

УДК 616-006.6+616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.1.2021.226437>Вацеба Т.С.¹ , Соколова Л.К.² , Кошель Н.М.³ ¹ Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна² ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна³ ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Оцінка прогнозованого ризику онкологічних захворювань у хворих на цукровий діабет 2-го типу

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(1):86-91. doi: 10.22141/2224-0721.17.1.2021.226437

Резюме. Актуальність. Проведений епідеміологічний аналіз довів підвищений ризик онкологічних захворювань (ОЗ) молочної залози (МЗ), тіла матки та підшлункової залози (ПШЗ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Виявлені відмінності клінічних характеристик, особливостей перебігу та цукрознижуючої терапії хворих із вказаними ОЗ. **Метою роботи** було створення моделі математичного розрахунку та оцінки прогнозованого ризику ОЗ МЗ, тіла матки, ПШЗ та колоректального раку (КРР) у хворих на ЦД 2-го типу з огляду на значущість діабет-асоційованих чинників онкогенезу. **Матеріали та методи.** Дослідження включало аналіз медичних карт пацієнтів з ОЗ, діагностованими на тлі ЦД 2-го типу впродовж 2012–2016 років. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програми Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Відмінності між показниками визначали за t-критерієм Стьюдента та вважали вірогідними при $p < 0,05$. Для розрахунку коефіцієнта прогнозованого ризику ОЗ застосовували метод багатофакторного аналізу та рівняння логістичної регресії. **Результати.** Встановлено, що ОЗ МЗ та тіла матки найчастіше діагностували в осіб віком 60–70 років, з ожирінням, тривалістю ЦД > 5 років та рівнем HbA1c > 7,5 %, на комбінованій терапії препаратами без впливу на синтез інсуліну та зі стимуляторами синтезу інсуліну. Такі ж характеристики мали хворі з КРР, без гендерних відмінностей. ОЗ ПШЗ найчастіше діагностували у хворих віком 60–70 років, без ожиріння, із тривалістю ЦД < 5 років, з рівнем HbA1c > 7,5 %, на монотерапії інсуліном або похідними сульфонілсечовини, без гендерних відмінностей. Створена модель розрахунку коефіцієнта прогнозованого ризику раку МЗ та тіла матки характеризується високою прогностичною силою (точність 76,24 %), доброю прогностичною силою для раку ПШЗ (точність 75,0 %) та КРР (точність 72,2 %). **Висновки.** Корекція дисметаболических порушень є методом профілактики ОЗ у хворих на ЦД 2-го типу. Розрахунок коефіцієнта прогнозованого онкоризику сприятиме профілактиці злякисних новоутворень у хворих на ЦД 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; оцінка прогнозованого ризику онкологічних захворювань

Вступ

Згідно з результатами новітніх досліджень, хворі на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу мають підвищений ризик онкологічних захворювань (ОЗ) багатьох локалізацій, зокрема колоректального раку (КРР) [1], раку молочної залози (МЗ) [2], підшлункової залози (ПШЗ) [3, 4], тіла матки, печінки [5].

Однозначних даних щодо зростання онкоризику в пацієнтів із ЦД 1-го типу немає. Більшість досліджень не підтверджують вірогідного збільшення частоти раку в пацієнтів з ЦД 1-го типу [6, 7], хоча в дослідженні S.C. Larsson et al. у хворих на ЦД 1-го типу виявлений підвищений ризик раку шлунка, шийки матки й ендометрію [2].

 © 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), 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 author information is available at the end of the article.

Підвищений ризик ОЗ у хворих на ЦД 2-го типу закономірно відображається на показниках загальної онкологічної захворюваності за рахунок когорти пацієнтів з ЦД. Враховуючи тенденції прогресуючого зростання поширеності ЦД, обґрунтовано очікувати збільшення кількості пацієнтів з ОЗ. Виникає необхідність обізнаності пацієнтів щодо ролі діабет-асоційованих дисметаболических порушень в активації процесів онкогенезу.

