

УДК 616-092+616-056.52+616.379-008.64+576.175.1+616-006.6

DOI: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201303

 Вацеба Т.С.<sup>1</sup> , Соколова Л.К.<sup>2</sup> , Пушкарьов В.М.<sup>2</sup> 
<sup>1</sup> Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

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

## Вплив ожиріння на формування онкологічного ризику у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (огляд літератури)

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(2):161-167. doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201303

**Резюме.** Підвищений ризик онкологічних захворювань у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу обґрунтовує актуальність наукових досліджень щодо механізмів асоціації цих захворювань. Встановлено, що патогенетичні фактори ЦД 2-го типу спричиняють порушення на рівні сигнальних шляхів, що контролюють процеси внутрішньоклітинного метаболізму та виживаності. Ожиріння значно збільшує онкологічний ризик. Проканцерогенний вплив ожиріння відбувається за рахунок поєднання дисметаболических і дисгормональних порушень. Доведена роль гіперінсулінемії, гіперглікемії та цитокінового дисбалансу як факторів дисметаболического впливу. Гіперінсулінемія спричиняє мітогенний та антиапоптотичний ефекти. Гіперглікемія через оксидативний стрес зумовлює хромосомні аберації та зміни експресії регуляторних генів. Прозапальні цитокіни сприяють формуванню хронічного запалення та сприятливого мікрооточення для виживаності злоякісних клітин. Дисметаболическі зміни, в свою чергу, спричиняють дисгормональні порушення, що сприяють канцерогенезу в гормонзалежних органах. Гіперінсулінемія зумовлює гіперестрогенемію, а гіперлептинемія порушує синтез гонадотропних гормонів, сприяючи гіперпластичним процесам ендометрія. Надмірна концентрація інтерлейкіну-6 та гіперлептинемія стимулюють локальний синтез естрогенів у жировій тканині молочної залози, активуючи проліферативні процеси. Гіпоадипонектинемія сприяє пригніченню імунної відповіді та вказує на потенційно несприятливий перебіг онкологічних захворювань. Розуміння взаємообтяжливого проонкогенного впливу дисметаболических і дисгормональних порушень при ожирінні повинно акцентувати увагу фахівців на важливості корекції маси тіла у пацієнтів з ЦД, а також в осіб без порушення вуглеводного обміну не лише з позиції профілактики серцево-судинних захворювань, але й з метою запобігання онкологічним захворюванням. Вибір цукрознижуючих препаратів повинен враховувати необхідність корекції маси тіла пацієнтів, а неефективне консервативне лікування ожиріння є приводом до застосування методів бариатричної хірургії за медичними показаннями.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; ожиріння; онкологічний ризик

Ефективне лікування хворих на цукровий діабет (ЦД) та онкологічні захворювання (ОЗ) залишається пріоритетним завданням науково-практичної медицини в усьому світі. Згідно з даними Міжнародної діабетичної асоціації (IDF, Diabetes Atlas 9<sup>th</sup> edition), станом на 2019 рік у світі нараховується 463 млн хворих на ЦД [1]. Враховуючи темпи поширеності, експерти Всесвіт-

ньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) прогнозують, що кількість пацієнтів з ЦД до 2040 року зросте до 625 млн [2].

Поряд із зростанням захворюваності на ЦД відзначається прогресуюче збільшення частоти ОЗ. Згідно з прогнозами ВОЗ, упродовж найближчих 20 років захворюваність на рак зросте на 70 %. Щороку ОЗ діа-

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Вацеба Тамара Сергіївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри ендокринології, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна; e-mail: tamara.vatseba@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 974-30-07.

For correspondence: Tamara Vatsaba, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: tamara.vatseba@gmail.com; phone: +38 (050) 974-30-07.

Full list of authors information is available at the end of the article.

гностують приблизно в 14 млн людей у світі, у більшості випадків — у країнах з низьким і середнім рівнем доходу [3, 4]. За даними Національного інституту раку, за останні 10 років кількість хворих зросла на 25 %, загальна чисельність населення скоротилася на 4 млн. За показниками національного канцер-реєстру, у 2017 р. було зареєстровано статистично вірогідне зростання загальної захворюваності на ОЗ: у чоловіків — на 1,6 %, у жінок — на 1,2 % [5].

Новітні дослідження доводять підвищений ризик раку у хворих з ЦД, значною мірою пов'язаний з ожирінням [6]. Встановлено, що при ЦД відбувається зміна активності внутрішньоклітинних регуляторних систем — сигнальних шляхів, що регулюють метаболізм, а також процеси виживаності та апоптозу клітин. Функціонування цих систем визначають певні біохімічні процеси, зумовлені впливом тригерних механізмів, зокрема впливом патогенетичних факторів ЦД 2-го типу [7, 8].

