

Захарен диабет и риск от карцином

Д-р Виолета Костагинова, доц. Ивона Даскалова

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, ВМА, София

Взаимовръзката на захарния диабет тип 2 и злокачествените заболявания е обект на засилен интерес и продължаващ дебат в научните среди в последните години. Проведени са редица изследвания с разнопосочни резултати, обсъждат се различни патогенетични механизми, стоящи в основата на явлението, както и различни фактори, които в резултат на експериментални и популационни изследвания се смятат за повлияващи на процеса. На този, все още начален етап от проучване, се обсъждат различни причини за повишаване на риска от карцином при популацията с диабет. Изясняването на основните фактори, стоящи в основата на тази връзка, би могло да доведе до модифициране на този риск чрез сериозни и целенасочени мерки. На този етап от развитието на научната мисъл по въпроса се очертават няколко основни причини, които биха могли да бъдат търсените основни фактори, а именно: хиперинсулинемия (ендогенна и/или екзогенна), лош гликемичен контрол, наднормено тегло, възпаление (включително субклинично), дислипидемия, възраст, лечение. Всички тези рискови фактори са определени в резултат на сериозни експериментални и епидемиологични проучвания. Хиперинсулинемията изглежда е един от основните фактори, водещи до малигнена трансформация на клетките, което е свързано с редица промени на рецепторно и пост-рецепторно ниво на инсулиновите рецептори IR, формиране на хибридни рецептори с IGF-1 (HR). Изменения в оста IGF-1, както и с доказаните промени на свързващите протеини BP IGF-1, което, от своя страна, довежда до по-високи нива на свободните им фракции. Хиперинсулинемията принципно променя нормалната хормонална среда на организма с промени на половите хормони, растежния хормон, както и на адипоцитокините – адипонектин, лептин. TNF- α , променено ДНК възстановяване. Тези промени обуславят повишена пластичност на клетките, изложени на хиперинсулинемия, със склонност към геномни мутации в тях, повишен растежен потенциал и устойчивост към апоптоза. Това са всъщност и основните етапи на канцерогенезата – начална геномна мутация, която се стимулира от протонкогените и при потиснати и/или загубени антионкогени се поддържа патологична, обикновено моноклонална, клетъчна експанзия.

Хипергликемията е другият, често посочван рисков фактор, благоприятстващ процеса на канцерогенеза, и може би за някои от формите на заболяването е валидно това твърдение. В действителност трансформираните клетки имат висок глюкозен режим, който осигурява по-високите им енергийни нужди в сравнение с нормалните, което за първи път е установено от Otto Warturg¹. Освен това голяма част от малигнизиралите клетки имат високо ниво на глюкозно поемане, което може да осигури напълно собствения глюкозен режим и в състояния на по-ниска кръвна захар². Тези становища са в унисон и с клиничния опит, доказващ агресивното поведение на раковите клетки у нормогликемични пациенти. Експериментални опити, изучаващи връзката доза-отговор между глюкозната концентрация и туморния растеж, показват, че повишената глюкозна концентрация стимулира клетъчната пролиферация, но с плато на нива около 5 mmol/l³.

Това подсказва, че хипергликемията не стимулира растежа, както и нормализацията на глюкозното ниво не се очаква да го потисне. Тези данни са в съгласие с хипотезата, според която промените в енергийното осигуряване протектират туморния растеж, но по-скоро по пътя на промени в хормоналната среда, отколкото чрез директно въздействие на енергийния баланс на туморните клетки⁴. Експериментални данни⁵ и наблюденията на диабет тип 1 показват, че хормоналната среда, характеризираща се с хипергликемия и хипоинсулинемия, води до намалена туморна пролиферация, което подсказва, че има форми на рак, за които стимулиращият ефект на инсулина за пролиферацията е по-важен от вариацията на глюкозното ниво.

В търсене на отговори на някои от многото поставяни от практиката въпроси се проведе и ретроспективно изследване с цел да се покаже дали е повишен рискът от някои форми на рак при болните със захарен диабет. Резултатите недвусмислено сочат, че за едни групи диабетът добавя проценти към риска от рак, за други има неутрално отношение, докато при трети се открива понижение на риска, детерминиран от генетични и други фактори. За да установим дали в изследваната група болни с диабет тип 2 има повлияване на болестността от кар-

Общо	Относителен дял на пациентите с карцином по локализация		Chi-square	df	p
	Обща популация (%)	Диабетна популация (%)			
Колоректален	10.7	15.2	1.76	1	0.1848
Черен дроб	0.4	0.9	0.002	1	0.963
Панкреас	0.9	2.35	1.17	1	0.2865
Бял дроб	4.1	1.0	1.86	1	0.1724
Гърда	17.6	25.7	4.25	1	0.0392
Женски гениталии	15.3	24.78	6.63	1	0.0101
Простата	3.9	3.12	0.027	1	0.8699
Отделителна система	6.1	6.7	0.003	1	0.9561
Щитовидна жлеза	1.6	2.28	0.029	1	0.8645
Кръв	4.0	5.87	0.54	1	0.4627