За результатами проведеного епідеміологічного дослідження, в хворих на ЦД 2-го типу в Івано-Франківській області доведений підвищений ризик ОЗ МЗ ($P < 0,05$), тіла матки ($P < 0,05$) та ПШЗ ($P < 0,05$) [8]. Аналіз даних виявив найбільшу частоту ОЗ у віковій категорії хворих 60–70 років на тлі декомпенсованого ЦД середньої тяжкості тривалістю більше п'яти років [8].

Додатковий аналіз пацієнтів з ОЗ різних локалізацій, діагностованими на фоні ЦД 2-го типу, виявив відмінності клінічних характеристик, особливостей перебігу та терапії діабету у хворих з ОЗ ПШЗ порівняно з хворими з гормон-залежними формами раку та з КРР [8]. Підтверджена необхідність диференційованого підходу при аналізі значущості впливу різних факторів при вказаних локалізаціях ОЗ. Оцінка індивідуального прогнозованого онкоризику може бути одним із етапів первинної профілактики ОЗ у хворих на ЦД 2-го типу.

Метою даної роботи було створення моделі математичного розрахунку та оцінки прогнозованого ризику ОЗ МЗ, тіла матки, ПШЗ, колоректальної локалізації у хворих на ЦД 2-го типу з огляду на значущість діабет-асоційованих чинників онкогенезу.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося відповідно до керівних принципів Гельсінської декларації 1975 року та її переглянутої версії 1983 року. Дослідження проведено на основі аналізу медичних карт стаціонарних та амбулаторних пацієнтів з ОЗ МЗ, тіла матки, ПШЗ та колоректальної локалізації, діагностованими на фоні ЦД 2-го типу впродовж 2012–2016 років. Базами для проведення дослідження були: КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», медичні заклади Івано-Франківської області.

Аналіз даних проводили за допомогою програми Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Відмінності між показниками в групах порівняння визначали за t -критерієм Стьюдента і вважали вірогідними при $P < 0,05$.

Дослідження схвалене комісією з етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 3 від 17.02.2020 р.).

Для математичного розрахунку прогнозованого ризику ОЗ вказаних локалізацій застосували багатофакторний аналіз і рівняння логістичної регресії. Для представлення коефіцієнта прогнозованого ризику ОЗ (Y) використовували формулу логістичного перетворення $Y = 1/(1 + 2,71^{-Y})$, де 2,71 — коефіцієнт логістичного перетворення.

Результати

Проведений порівняльний аналіз клінічних характеристик і компенсації ЦД у хворих з ОЗ МЗ, тіла матки, ПШЗ, колоректальної локалізації (табл. 1).

За отриманими результатами виявлено, що порівняно з показниками хворих з ОЗ ПШЗ вірогідно вищий ІМТ та більшу тривалість ЦД до виявлення ЗН мали хворі з ОЗ МЗ ($P < 0,05$), тіла матки ($P < 0,05$) та колоректальної локалізації ($P < 0,05$). Пацієнти із злоякісними пухлинами тіла матки були молодшими за віком ($P < 0,05$). Відмінностей компенсації ЦД за рівнем HbA1c виявлено не було (табл. 1).

Проведений аналіз цукрознижуючої терапії (ЦЗТ) пацієнтів. Схеми ЦЗТ були поєднані в наступні групи (терапія 1–6): терапія 1 — цукрознижуючі препарати (ЦЗП) без впливу на синтез інсуліну (метформін, глітазони, гліфлозини); терапія 2 — стимулятори синтезу інсуліну (похідні сульфонілсечовини (СС), гліптини); терапія 3 — комбінація препаратів першої і другої груп; терапія 4 — інсулінотерапія (монотерапія або в поєднанні з похідними СС); терапія 5 — дієтотерапія; терапія 6 — комбінація інсуліну з препаратами, що не впливають на його синтез.

Вивчені особливості ЦЗТ хворих на ЦД 2-го типу залежно від локалізації ЗН (табл. 2).

Встановлено, що ОЗ МЗ та тіла матки найчастіше діагностували в жінок віком 60–70 років, з ожирінням, тривалістю ЦД > 5 років, з рівнем HbA1c $> 7,5$ % та при використанні комбінованої терапії (терапія 3), що включає поєднання ЦЗП без впливу на синтез інсуліну (метформін, глітазони, гліфлозини) із стимуляторами синтезу інсуліну (похідні СС, гліптини).