Враховуючи підвищений ризик раку певних локалізацій у пацієнтів з ЦД 2-го типу, зумовлений ожирінням, дослідження механізмів формування онкологічного ризику підтверджує необхідність моніторингу потенційних маркерів онкогенезу та сприятиме покращенню діагностики й лікування пацієнтів.

Нами проведений аналіз літератури з метою дослідження механізмів впливу ожиріння на процеси онкогенезу у хворих на ЦД 2-го типу.

Наукові дослідження та клінічні спостереження доводять значну поширеність ожиріння у хворих на ЦД 2-го типу, з яких більше 90 % мають індекс маси тіла (ІМТ) > 25,0 кг/м<sup>2</sup> [9]. Вплив ожиріння на формування онкологічного фону у пацієнтів з ЦД можна пояснити поєднанням та взаємодією дисметаболических і дисгормональних порушень. Дисметаболическі зміни пов'язані з інсулінорезистентністю (ІР), гіперінсулінемією (ГІ), гіперглікемією та цитокіновим дисбалансом.

**Роль гіперінсулінемії в онкогенезі.** Механізм канцерогенезу в умовах ГІ полягає в злоякісній трансформації клітин внаслідок генетичних мутацій, що виникають на тлі високої мітотичної активності та пригнічення апоптозу. У низьких концентраціях інсулін має переважно метаболічну дію, а в високих — ще й проліферативну. Метаболічні ефекти призводять до експресії генів-активаторів синтезу ДНК, РНК і тканин — специфічних білків. Проліферативні ефекти реалізуються через транспорт, обмін і депонування амінокислот та інших молекул, що беруть участь в процесах проліферації й диференціюванні тканин [10].

Біологічні ефекти інсуліну (гіпоглікемічний, анаболічний, мітогенний тощо) реалізуються після зв'язування гормону з інсуліновим рецептором (ІР) на мембранах клітин. Існує дві ізоформи рецептора до інсуліну: А (ІР-А) і В (ІР-В). Після активації ІР-В реалізується гіпоглікемічний ефект інсуліну, а мітогенний та антиапоптичний проявляються через активацію ІР-А. ІР-В — високоспецифічний рецептор, здатний зв'язуватися тільки з інсуліном, а ІР-А має високу спорідненість з інсуліном та інсуліноподібними фактора-

ми 1 та 2 (IGF-1 і IGF-2). Після зв'язування інсуліну з ІР-А відбувається активація субстрату інсулінового рецептора (ІРС), який запускає сигнальні шляхи фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K) і міогенактивованої протеїнкінази (МАРК). Активація PI3K і МАРК сприяє переходу клітин з G1-періоду в S-період клітинного циклу, проліферації клітини та пригніченню апоптозу [11].

Крім безпосереднього впливу, ГІ сприяє канцерогенезу опосередковано, через ефекти IGF-1, який має виражені анаболічні властивості, активує синтез білків, гальмує процеси апоптозу. Інсулін та IGF-1 структурно схожі, мають спільні рецептори і запускають однакові ланцюги реакцій [12]. Механізм дії IGF, як й інсуліну, реалізується через сигнальні шляхи, пов'язані з активацією PI3K, МАРК та mTOR — однієї з ключових кіназ, задіяних у канцерогенезі. При ГІ доведена перехресна взаємодія інсуліну з IGF-рецепторами (IGF-R) і, навпаки, IGF з ІР-А [13]. Через ІРС-1 обидва ростові фактори стимулюють PI3K/Akt/mTOR, PI3K/Akt/FoxO, Ras/MAPK/ERK1/2 і JAK/STAT сигнальні шляхи, задіяні в регуляції клітинного метаболізму та канцерогенезу. Надмірна активація компонентів вказаних регуляторних систем спричиняє їх дисфункцію й порушення контролю над процесами клітинної проліферації та виживаності [7].

**Роль гіперглікемії в онкогенезі.** Гіперглікемія — основна ознака ЦД, а також один з дисметаболических наслідків ожиріння, вторинний за значимістю, після ГІ, фактор канцерогенезу. Відомо, що злоякісні клітини характеризуються підвищеним споживанням глюкози для швидкого росту і поділу, а також використанням енергії, генерованої шляхом анаеробного гліколізу (ефект Варбурга), в умовах нестачі кисню, через відсутність сітки капілярів. Ракові клітини пристосовуються до гіпоксії завдяки транскрипційному фактору, індукованому гіпоксією (HIF-1 $\alpha$ ). Він стимулює підвищення експресії генів гліколітичних ферментів, транспортерів глюкози (GLUT-1, GLUT-3), а також синтез ендотеліального фактора росту (VEGF), який активує утворення кровоносних судин у пухлині [14].

