рак є наслідком змін способу життя, тому здоровий спосіб життя здатен знизити ризик розвитку цих хвороб.

Важливим полем для подальших досліджень є протипухлинні та канцерогенні ефекти деяких протидіабетичних препаратів, вивчення котрих може мати ключове значення в медицині майбутнього.

І ЦД, і раку притаманна значна гетерогенність, що ускладнює проведення клінічних досліджень. Також у створенні дизайну цих досліджень важливо точно визначити цілі та критерії включення, а це досить складно.

Оскільки ЦД є чинником ризику раку, рутинні обстеження осіб з діабетом мають передбачати скринінг щодо новоутворень. Проте різні дослідження нерідко отримують суперечливі результати, що викликає нові питання, на які немає відповіді. Дотепер невідомі механізми зв'язку між ЦД 1-го та 2-го типів, особливості асоціації конкретного типу діабету з конкретним видом раку, а також шляхи зниження ризику раку в осіб із ЦД. Ці питання потребують подальшого вивчення.

### Література

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