Отримані результати використані для створення моделі математичного розрахунку коефіцієнта прогнозованого ризику ОЗ (Y) МЗ та тіла матки у жінок з ЦД 2-го типу за рівнянням логістичної регресії.

Таблиця 1. Порівняльний аналіз клінічних характеристик та компенсації ЦД у хворих з онкологічними захворюваннями

Показник \ Локалізація ЗН	МЗ (n = 126)	ТМ (n = 65)	ПШЗ (n = 52)	КРР (n = 72)
Вік, років	62,50 ± 8,31	60,25 ± 7,84*	67,13 ± 7,82	65,94 ± 7,35
ІМТ, кг/м ²	32,03 ± 4,01*	30,94 ± 4,02*	27,08 ± 3,54	30,72 ± 4,02*
Тривалість ЦД	8,14 ± 5,92*	7,14 ± 3,93*	4,12 ± 3,97	9,83 ± 6,57*
HbA1c, %	8,18 ± 1,15	8,44 ± 1,15	8,11 ± 1,19	8,50 ± 1,40

Примітки: * — вірогідна відмінність показників порівняно з показниками хворих з ОЗ ПШЗ, визначена за t -критерієм Стьюдента ($P < 0,05$); ЗН — злоякісні новоутворення; МЗ — молочна залоза; ТМ — тіло матки; ПШЗ — підшлункова залоза; КРР — колоректальний рак; ІМТ — індекс маси тіла; HbA1c — глікований гемоглобін.

Розрахунок прогнозованого ризику злоякісних пухлин МЗ та тіла матки:

$$Y = 0,005 \times \text{вік} + 0,15 \times \text{HbA1c} + 0,33 \times \text{IMT} + 0,17 \times \text{тривалість ЦД} + 0,38 \times \text{терапія (1-6)} - 14,9.$$

Точність моделі становить 76,24 %. Належність до групи 0 — «немає ризику раку» — визначається моделлю з точністю 80,18 %, а до групи 1 — «ризик ОЗ високий» — з точністю 71,43 %, площа під кривою AUC = 0,853 (0,796–0,899), χ^2 -квадрат = 80,4, $P < 0,001$. Модель має високу прогностичну силу, AUC = 0,853, $P < 0,001$, порівняно з діагоналлю (AUC = 0,5), що доводить високу вірогідність оцінки ймовірності розвитку раку залежно від рівня незалежних показників, які увійшли в модель.

Найбільшу значущість при розрахунку коефіцієнта прогнозованого ризику ОЗ МЗ і тіла матки мали ІМТ ($P < 0,001$), тривалість ЦД ($P < 0,001$) і схема ЦЗТ ($P < 0,001$).

За отриманими даними, ОЗ ПШЗ найчастіше діагностували у хворих на ЦД 2-го типу віком 60–70 років, без ожиріння, з тривалістю захворювання < 5 років, з рівнем HbA1c $> 7,5$ %, на монотерапії інсуліном (терапія 4) або похідними СС (терапія 2), без гендерних відмінностей.

Розрахунок прогнозованого ризику злоякісних пухлин ПШЗ:

$$Y = 0,315 \times \text{стать} - 0,209 \times \text{IMT} - 0,035 \times \text{вік} + 0,313 \times \text{HbA1c} - 0,34 \times \text{тривалість ЦД} - 0,52 \times \text{терапія (1-6)} + 7,15.$$

Точність моделі становить 75,0 %. Належність до групи 0 — «немає ризику раку» — визначається моделлю з точністю 87,50 %, а до групи 1 — «ризик ОЗ високий» — з точністю 55,0 %, площа під кривою AUC = 0,797 (0,662–0,896), χ^2 -квадрат = 15,5, $P = 0,016$. Модель має добру прогностичну силу, AUC = 0,797, $P = 0,016$, порівняно з діагоналлю (AUC = 0,5), що доводить вірогідну оцінку ймовірності розвитку раку залежно від рівня незалежних показників, які увійшли в модель.