Табл. 1. Относителен дял на пациентите с карцином по локализация

цином, сравняваме дяловото разпределение на доказаните форми на рак в изследваната популация на диабет тип 2 с резултатите за съответните форми, публикувани в националния раков регистър, за общата популация на България. На таблица 1 и 2 са представени резултатите от изследването, отнасящи се до различията в честотата на злокачествените заболявания в двете групи. Тези данни са обработени с методите на дескриптивната статистика и проверени със статистическите методи за проверка на хипотезите (Тест на Колмогоров-Смирнов, параметричен тест (t-тест), корелационен коефициент на Пирсън).

От представените резултати е видно, че значимо по-висока с $p < 0.05$ е честотата на регистрираните сред диабетната популация карциноми на панкреаса, черния дроб, женските гениталии, гърдата. По-ниска, но отново повишена, е честотата на рака на дебелото черво, кръвта и щитовидната жлеза в групата със захарен диабет тип 2. Както е видно, с най-голямо повишение е честотата на рак на органите, пряко ангажирани с диабета като заболяване. Все още ненапълно ясен остава биоло-

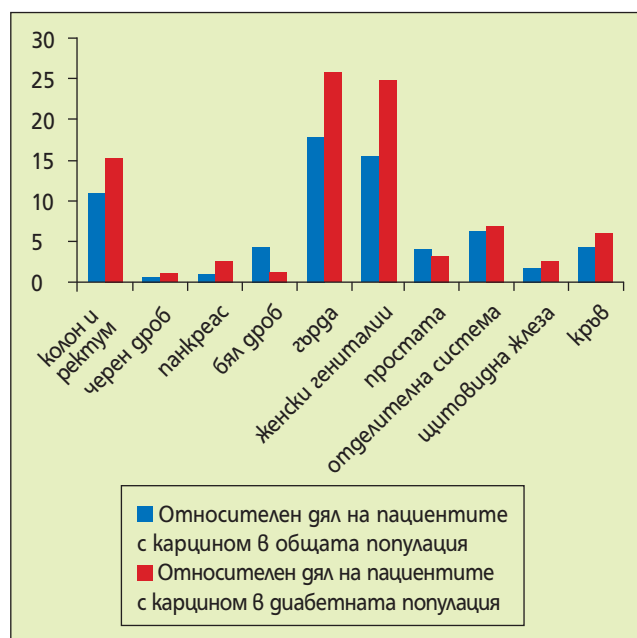


Табл. 2. Относителен дял на пациентите с карцином в общата популация и с карцином в диабетната популация

Локализация	RR	95% CI	
Панкреас	2.51	1.9	3.2
Черен дроб	2.22	1.04	4.70
Колон и ректум	1.42	0.9	2.23
Отделителна система	1.1	0.53	2.23
Млечна жлеза	1.46	1.01	2.02
Женски полови органи	1.62	1.21	2.16
Простата	0.8	0.71	1.92
Кръв	1.43	1.18	1.74
Щитовидна жлеза	1.36	1.23	1.5
Бял дроб	0.23	0.03	1.62

Табл. 3. Относителен риск от карцином при пациенти с диабет

гичният механизъм, стоящ в основата на връзката на диабета и панкреасните карциноми. Хиперинсулинемията се смята за най-логичния фактор, тъй като екзокринните панкреасни клетки, от които произлизат повечето тумори, са изложени на високи инсулинови концентрации поради общата кръвоносна система на жлезата⁶. Високото инсулиново ниво може би действа като растежен, тумор-промотиращ фактор.

На таблица 3 е представен относителният риск от карцином, който диабетът добавя към този на общата популация.

От представените резултати е видно, че с повишена честота сред диабетната популация са неоплазиите преди всичко на панкреас с относителен риск RR 2.51 (RR 95% CI 1.9–3.2), черен дроб RR 2.22 (RR 95% CI 1.04–4.7), женски полови органи RR 1.62 (RR 95% CI 1.21–2.16). При тези форми се наблюдава значимо нарастване на заболяемостта с повече от 1.5 пъти. Статистически значимо, но по-малко от 1.5 пъти, е нарастването на относителния риск за карцином на кръвта RR 1.43 (RR 95% CI 1.18–1.74), колоректален RR 1.42 (RR 95% CI 1.9–3.2) и щитовидната жлеза RR 1.36 (RR 95% CI 1.23–1.5). Относително неутрално е отношението на нарушенията, резултат от диабет тип 2, към трансформацията на клетките на отделителната система с относителен риск RR 1.10 (RR 95% CI 0.53–2.23).

По-ниска в сравнение с общата популация е честотата на рака на бял дроб и простатна жлеза. Докато за простатата относителният риск е RR 0.8 (RR 95% CI 0.71–1.92), всъщност незначимо намален относителен риск, то може да се отбележи, че в резултат на получените резултати захарният диабет тип 2 понижава риска от рак на белия дроб с RR 0.23 (RR 95% CI 0.03–1.62).

