

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© КРЮЧКОВА Н.В., БАРДЫМОВА Т.П., ДВОРНИЧЕНКО В.В., ПАНФЕРОВА Е.В. – 2012
УДК: 616.379-008.64:618.9-006.6

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наталья Викторовна Крючкова^{1,3}, Татьяна Прокопьевна Бардымова^{1,2},
Виктория Владимировна Дворниченко^{1,3}, Елена Владимировна Панферова^{1,3}

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. Т.П. Бардымова, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН, директор – чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Колесникова, лаборатория эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. Т.П. Бардымова; ³Областной онкологический диспансер, Иркутск, гл. врач – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. Сахарный диабет и рак молочной железы представляют серьезную медико-социальную проблему. Особую значимость приобрели вопросы сахарного диабета у больных раком молочной железы. Представлена роль генетической предрасположенности, значения средовых и социальных факторов, рассмотрены основные патогенетические механизмы формирования диабета и рака молочной железы.

Ключевые слова: сахарный диабет, рак молочной железы, ожирение, патогенетические механизмы развития.

DIABETES AND BREAST CANCER

N.V. Kruchkova^{1,3}, T.P. Bardimova^{1,2}, V.V. Dvornichenko^{1,3}, E.V. Panferova^{1,3}

(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ²Scientific Center of Health Problems, Family and Human Reproduction, RAMS, Irkutsk; ³Oncological Regional Hospital, Irkutsk)

Summary. Diabetes and breast cancer are the serious medical and social problem. The problems of diabetes in patients with breast cancer acquired special significance. The role of genetic predisposition, significance of environmental and social factors has been shown. The main pathogenetic mechanisms of diabetes and breast cancer formation have been described.

Key words: diabetes, breast cancer, obesity, development mechanisms.

Сахарный диабет (СД) является приоритетом первого порядка национальных систем здравоохранения во многих странах мира. В настоящее время на всей планете только по обращаемости насчитывается более 250 млн. пациентов с СД, причем около 50% приходится на наиболее активный, трудоспособный возраст 40-59 лет. Учитывая темпы роста и распространенности этого заболевания, эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) прогнозируют, что количество пациентов СД к 2025 г. увеличится в 1,5 раза и достигнет 380 млн. человек, в основном за счет пациентов СД 2 типа [7,13]. В России по обращаемости зарегистрировано уже более 3 000 000 млн. пациентов СД, к 2025 году, ожидается увеличение численности до 12 млн. Социальная значимость СД определяется не только широкой распространенностью, но и высокой инвалидизацией и смертностью пациентов [8,12].

Наряду с СД одной из наиболее серьезной и актуальной медико-социальной проблемой здравоохранения и современной онкологии остается рак молочной железы (РМЖ), так как поражает трудоспособное население. Занимает одно из ведущих мест по утрате трудоспособности и причинам смертности от злокачественных новообразований у женщин [9]. В структуре онкологической заболеваемости женщин РМЖ стоит на первом месте и на втором месте по смертности женщин от рака. Ежегодно в мире регистрируется более 1,2 млн. новых случаев РМЖ, и погибают от него около 410,7 тыс. женщин. Между отдельными странами различия в показателях заболеваемости РМЖ значительно колеблются от 16-20% до 80-91%. Наша страна лидирует в этой печальной гонке наравне с развитыми странами. Ежегодно о диагнозе РМЖ слышат около 50 тысяч российских женщин, и каждый год их число увеличивается на 2-3% [1,2,5].

Лица, страдающие СД, в большей степени, чем популяция в целом, предрасположены к развитию злокачественных новообразований и в первую очередь РМЖ [10,20]. В этой связи следует отметить значение типа ди-

абета, так при СД 1 типа частота злокачественных новообразований, в том числе и РМЖ, возрастает [10,17,19].

В этой связи продолжается изучение механизмов развития СД, сформировалась концепция развития, основанная на наличии двух фундаментальных патофизиологических дефектов: инсулинорезистентности (ИР) и дисфункции β -клеток поджелудочной железы, причем эти нарушения могут опережать манифестацию заболевания на несколько лет. ИР мышечной ткани является наиболее ранним дефектом, который проявляется снижением транспорта глюкозы и гликогенеза в миоцитах. Снижение биологических эффектов инсулина на уровне печени характеризуется отсутствием его ингибирующего влияния на процессы глюконеогенеза, снижением синтеза гликогена, активацией процессов гликогенолиза, приводящих к повышению продукции глюкозы печенью. Другим звеном в развитии гипергликемии, является резистентность жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина. Адипоциты с высокой плотностью $\beta 1$ - $\beta 2$ адренорецепторов, обладают большой чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов свободных жирных кислот (СЖК) в печени. СЖК в печени тормозят процессы деградации инсулина, снижают его супрессивное действие на глюконеогенез, стимулируют избыточный синтез триглицеридов, ЛПОНП и аполипротеида В, снижают уровень ЛПВП, в мышечной ткани нарушают инсулинзависимое поглощение и утилизацию глюкозы, оказывая прямое токсическое воздействие на β -клетки поджелудочной железы, повышая степень β -клеточной дисфункции [3,13].