Найбільшу значущість при розрахунку коефіцієнта прогнозованого ризику ОЗ ПШЗ мали ІМТ ($P < 0,05$), тривалість ЦД ($P < 0,05$) і схема ЦЗТ ($P < 0,05$).

КРР найчастіше діагностували у хворих віком 60–70 років, з ожирінням, тривалістю ЦД > 5 років, з рівнем HbA1c $> 7,5$ %, при використанні комбінованої тера-

пії, що включає поєднання ЦЗП без впливу на синтез інсуліну (метформін, глітазони, гліфлозини) зі стимуляторами синтезу інсуліну (похідні СС, гліптини) (терапія 3), без гендерних відмінностей.

Розрахунок ризику КРР:

$$Y = 0,40 \times \text{IMT} + 0,02 \times \text{вік} + 0,31 \times \text{HbA1c} - 0,04 \times \text{тривалість ЦД} + 0,21 \times \text{терапія (1-6)} - 0,68 \times \text{стать} - 16,5.$$

Точність моделі становить 72,2 %. Належність до групи 0 — «немає ризику раку» — визначається моделлю з точністю 81,40 %, а до групи 1 — «ризик ОЗ високий» — з точністю 58,6 %, площа під кривою AUC = 0,834 (0,728–0,911), χ^2 -квадрат = 26,5, $P < 0,001$. Модель має добру прогностичну силу, AUC = 0,834, $P < 0,001$, порівняно з діагоналлю (AUC = 0,5), що доводить вірогідну оцінку ймовірності розвитку раку залежно від рівня незалежних показників, які увійшли в модель.

Найбільшу значущість при розрахунку коефіцієнта прогнозованого ризику КРР мав показник ІМТ ($P < 0,05$).

Оцінка прогнозованого ризику ОЗ у хворих на ЦД 2-го типу: $Y = 0,1-0,3$ — ризик низький; $0-3-0,6$ — ризик середній; $0,6-1,0$ — ризик високий.

Обговорення

Згідно з отриманими даними епідеміологічного дослідження, чинниками, що впливають на формування підвищеного ризику ОЗ у хворих на ЦД 2-го типу, незалежно від локалізації є вік понад 60 років та декомпенсація ЦД.

Поширеність ОЗ в осіб старшого віку можливо пов'язати з клітинним старінням (сенесценцією), що тісно пов'язане з поняттям апоптозу. Доведено, що наслідком впливу ендогенних або екзогенних факторів пошкодження ДНК є активація каскадів специфічних кіназ і генів, які в кінцевому результаті, впливаючи на клітинний цикл, або спричиняють його сповільнення (для усунення пошкодження), або, якщо репарація неможлива, призводять до апоптозу змінених клітин [9]. Тобто апоптоз клітин із пошкодженим ДНК зумовлює зупинку їх клітинного циклу та старіння. З цієї точки зору старіння є механізмом захисту від раку.

Проте встановлено, що у старшому віці апоптоз пошкоджених клітин може не відбуватися або є неефективним. Поясненням служить зміна експресії генів, відповідальних за контроль апоптозу (зокрема, генів-

Таблиця 2. Схеми цукрознижуючої терапії хворих на ЦД 2-го типу при вказаних локалізаціях онкологічних захворювань

Локалізація ЗН	Терапія 1		Терапія 2		Терапія 3		Терапія 4		Терапія 5		Терапія 6	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
МЗ (n = 126)	20	15,87	17	13,49	57	45,24	8	6,35	16	12,7	8	6,35
ТМ (n = 65)	14	21,54	12	18,46	25	38,46	2	3,08	8	12,3	4	6,15
ПШЗ (n = 52)	5	9,62	14	26,92	10	19,23	13	25,00	9	17,31	1	1,92
КРР (n = 72)	10	13,89	9	12,50	29	40,28	5	6,94	5	6,94	14	19,44

Примітки: % — відсоток від загальної кількості хворих на ЦД 2-го типу з онкологічними захворюваннями вказаних локалізацій; МЗ — молочна залоза; ТМ — тіло матки; ПШЗ — підшлункова залоза; КРР — коло-ректальний рак; ІМТ — індекс маси тіла; HbA1c — глікований гемоглобін.