Розрізняють непрямий і прямий проканцерогенні впливи гіперглікемії. Непрямий ефект зумовлений стимулюванням певних органів до синтезу факторів росту (інсулін/IGF-1), запальних цитокінів, які впливають на процеси онкогенезу. Прямий ефект — індукція мутацій безпосередньо в клітині через оксидативний стрес, накопичення реактивних форм кисню (ROS) та активацію сигнальних шляхів, зокрема шляху ROS/MAPK/mTOR.

Таким чином, гіперглікемія зумовлює проліферативний, антиапоптичний і метастатичні впливи. Проліферативний ефект гіперглікемії обумовлений підвищеною експресією GLUT-1 і GLUT-3 в пухлинних клітинах, що сприяє їх живленню [15]. Антиапоптичний ефект є результатом підвищення рівня HIF-1 $\alpha$  — регулятора виживання ракових клітин в умовах гіпоксії. Метастатичний ефект реалізується через VEGF, що забезпечує інвазію злоякісних клітин за межі органів локалізації.

**Значення цитокінового дисбалансу.** Цитокіновий дисбаланс є проявом хронічного запального процесу та ще одним дисметаболічним ускладненням ожиріння. Дослідження доводять, що ОЗ часто спровоковані інфекційними або запальними процесами. Запалення підвищує ризик раку через надходження в ділянку інфільтрації біологічно активних молекул, зокрема цитокінів, хемокінів, які формують сприятливе мікросередовище для проліферації клітин. Навколопухлинне оточення підтримує здатність ракових клітин уникати апоптозу, а також змінює активність ферментів металопротеїназ, які зумовлюють нестабільність генома, перепрограмування енергетичного обміну та ухилення від імунного контролю [16].

При ожирінні збільшення розмірів адипоцитів призводить до недостатньої васкуляризації жирової тканини, до гіпоксії та інфільтрації макрофагами й лімфоцитами, які продукують велику кількість цитокінів із прозапальними властивостями, включаючи фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкін-6 (IL-6), IL-8, IL-18 та ін. Кожен з цих чинників впливає на регуляцію злоякісної трансформації та прогресування раку [17].

Тривалий час вважалося, що TNF- $\alpha$  викликає некроз пухлин. Однак останнім часом роль TNF- $\alpha$  в канцерогенезі переглянуто. Встановлено, що цитокін задіяний в індукції канцерогенезу та пухлинній прогресії. TNF- $\alpha$  стимулює утворення циклооксигенази-2 (COX-2) — ферменту, який активує синтез простагландинів (PGE), які, в свою чергу, стимулюють епітеліальний ростовий фактор (EGF), VEGF та IGF-1. Збільшення концентрації TNF- $\alpha$  в сироватці крові асоціюється із зниженням загальної виживаності хворих з ОЗ [18]. TNF- $\alpha$  розпізнається двома типами рецепторів: рецептор TNF- $\alpha$ R-1 (повсюдно представлений) і TNF- $\alpha$ R-2 (представлений в імунних клітинах). Активність TNF- $\alpha$  відбувається через зв'язування з TNF- $\alpha$ -Rs [19]. Сучасні дослідження доводять, що TNF- $\alpha$  проявляє проонкогенні властивості саме при хронічному запальному процесі [20].

IL-6 — прозапальний цитокін, який у фізіологічних умовах продукується макрофагами та Т-лімфоцитами й стимулює дозрівання В-лімфоцитів. При ожирінні рівень IL-6 збільшується за рахунок синтезу адипоцитами [21]. Загалом 30 % циркулюючого IL-6 походить із жирової тканини [22]. IL-6 визнаний маркером запалення при вісцеральному ожирінні [23, 24].

Результати досліджень доводять, що підвищений рівень IL-6 збільшує ризик виникнення певних форм раку: молочної залози (МЗ), печінки, простати, товстої кишки та стравоходу. IL-6 може індукувати канцерогенез через власні рецептори (IL-6Ra), активуючи сигнальний шлях IL-6/JAK/STAT, через стимулювання нерцепторних внутрішньоклітинних тирозинкіназ (Janus kinases, JAK) та сигнальних білків — активаторів транскрипції STAT1 та STAT3 (STATs), а також зумовлюючи гіперметилування генів-супресорів пухлини [25, 26]. Доведена здатність IL-6 стимулювати локальний синтез естрогенів у гормонально-залежних органах за рахунок ароматизації андрогенів [27].