Все още точните механизми, стоящи в основата на връзката чернодробен карцином–диабет тип 2, остават неясни. Това би могло да бъде възпалителен процес на черния дроб, с увреда на чернодробните клетки и последваща регенерация, които повишават честотата на хепатоцелуларен карцином при пациенти с диабет. Други, свързани с диабета състояния, също биха могли да допринесат за повишаване на честотата на чернодробния рак при диабетици. На този етап не би могло да се каже дали диабетът е директен рисков фактор за рак на черния дроб или и свързаните с него хепатални болести са също замесени. Доказан факт е, че неалкохолната чернодробна стеатоза се открива при 80% от диабетната популация, както и честотата на инфекцията с хепатит А и В е значимо по-висока сред диабетици. В действителност чернодробната стеатоза и цироза са два добре познати рискови фактора за хепатоцелуларен рак със значително по-висока честота при диабет. Доказан факт е, че неалкохолната чернодробна стеатоза се открива при 80% от диабетната популация, както и честотата на инфекцията с хепатит А и В е значимо по-висока сред диабетици.

По-ниска, но повишена в сравнение с общата популация е честотата на карцинома на женските гениталии, млечната жлеза, дебелото черво, кръвта и щитовидната жлеза. При тези форми на карцином се отбелязва умерено повишена честота в диабетната популация, сравнена с общата. По отношение на женските полови органи и млечната жлеза, изглежда биологично най-логично приемлива хипотезата за продължителна хиперинсулинемия и последващите от нея промени в половите хормони. В резултат на високите инсулинови нива се променят нивата на белтъците, свързващи половите хормони, съответно се повишава естрогенната бионаличност, овариалната андрогенна продукция, понижава се овариалният

прогестерон и се повишава ароматазната активност. Хиперинсулинемията води до променена хормонална среда: инсулинът има способността да повиши нивото на фарнезилиране на p21Ras, в резултат на което се повишават и свободните фракции на IGF-1 и инсулиновите рецептори. Стимулацията на PI3K или MAPK по пътя на IGF-1 рецепторите може да повиши фосфорилирането на TAF-1 (функция 1 за активиране на транскрипцията) на естрогенните рецептори, което промотира естроген-независимия клетъчен растеж и делението на клетките в естроген-сензитивните тъкани.

По отношение на органите на отделителната система и простатата, при мъжете се регистрираха близки до тези в общата популация честоти. За отделителната система честотата е малко над средната за общата група RR 1.1., докато за простатата при мъжете е малко под стойността на общата популация RR – 0.8.

Като причина за повишаване на неоплазиите на отделителната система може да се изтъкнат фактори като хипергликемия, последваща глюкозурия и повишена честота на уроинфекции. Един от важните пътища, посредством които активираните клетки на имунната система проявяват протективния си ефект срещу патогенни организми, е чрез продукцията на ROS (реактивни кислородни субстрати), като ROS могат да нарушат инсулиновото действие, активирайки JNK (c-Jun N-terminal kinase). Активираната JNK повишава сериновата фосфорилация на IRS-1 и понижава тяхната тирозинова фосфорилация, като инхибира сериновата фосфорилация на Akt, всеки от които понижава инсулиновото действие (инсулинова резистентност). ROS може също така да причини оксидативно увреждане на ДНК, основен фактор при соматичните мутации, което води до туморогенеза.

При карцином на белия дроб данните показват значимо по-ниска честота RR – 0.23 в групата на хора с диабет тип 2, сравнени с честотата на общата популация.

И така, при изследването на 3071 болни с диабет тип 2 се откриха 106 случая с карцином, като с повишена честота в сравнение с тази на общата популация е карциномът на панкреаса, черния дроб, женските полови органи, млечната жлеза, дебелото черво.

Литература

1. Gerstein, H. C. Does insulin therapy promote, reduce, or have a neutral effect on cancers? – *JAMA*, 2010, № 303, 446–447.
2. Pollak, M. Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia. – *Nat Rev Cancer*, 2008, № 8, 915–928.
3. Tannock, I. F., I. Kopelyan 1986. Influence of glucose concentration on growth and formation of necrosis in spheroids derived from a human bladder cancer cell line. – *Cancer Res*, 1986, № 46, 3105–3110.
4. Pollak, M. 2008. Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia. – *Nat Rev Cancer*, 2008, № 8, 915–928.
5. Heuson, J. C., N. Legros. Influence of insulin deprivation on growth of the 7. 12 dimethylbenz(a) anthracene-induced mammary carcinoma in rats subjected to alloxan diabetes and food restriction. – *Cancer Res*, 1972, № 32, 226–232.
6. Williams, J. A. & I. D. Goldfine. The insulin-pancreatic acinar axis. – *Diabetes*, 1985, № 34, 980–986.