онкосупресорів). Існує думка, що експресія була посиленою в репродуктивному (молодому) віці через необхідність регуляції виживаності та апоптозу клітин в умовах надмірного впливу чинників пошкодження ДНК [10].

Важливим фактором захисту від ОЗ є імунологічний контроль. Відомо про локальну запальну реакцію навколо сенесцентних клітин, що регулюється впливом імунокомпетентних клітин. Імуносенесценція зумовлює неефективний імунологічний контроль. Прозапальні цитокини в зоні локального запалення створюють мікрооточення, в якому змінені клітини (в умовах неефективного імунологічного нагляду) набувають здатності виживати в некомфортних умовах та уникати апоптозу.

Хронічна гіперглікемія — потужний фактор онкогенезу. Доведено, що гіперглікемія прискорює клітинний цикл за рахунок регулювання активності циклін-залежної кінази 2, фактора транскрипції E2F, цикліну А та цикліну Е, що сприяє проліферації [11].

Проліферативний ефект гіперглікемії обумовлений підвищеною експресією GLUT-1 і GLUT-3 на поверхні клітин у відповідь на збільшення концентрації глюкози [12]. Внутрішньоклітинне перенасичення глюкозою призводить до інтенсифікації гліколізу, циклу трикарбонових кислот, що зумовлює гіперпродукцію вільних радикалів, зокрема супероксид-аніону, який при взаємодії з іншими сполуками перетворюється на гідроксил-радикал, пероксид водню та пероксинітрит [13]. Накопичення пероксинітриту спричиняє розвиток оксидативно-нітративного стресу. Шляхом модифікації тирозинових залишків у структурі білків пероксинітрит зумовлює втрату їх біологічних функцій, змінюючи активність сигнальних молекул та ферментів [14]. При ЦД саме ОС може спричинити пошкодження ДНК і, як наслідок, хромосомні аберації у клітині [15]. Антиапоптичний ефект гіперглікемії зумовлений зниженням рівня глутатіону, антиоксидантного чинника, під впливом активації пентозофосфатного шляху метаболізму глюкози при ЦД [16].

Згідно з отриманими результатами, підтверджена роль ожиріння в розвитку ОЗ МЗ, тіла матки та колоRECTALного раку. Наукові дослідження доводять, що ожиріння вірогідно підвищує ризик постменопаузального раку МЗ, ендометрію та яєчників [17]. Пухлини даної локалізації є гормонозалежними. Механізмами онкогенезу, асоційованими з ожирінням, є гіперестрогенія, зумовлена інтенсивним перетворенням андрогенних попередників в естрадіол у жировій тканині, а також зниженням рівня глобуліну, що пов'язує статеві гормони, внаслідок гіперінсулінемії. Тривала гіперестрогенія та дефіцит прогестерону сприяють розвитку проліферативних процесів і раку МЗ та ендометрію [18].

Вплив ожиріння на розвиток КРР зумовлений поєднанням впливом цитокінового дисбалансу (прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин α (TNF- α), інтерлейкіну-6 (IL-6), IL-8, IL-18 та ін.) [19] та дисбіозом кишечника, недостатністю грамположитивних бактерій, що мають протизапальні властивості, регулюють метаболізм білків та ферментів, а також, пригнічуючи ядерний фактор епітеліоцитів товстого кишечника (NF- κ B), впливають на експресію генів — регуляторів імунної відповіді, апоптозу та клітинного циклу [20].

Переважає більшість випадків ОЗ МЗ, тіла матки та КРР були діагностовані у хворих на ЦД 2-го типу з тривалістю захворювання більше п'яти років. Такі ж висновки отримані при аналізі поширеності ОЗ у хворих на ЦД в Тірольському дослідженні 2014 року [2] та в дослідженні P. Ballotari та співавт. у Північній Італії 2017 року [21].