Новітні дослідження рекомендують розглядати IL-6 як терапевтичну ціль при раку. Ведуться клінічні випробування антитіл проти IL-6 або IL-6R. Застосування Siltuximab (CNTO 328), моноклональних антитіл проти IL-6, показало обнадійливі результати для терапії раку легень, яєчників і простати [28].

Результати наукових досліджень доводять негативний проонкогенний вплив лептину, концентрація якого при ожирінні (регульована інсуліном) підвищується. У більшості випадків ожиріння супроводжується зниженням чутливості гіпоталамічних рецепторів до гормону, що викликає компенсаторну гіперлептинемію. Лептин негативно впливає на процеси проліферації і диференціації клітин. Активуючи власні рецептори (Lep-R) на поверхні клітин, лептин стимулює проліферацію, міграцію та інвазію клітин, а також пригнічує апоптоз через PI3K, MAPK та STAT3 сигнальні шляхи [29, 30].

Крім прямого мітогенного впливу, лептин стимулює локальний синтез естрогенів за рахунок ароматизації андрогенів безпосередньо в жировій тканині МЗ (подібно до IL-6), а також активує  $\alpha$ -естрогенові рецептори (ER $\alpha$ ) та сприяє проліферативним ефектам естрогенів. Встановлено, що гіперлептинемія знижує ефективність гормональної терапії раку МЗ через пригнічення протеосомальної деградації ER $\alpha$ , яку індують антагоністи рецепторів до естрогенів [31]. У дослідженні V. Bartella та соавт. підтверджений стимульований інсуліном промоторний вплив лептину як на естрогензалежні, так і на естрогеннезалежні типи злоякісних клітин МЗ [32]. Наявність Lep-R в ракових клітинах МЗ розглядають як маркер несприятливого прогнозу захворювання, що призводить до зниження загальної та безрецидивної виживаності хворих [33].

Гіперлептинемія через пригнічення синтезу гонадотропінів зумовлює порушення дозрівання доміантного фолікула в яєчниках, блокує овуляцію і сприяє розвитку безпліддя, гіперпластичних процесів і раку ендометрія [34]. Доведена роль гіперлептинемії в розвитку раку простати і колоректального раку [35, 36]. Встановлена пряма залежність лептинемії від ІМТ хворих [37].

Адипонектин (APN) — адипоцитокін, що синтезується винятково адипоцитами і має виражену протизапальну та інсулінсенсibiliзуючу дію, а також прямий інгібуючий вплив на пухлинні клітини, пригнічує клітинну проліферацію й посилює апоптоз, блокує ангіогенез, пов'язаний з ростом пухлини [38].

APN знижує ризик ОЗ шляхом зменшення IP або безпосереднього впливу на пухлинні клітини. Концентрація APN обернено пропорційна рівню інсуліну та кількості жирової тканини. Протипухлинна активність пов'язана з активацією рецепторів AdipoR1 і AdipoR2, які експресуються в злоякісних клітинах [39].

Протипухлинні ефекти APN значною мірою пов'язані з аденозинмонофосфатактивованою протеїнкіназою (AMPK) — негативним регулятором mTOR. Відомо, що мікросередовище пухлини характеризується енергетичним і нутрієнтним дефіцитом,

гіпоксією, що зумовлює збільшення співвідношення АМФ/АТФ і, як наслідок, призводить до активації АМПК для відновлення енергетичного та метаболічного балансу в клітині [40]. Позитивний ефект активованої АМПК проявляється в пригніченні проліферації клітин через PI3K/Akt/mTOR шляхом зниження трансляції через рибосомальну протеїнкіназу S6K та фактор ініціації 4E-зв'язуючого протеїну 1 (4E-BP1) через фосфорилування фактора туберозного склерозу 2 (TSC2) [41]. Позитивний вплив APN на PI3K/Akt-шлях обумовлений також зниженням гліколізу та ліполізу і, як наслідок, зниженням негативного впливу оксидативного стресу, що зумовлює генетичні аберації в клітині. Окрім того, цитокін пригнічує сигнали позаклітинних регуляторних кіназ 1, 2 (ERK1, ERK2), ядерного транскрипційного фактора  $\beta$  (NF- $\kappa$ B) і JAK2/STAT3, що призводить до зниження синтезу білків, рівня вільних жирних кислот і пригнічення росту пухлини [42, 43].

Протипухлинні ефекти APN реалізуються також через пригнічення активності сигнальних білків STAT3, які здійснюють епігенетичний вплив на експресію генів і транскрипцію генів безпосередньо. STAT3 активують проліферацію пухлинних клітин, їх виживання, ангіогенез та інвазію шляхом стимулювання проонкогенних запальних шляхів через NF- $\kappa$ B та IL-6/JAK, а з іншого боку, пригнічуючи протипухлинний імунітет через інгібування ефектів Т-хелперів. Доведена здатність STAT3 модулювати мітохондріальні функції [44]. Саме мітохондріальна дисфункція визнана однією з провідних причин в патогенезі раку на сьогодні.

Враховуючи позитивні ефекти APN, проведені численні дослідження його ролі в розвитку багатьох форм раку. У переважній більшості результати доводять гіпоадипонектинемію при ОЗ, зокрема при раку МЗ, ендометрія та колоректальної локалізації у хворих з ожирінням. Пропонується розглядати динаміку рівня цитокіну для моніторингу онкопроцесу та його лікування [45].

**Дисгормональні розлади як наслідок дисметаболізму.** Дисметаболічні порушення при ожирінні спричиняють дисгормональні зміни, вплив яких доведений при ОЗ органів репродуктивної системи: МЗ, ендометрію і яєчників. Пухлини даної локалізації є гормонзалежними. Надмірне перетворення андрогенних попередників в естрадіол, за рахунок посиленої активності ароматази в периферичній жировій тканині, зумовлює гіперестрогенію — головний фактор онкогенезу при вказаних локалізаціях. При нормальній масі тіла 1 % андростендіону перетворюється в естрон, при ожирінні ця цифра в 10 разів вища. Тривала гіперестрогенія та дефіцит прогестерону сприяють розвитку проліферативних процесів та раку ендометрію [46].

Крім інтенсивної конверсії андрогенів в естрогени в периферичній жировій тканині, підвищений рівень статевих гормонів у хворих з ожирінням зумовлений зниженням рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, внаслідок гіперінсулінемії [47].

Доведені мітогенні й мутагенні ефекти естрогенів, що спричиняють пряме чи опосередковане пошкодження ДНК, індукуючи генетичну нестабільність і мутації в клітинах нормальних і неопластичних тканин МЗ. Доведена пряма залежність рівня циркулюючих статевих гормонів від ІМТ у жінок постклімактеричного віку. Встановлено, що при раку ендометрія естрадіол не тільки прискорює проліферацію клітин і пригнічує апоптоз, але також стимулює локальний синтез IGF-1 в тканині ендометрія [46]. Таким чином, під впливом підвищених концентрацій естрогену в ендометрії збільшується експресія IGF-1. Інсулін та IGF-1 здатні безпосередньо, без участі естрогенів, стимулювати проліферацію ендометрію. Крім того, і IGF-1, і естрогени можуть одночасно активувати ранні відповіді деяких онкогенів, що беруть участь в регуляції клітинного росту, що вказує на синергізм їх дії в індукції клітинної проліферації. Тобто IGF-1 підтримує естрогензалежну проліферацію в ендометрії [46].

Встановлено, що в постклімактеричному періоді естрогени виробляються виключно в жировій тканині у вигляді естрогену, з якого в тканині МЗ утворюється 16 $\alpha$ -гідроксіестрон, який стимулює ріст і переродження клітин залози [46]. Негативний вплив ожиріння доведений і при раку колоректальної локалізації, раку печінки, підшлункової залози та простати [48–50].

## Висновки

Розуміння взаємообтяжливого проонкогенного впливу дисметаболічних і дисгормональних порушень при ожирінні повинно акцентувати увагу фахівців на важливості корекції маси тіла у пацієнтів з ЦД, а також в осіб без порушення вуглеводного обміну не лише з позиції профілактики серцево-судинних захворювань, але й з метою запобігання онкологічним захворюванням. Вибір цукрознижуючих препаратів повинен враховувати необхідність корекції маси тіла пацієнтів, а неефективне консервативне лікування ожиріння є приводом до застосування методів бариатричної хірургії за медичними показаннями.

**Конфлікт інтересів.** Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

**Фінансування.** Робота є фрагментом наукового дослідження на тему «Епідеміологія онкологічних захворювань в пацієнтів з цукровим діабетом та вплив цукрознижуючих препаратів на маркери онкогенезу» (номер держреєстрації 0117U005263), яке включене в тематику комплексної НДР Івано-Франківського національного медичного університету «Патогенетичні механізми розвитку змін в органах дихальної, ендокринної, нервової систем при змодельованих патологічних станах та їх корекція» (номер держреєстрації 0117U001758), без спеціального фінансування.