За результатами аналізу ЦЗТ, переважна більшість хворих з ОЗ МЗ, тіла матки та з КРР до діагностики в них ЗН отримували комбіновану терапію, що включала метформін та похідні СС. Вказана схема терапії і на сьогодні залишається однією з найбільш поширених у лікуванні хворих на ЦД 2-го типу. Доведені в численних дослідженнях онкопротекторні властивості метформіну [22] дозволяють припустити, що можливий негативний вплив зумовлений застосуванням похідних СС, зокрема для терапії хворих з ожирінням, з огляду на їх здатність збільшувати синтез інсуліну, сприяючи гіперінсулінемії, збільшенню ваги, формуючи замкнене коло інсулінорезистентності, цитокінового дисбалансу, некоригованої гіперглікемії та ОС як чинника пошкодження ДНК.

Відмінності клінічних характеристик, особливостей перебігу та терапії ЦД у хворих з ОЗ ПШЗ порівняно з хворими з гормон-залежними формами раку та з КРР визначили необхідність провести окремий математичний розрахунок прогнозованого ризику панкреатичного раку.

Відсутність ожиріння у хворих з ОЗ ПШЗ доводить ймовірне існування інших механізмів розвитку раку ПШЗ у хворих на ЦД 2-го типу. Аналіз літературних джерел підтвердив існування двох типів ЦД у хворих з панкреатичним раком, а саме ЦД 2-го типу з притаманним для нього ожирінням, інсулінорезистентністю і гіперінсулінемією та вторинного (панкреатогенного діабету типу 3с), асоційованого з панкреатичним раком [23–25], що визначає необхідність їх диференціювання при вперше діагностованому ЦД у старшому віці. Рання потреба в терапії інсуліном, малий стаж діабету до виявлення ОЗ можуть бути непрямими доказами діабету типу 3с.

Таким чином, результати проведеного дослідження підтверджують важливий вплив дисметаболических порушень на розвиток ОЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Підвищений ризик ОЗ, асоційований з ожирінням, має бути врахованим при виборі схеми ЦЗТ хворих на ЦД 2-го типу. Існує необхідність лабораторної ідентифікації типу діабету у хворих з вперше діагностованим ЦД віком понад 50 років, без ожиріння та гіперінсулінемії.

Висновки

Корекція дисметаболических порушень у хворих на ЦД 2-го типу є важливим фактором профілактики не лише серцево-судинних, а й онкологічних захворювань. Застосування запропонованого методу математичного розрахунку прогнозованого ризику онкологічних захворювань сприятиме профілактиці злоякісних новоутворень в хворих на ЦД 2-го типу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Фінансування. Робота включена в тематику двох комплексних 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) та «Наукове обґрунтування та удосконалення діагностики і лікування ендокринопатій на основі вивчення пріоритетних етіопатогенетичних факторів та коморбідних станів» (номер держреєстрації 0120U105103), без спеціального фінансування.

Подяка. Автори статті висловлюють щиру подяку адміністрації, працівникам відділень статистичної обробки інформації та архіву, а також лікарям профільних відділень КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», медичних закладів Івано-Франківської області за допомогу у зборі даних, необхідних для епідеміологічного дослідження.