При підготовці статті використані матеріали наукометричної бази України — Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського, міжнародних наукометричних баз даних: PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Російський індекс наукового цитування (РІНЦ) за період 2002–2020 років.

## References

1. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas*. 9<sup>th</sup> ed. Brussels; 2019. 176 p.
2. Zimmet PZ. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history?. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2017;3:1. doi:10.1186/s40842-016-0039-3.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–E386. doi:10.1002/ijc.29210.
4. World Health Organization (WHO). *Global Health Observatory (GHO) data: The data repository*. Available from: <https://www.who.int/gho/database/en/>.
5. National Cancer Institute of Ukraine. Fedorenko ZP, Michailovich YY, Goulak LO, et al., authors; Kolesnik OO, editor. *Cancer in Ukraine 2017-2018: incidence, mortality, rates for activity of oncological service: Bulletin of national cancer registry of Ukraine* 20. Kyiv; 2019. 82 p.
6. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*. 2015;350:g7607. doi:10.1136/bmj.g7607.
7. Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko MD. Biochemical mechanisms connecting diabetes and cancer. Effects of metformine. *Endokrynologia* 2018;23(2):167-179. (in Ukrainian).
8. Vatsaba TS. Activation of intracellular enzyme systems under the influence of pathogenetic factors of oncogenesis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2019;15(3):217–222. doi:10.22141/2224-0721.15.3.2019.172107. (in Ukrainian).
9. World Health Organization (WHO). *Obesity and overweight: Key facts*. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: March 3, 2020.
10. Nikitin YuP, Openko TG, Simonova GI. Metabolic syndrome and its components as possible modified cancer risk factors (literature review). *Siberian Journal of Oncology*. 2012;2(50):68–72. (in Russian).
11. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1674–1685. doi:10.2337/dc10-0666.
12. Alderete TL, Byrd-Williams CE, Toledo-Corral CM, Conti DV, Weigensberg MJ, Goran MI. Relationships between IGF-1 and IGFBP-1 and adiposity in obese African-American and Latino adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(5):933–938. doi:10.1038/oby.2010.211.
13. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(4):207–221. doi:10.3322/caac.20078.
14. Sanli T, Steinberg GR, Singh G, Tsakiridis T. AMP-activated protein kinase (AMPK) beyond metabolism: a novel genomic stress sensor participating in the DNA damage response pathway. *Cancer Biol Ther*. 2014;15(2):156–169. doi:10.4161/cbt.26726.
15. 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;18(2):288. Published 2017 Jan 29. doi:10.3390/ijms18020288.
16. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
17. Misnikova IV. Diabetes mellitus and cancer. *RMJ*. 2016;24(20):1346–1350. (in Russian).
18. 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;114(7):716–722. doi:10.1038/bjc.2016.37.
19. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science*. 2002;296(5573):1634–1635. doi:10.1126/science.1071924.
20. Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res*. 2014;2014:149185. doi:10.1155/2014/149185.
21. Gnacińska M, Małgorzewicz S, Guzek M, Lysiak-Szydłowska W, Sworczak K. Adipose tissue activity in relation to overweight or obesity. *Endokrynol Pol*. 2010;61(2):160–168.
22. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010;11(1):11–18. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x.
23. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010–1013. doi:10.2337/db06-1656.
24. Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm Res*. 2009;58(11):727–736. doi:10.1007/s00011-009-0060-4.
25. Hodge DR, Hurt EM, Farrar WL. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur J Cancer*. 2005;41(16):2502–2512. doi:10.1016/j.ejca.2005.08.016.
26. Chen WC, Chen MF, Lin PY. Significance of DNMT3b in oral cancer. *PLoS One*. 2014;9(3):e89956. doi:10.1371/journal.pone.0089956.
27. Zak KP, Tronko MD, Popova VV, Butenko AK. *Sakharnyi diabet. Immunitet. Tsitokiny: monografiia [Diabetes mellitus. Immunity. Cytokines: monograph]*. Kyiv: Knyga pljus; 2015. 488 p. (in Russian).
28. Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C, et al. A phase I, open-label study of siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, or Castleman disease. *Clin Cancer Res*. 2013;19(13):3659–3670. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3349.
29. Champ CE, Volek JS, Siglin J, Jin L, Simone NL. Weight gain, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: are dietary recommendations supported by the data?. *Int J Breast Cancer*. 2012;2012:506868. doi:10.1155/2012/506868.
30. Yom CK, Lee KM, Han W, et al. Leptin as a potential target for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Breast Cancer*. 2013;16(2):138–145. doi:10.4048/jbc.2013.16.2.138.
31. Andò S, Catalano S. The multifactorial role of leptin in driving the breast cancer microenvironment. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(5):263–275. doi:10.1038/nrendo.2011.184.
32. Bartella V, Cascio S, Fiorio E, Auriemma A, Russo A, Surmacz E. Insulin-dependent leptin expression in breast cancer cells. *Cancer Res*. 2008;68(12):4919–4927. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-0642.
33. Sánchez-Jiménez F, Pérez-Pérez A, de la Cruz-Merino L, Sánchez-Margalet V. Obesity and Breast Cancer: Role of Leptin. *Front Oncol*. 2019;9:596. doi:10.3389/fonc.2019.00596.
34. Cymbaluk A, Chudecka-Glaz A, Rzepka-Górska I. Leptin levels in serum depending on Body Mass Index in patients with endometrial hyperplasia and cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136(1):74–77. doi:10.1016/j.ejogrb.2006.08.012.