References

- Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Nov 16;97(22):1679-87. doi:10.1093/jnci/dji375.
- Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007 Aug 15;121(4):856-62. doi:10.1002/ijc.22717.
- Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer.* 2005 Jun 6;92(11):2076-83. doi:10.1038/sj.bjc.6602619.
- Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer.* 2011 Sep;47(13):1928-37. doi:10.1016/j.ejca.2011.03.003.
- Oberaigner W, Ebenbichler C, Oberaigner K, Juchum M, Schönherr HR, Lechleitner M. Increased cancer incidence risk in type 2 diabetes mellitus: results from a cohort study in Tyrol/Austria. *BMC Public Health.* 2014 Oct 10;14:1058. doi:10.1186/1471-2458-14-1058.
- Carstensen B, Jørgensen ME, Friis S. The epidemiology of diabetes and cancer. *Curr Diab Rep.* 2014 Oct;14(10):535. doi:10.1007/s11892-014-0535-8.
- Gordon-Dseagu VL, Shelton N, Mindell JS. Epidemiological evidence of a relationship between type-1 diabetes mellitus and cancer: a review of the existing literature. *Int J Cancer.* 2013 Feb 1;132(3):501-8. doi:10.1002/ijc.27703.
- Vatseba TS, Sokolova LK, Kuzenko RT. Epidemiology of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus in the ivano-frankivsk region. *Probl Endocr Pathol.* 2020;1:14-22. doi:10.21856/j-PEP.2020.1.02. (in Ukrainian).
- Zinger A, Cho WC, Ben-Yehuda A. Cancer and Aging - the Inflammatory Connection. *Aging Dis.* 2017 Oct 1;8(5):611-627. doi:10.14336/AD.2016.1230.
- Masur K, Vetter C, Hinz A, et al. Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation. *Br J Cancer.* 2011 Jan 18;104(2):345-52. doi:10.1038/sj.bjc.6606050.
- Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J.* 2014 Oct;38(5):330-6. doi:10.4093/dmj.2014.38.5.330.
- Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007 Jan;87(1):315-424. doi:10.1152/physrev.00029.2006.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Drel VR. Main mechanisms of the initiation and development of diabetic complications: the role of nitrate stress. *Biol Stud.* 2010;4(2):141-158. doi:10.30970/sbi.0402.085. (in Ukrainian).
- Heuson JC, Legros N, Heimann R. Influence of insulin administration on growth of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in intact, oophorectomized, and hypophysectomized rats. *Cancer Res.* 1972 Feb;32(2):233-8.
- Kennedy L, Sandhu JK, Harper ME, Cuperlovic-Culf M. Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies. *Biomolecules.* 2020 Oct 9;10(10):1429. doi:10.3390/biom10101429.
- Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P, Nilsen TI. Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. *Cancer Causes Control.* 2009 Sep;20(7):1181-92. doi:10.1007/s10552-009-9319-x.
- Vatseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VM. The effect of obesity on the formation of cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus (literature review). *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2020;16(2):161-167. doi:10.22141/2224-0721.16.2.2020.201303. (in Ukrainian).
- Wu Y, Liu Y, Dong Y, Vadgama J. Diabetes-associated dysregulated cytokines and cancer. *Integr Cancer Sci Ther.* 2016 Feb;3(1):370-378. doi:10.15761/ICST.1000173.
- McNabney SM, Henagan TM. Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2017 Dec 12;9(12):1348. doi:10.3390/nu9121348.
- Ballotari P, Vicentini M, Manicardi V, et al. Diabetes and risk of cancer incidence: results from a population-based cohort study in northern Italy. *BMC Cancer.* 2017 Oct 25;17(1):703. doi:10.1186/s12885-017-3696-4.
- Batandier C, Guigas B, Demaille D, et al. The ROS production induced by a reverse-electron flux at respiratory-chain complex I is hampered by metformin. *J Bioenerg Biomembr.* 2006 Feb;38(1):33-42. doi:10.1007/s10863-006-9003-8.
- Kalender A, Selvaraj A, Kim SY, et al. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. *Cell Metab.* 2010 May 5;11(5):390-401. doi:10.1016/j.cmet.2010.03.014.
- Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2012 Sep 5;19(5):F9-F26. doi:10.1530/ERC-12-0105.
- Andersen DK, Korc M, Petersen GM, et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes.* 2017 May;66(5):1103-1110. doi:10.2337/db16-1477.

Отримано/Received 22.12.2020

Рецензовано/Revised 26.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2021 ■

Information about authors

Vatseba T.S., PhD, Associate Professor at the Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: tamara.vatseba@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7849-2242>

Sokolova L.K., MD, PhD, DSc, Head of the Diabetology Department, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: liubov_sokolova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>

Koshel N.M., PhD, leading researcher of the laboratory of mathematical modeling of aging processes at SI "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: nkoshel11@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1429-2326>