35. Hoda MR, Popken G. Mitogenic and anti-apoptotic actions of adipocyte-derived hormone leptin in prostate cancer cells. *BJU Int.* 2008;102(3):383–388. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07534.x.
36. Endo H, Hosono K, Uchiyama T, et al. Leptin acts as a growth factor for colorectal tumours at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. *Gut.* 2011;60(10):1363–1371. doi:10.1136/gut.2010.235754.
37. Kim HR. Obesity-Related Colorectal Cancer: The Role of Leptin. *Ann Coloproctol.* 2015;31(6):209–210. doi:10.3393/ac.2015.31.6.209.
38. Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(2):189–206. doi:10.1677/ERC-06-0068.
39. Williams CJ, Mitsiades N, Sozopoulos E, et al. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15(1):289–299. doi:10.1677/ERC-07-0197.
40. Xiao B, Sanders MJ, Underwood E, et al. Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP. *Nature.* 2011;472(7342):230–233. doi:10.1038/nature09932.
41. Engelman JA, Chen L, Tan X, et al. Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers. *Nat Med.* 2008;14(12):1351–1356. doi:10.1038/nm.1890.
42. Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes.* 2006;55(6):1840–1846. doi:10.2337/db05-1174.
43. Tan PH, Tyrrell HE, Gao L, et al. Adiponectin receptor signaling on dendritic cells blunts antitumor immunity. *Cancer Res.* 2014;74(20):5711–5722. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-1397.
44. Yu H, Lee H, Herrmann A, Buettner R, Jove R. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(11):736–746. doi:10.1038/nrc3818.
45. Katira A, Tan PH. Evolving role of adiponectin in cancer-controversies and update. *Cancer Biol Med.* 2016;13(1):101–119. doi:10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0092.
46. Chernyshova AL, Kolomiets LA, Yunusova NV, Kondakova IV, Bulanova AA, Shanshashvili EV. Pathogenetic foundation of metabolic syndrome correction in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Russian Biotherapeutic Journal.* 2013;12(1):3–10. (in Russian).
47. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev.* 2007;8(5):395–408. doi:10.1111/j.1467-789X.2007.00396.x.
48. Parkin E, O'Reilly DA, Sherlock DJ, Manoharan P, Renehan AG. Excess adiposity and survival in patients with colorectal cancer: a systematic review. *Obes Rev.* 2014;15(5):434–451. doi:10.1111/obr.12140.
49. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology.* 2011;54(2):463–471. doi:10.1002/hep.24397.
50. Lavalette C, Trétarre B, Rebillard X, Lamy PJ, Cénée S, Menegaux F. Abdominal obesity and prostate cancer risk: epidemiological evidence from the EPICAP study. *Oncotarget.* 2018;9(77):34485–34494. doi:10.18632/oncotarget.26128.

Отримано/Received 04.11.2019

Рецензовано/Revised 03.12.2019

Прийнято до друку/Accepted 03.02.2020 ■

**Information about authors**

Tamara Vatsaba, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: tamara.vatsaba@gmail.com; contact tel. +38 (050) 974-30-07; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7849-2242>

Liubov Sokolova, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: [liubov\\_sokolova@ukr.net](mailto:liubov_sokolova@ukr.net); <https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>

Vladimir Pushkarev, MD, PhD, DSc, Chief Research Fellow at the Department of fundamental and applied problems of endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: [pushkarev.vm@gmail.com](mailto:pushkarev.vm@gmail.com); ORCID ID: [https://orcid.org/HYPERLINK "https://orcid.org/0000-0003-0347-7771" 0000-0003-0347-7771](https://orcid.org/HYPERLINK%20https://orcid.org/0000-0003-0347-7771)