T.S. Vatseba¹, L.K. Sokolova², N.M. Kosheļ³

¹ Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

² V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Assessment of the prognostic cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. The epidemiological analysis has shown an increased risk of cancer of the mammalian gland (MG), uterine body, and pancreas in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The different clinical characteristics and features of the course of DM, and schemes of treatment of patients with these types of oncological diseases (OD) were identified. The purpose of the study was to create a model of mathematical calculation and assessment of the predicted risk of cancer of MG, uterine body, pancreatic and colorectal cancer (CRC) in patients with T2DM, given the importance of diabetes-associated factors of oncogenesis. **Materials and methods.** The study included an analysis of medical records of patients with T2DM with first diagnosed OD during 2012–2016. The statistical analysis of the results was performed in the program Statistica 12.0 (StatSoft Inc., USA). The differences between indicators were determined by Student's t-test, considered significant at $p < 0.05$. The method of multi-factor analysis and the logistic regression equation was used to calculate the coefficient of prognostic risk of the OD. **Results.** It was found that cancer of MG and the uterine body was most of-

ten diagnosed in people at the age of 60–70 years, with obesity, duration of DM more than 5 years, with HbA1c level $> 7.5\%$, on combination therapy with drugs without influence on the insulin synthesis with stimulators of insulin production. Patients with CRC had the same characteristics, without gender differences. Pancreatic cancer was most often diagnosed in patients aged 60–70 years, without obesity, with a duration of DM up to 5 years, with HbA1c $> 7.5\%$, on monotherapy with insulin or sulfonylureas, without gender differences. The created model for calculating the coefficient of the prognostic risk of MG and uterine body cancer is characterized by high prognostic power (accuracy 76.24 %), good prognostic power for cancer of the pancreas (accuracy 75.0 %), and CRC (accuracy 72.2 %). **Conclusions.** Correction of dysmetabolic disorders is a method of prevention of OD in patients with T2DM. The calculation of the predicted cancer risk will contribute to the prevention of malignant neoplasms in patients with T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; assessment of the predicted risk of cancer

Вацеба Т.С.¹, Соколова Л.К.², Кошель Н.М.³

¹ Івано-Франківський національний медичинський університет, г. Івано-Франківськ, Україна

² ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ, Україна

³ ГУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарева НАМН України», г. Київ, Україна

Оценка прогнозируемого риска онкологических заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа

Резюме. Актуальность. Проведенный эпидемиологический анализ показал повышенный риск онкологических заболеваний (ОЗ) молочной железы (МЖ), тела матки и поджелудочной железы (ПЖЖ) у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Обнаружены отличительные клинические характеристики, особенности течения и сахароснижающей терапии больных с указанными ОЗ. **Целью работы** было создание модели математического расчета и оценки прогнозируемого риска ОЗ МЖ, тела матки, ПЖЖ и колоректального рака (КРР) у больных СД 2-го типа, учитывая значимость диабет-ассоциированных факторов онкогенеза. **Материалы и методы.** Исследование включало анализ медицинских карт больных СД с впервые диагностированными ОЗ в течение 2012–2016 годов. Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Различия между показателями определяли по t-критерию Стьюдента и считали достоверными при $p < 0,05$. Для расчета коэффициента прогнозируемого риска ОЗ использовали метод многофакторного анализа и уравнение логистической регрессии. **Результаты.** ОЗ МЖ и тела матки наиболее часто

диагностировали у лиц 60–70-летнего возраста, с ожирением, длительностью СД более 5 лет, с уровнем HbA1c $> 7,5\%$, на комбинированной терапии препаратами без влияния на синтез инсулина и со стимуляторами синтеза инсулина. Такие же характеристики имели больные с КРР, без гендерных различий. ОЗ ПЖЖ наиболее часто диагностировали у больных 60–70-летнего возраста, без ожирения, с длительностью СД менее 5 лет, с уровнем HbA1c $> 7,5\%$, на монотерапии инсулином или производными сульфонилмочевины, без гендерных различий. Созданная модель расчета коэффициента прогнозируемого риска рака МЖ и тела матки характеризуется высокой прогностической силой (точность 76,24 %), хорошей прогностической силой для рака ПЖЖ (точность 75,0 %) и КРР (точность 72,2 %). **Выводы.** Коррекция дисметаболических нарушений является методом профилактики ОЗ у больных СД 2-го типа. Расчет коэффициента прогнозируемого риска ОЗ будет способствовать профилактике злокачественных новообразований у больных СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; оценка прогнозируемого риска онкологических заболеваний