Вацеба Т.С.<sup>1</sup>, Соколова Л.К.<sup>2</sup>, Пушкарев В.М.<sup>2</sup><sup>1</sup> Івано-Франківський національний медичинський університет, г. Івано-Франківськ, Україна<sup>2</sup> ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ, Україна

### Влияние ожирения на формирование онкологического риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (обзор литературы)

**Резюме.** Повышенный риск онкологических заболеваний у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа подтверждает актуальность научных исследований механизмов ассоциации данных заболеваний. Установлено, что патогенетические факторы СД 2-го типа вызывают нарушения на уровне сигнальных путей, которые контролируют процессы внутриклеточного метаболизма и выживаемости. Ожирение значительно увеличивает онкологический риск. Проканцерогенное влияние ожирения происходит за счет сочетания дисметаболических и дисгормональных нарушений. Доказана роль гиперинсулинемии, гипергликемии и цитокино-

вого дисбаланса в качестве факторов дисметаболического влияния. Гиперинсулинемия вызывает митогенный и анти-апоптотический эффекты. Гипергликемия через оксидативный стресс способствует возникновению хромосомных aberrаций и изменению экспрессии регуляторных генов. Провоспалительные цитокины способствуют формированию хронического воспаления и благоприятного микроокружения для выживаемости злокачественных клеток. Дисметаболические изменения, в свою очередь, вызывают дисгормональные нарушения, которые способствуют канцерогенезу в гормонзависимых органах. Гиперинсулинемия приводит

к гиперэстрогемии, а гиперлептинемия нарушает синтез гонадотропных гормонов, способствуя гиперпластическим процессам эндометрия. Избыточная концентрация интерлейкина-6 и гиперлептинемия стимулируют локальный синтез эстрогенов в жировой ткани молочной железы, активируя пролиферативные процессы. Гиподипонектинемия способствует подавлению иммунного ответа и указывает на потенциально неблагоприятное течение онкологических заболеваний. Понимание взаимоотношающего проонкогенного влияния дисметаболических и дисгормональных нарушений при ожирении должно акцентировать внимание

специалистов на важности коррекции массы тела у пациентов с СД, а также у лиц без нарушения углеводного обмена не только с позиции профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, но и с целью профилактики онкологических заболеваний. Выбор сахароснижающих препаратов должен учитывать необходимость коррекции массы тела пациентов, а неэффективное консервативное лечение ожирения является поводом к применению методов бариатрической хирургии при медицинских показаниях.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа; ожирение; онкологический риск

T.S. Vatseba<sup>1</sup>, L.K. Sokolova<sup>2</sup>, V.M. Pushkarev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

<sup>2</sup> State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### The effect of obesity on the formation of cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus (literature review)

**Abstract.** The increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes mellitus substantiates the relevance of scientific researches on the mechanisms of association of these diseases. It was found that pathogenetic factors of type 2 diabetes mellitus cause disorders at the level of signaling pathways that control the processes of intracellular metabolism and survival. Obesity significantly increases cancer risk. The procarcinogenic effect of obesity is due to a combination of metabolic and hormonal disorders. The role of hyperinsulinemia, hyperglycemia and cytokine imbalance as factors for dysmetabolic influence has been proved. Hyperinsulinemia causes mitogenic and anti-apoptotic effects. Hyperglycemia due to oxidative stress determines chromosomal aberrations and changes in regulatory gene expression. Proinflammatory cytokines promote the formation of chronic inflammation and microenvironment conducive for the survival of malignant cells. Dysmetabolic changes, in turn, cause hormonal disorders that promote carcinogenesis in hormone-dependent organs. Hyperinsulinemia leads to hyperoestrogen-

emia, and hyperleptinemia disrupts the synthesis of gonadotropic hormones, contributing to hyperplastic endometrial processes. Excessive concentrations of interleukin-6 and hyperleptinemia stimulate local oestrogen synthesis in adipose tissue of the mammary gland, activating proliferative processes. Hypodiponectinemia promotes suppression of the immune response and indicates a potentially unfavourable course of cancer diseases. Understanding the mutually confounding pro-oncogenic effects of metabolic and hormonal disorders in obesity should emphasize the importance of body weight correction in patients with diabetes mellitus, as well as in individuals without carbohydrate metabolism disorders, from the standpoint of preventing not only cardiovascular diseases, but also cancer. The choice of antidiabetic drugs should take into account the need for correction of the body weight of patients, and ineffective conservative treatment of obesity is a pretext for the use of bariatric surgery methods according to medical indications.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; obesity; cancer risk