Основной причиной роста раковых клеток при СД является гиперинсулинемия, гипергликемия, висцеральное ожирение, ИР, нарушение толерантности к глюкозе за счет активации системы инсулиноподобных факторов роста (ИФР) [3,11,17].

Для большинства клеток инсулин является одним из факторов роста, при СД в сочетании с ожирением и ИР, в условиях компенсаторной гиперинсулинемии проис-

ходит вторичное увеличение выработки ИФР-1, снижение апоптоза раковых клеток, ускорение ангиогенеза и снижение барьерной функции ткани [3,4,10].

ИФР-1 и инсулин отличаются высокой гомологичностью друг к другу. В ходе эмбриогенеза они постепенно приобретают разные аминокислотные остатки. Подобно рецептору инсулина, рецептор ИФР-1 обладает тирозинкиназной активностью и состоит из двух внеклеточных альфа-доменов и двух внутриклеточных β -доменов. При стимуляции рецептора далее инициируется целый каскад реакций фосфорилирования белков, участвующих в активации транскрипции генов. К подобным белкам относятся протеинкиназы B, которые включают в себе три внутриклеточных белка, кодируемых генами Akt 1, 2. Протеинкиназа Akt1 ингибирует процессы апоптоза, принимает участие в регуляции клеточного цикла, индуцирует синтез белка и развитие мышечной гипертрофии с ангиогенезом. Повышенный уровень экспрессии Akt1 ассоциирован с ростом опухолей и первоначально был охарактеризован как онкоген. Продукт гена Akt2 является сигнальной молекулой в метаболизме глюкозы. Регуляция активности Akt осуществляется путем связывания фосфолипидов в мембране клетки. ИФР-1, как и инсулин, инициирует клеточное развитие, но при значительно меньших концентрациях, что указывает на более высокую активность ИФР относительно их действию на рост и развития клеток. При определенных условиях инсулиновые рецепторы могут передавать сигналы к усилению митоза клеток, и тем самым стимулировать ИФР-1 рецепторы к передаче метаболических сигналов. При злокачественном перерождении клетка приобретает новые свойства и типы рецепторов (инсулиновый рецептор A), характерные для ранних стадий эмбриогенеза, который совместим как с молекулой инсулина, так и с ИФР-1. Поэтому при разнообразии рецепторов к инсулину и ИФР раковая клетка становится резистентной к апоптозу [3,14,18].

При избытке ИФР-1 в циркуляции предрасполагает к возникновению пременопаузального варианта РМЖ, в то время как гиперинсулинемия и ИР повышают риск развития и пременопаузальных и постменопаузальных форм РМЖ [14].

Сдвиг в продукции ростковых факторов и цитокинов (ИФР, фактор некроза опухоли – ФНО), ИР, нарушения в продукции стероидов, являются компонентами предрасположенности к опухолевому росту, включающие в себя активацию внутриклеточных сигнальных систем, переход к аутокринной регуляции пролиферации, ослабления дифференцировки и апоптозу, наклонность к инвазии, гипоксии и ангиогенезу. Усиленная гиперпролиферация в тканях-мишенях является важным процессом гормонального канцерогенеза – промоторного и генотоксического. Лептин, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ФНО являются стимуляторами ароматазы, способны благодаря усиленной выработке эстрогенов поддерживать рост эстрогензависимых опухолевых клеток. Наличие рецепторов гормоноподобных пептидов жировой ткани на мембранах опухолевых клетках облегчает не только аутокринный и паракринный, но и дистантный способ их воздействия на процесс опухолевой инвазии. Как факторы пептидной природы, так и стероиды принимают участие в контактах между маммарным жиром и эпителием молочных желез, который способствует как росту и морфогенезу нормальной молочной железы, так и усилению пролиферации, угнетению апоптоза и активации протоонкогенов, что способствует злокачественной трансформации маммарного эпителия. Гормоны (лептин, адипонектин, резистин, ароматаза) и прогенотоксический повреждают ДНК маммарной жировой ткани у пациентов РМЖ. Превалирования прогенотоксических свойств жировой ткани над гормональными наблюдается у пациенток как в постменопаузе, так и с сохраненным менструальным циклом. Прогенотоксический сдвиг в маммарной жировой ткани ассоциирован с наклонностью к гипергликемии и

гиперинсулинемии [4,6,14].

В условиях гиперинсулинемии в период менопаузы, у женщин с ожирением, при увеличении фракции эстрогена и эстрадиола за счет ускорения процесса их ароматизации в периферических тканях и снижении концентрации стероид-связывающего глобулина, может наблюдаться рост злокачественных клеток молочной железы за счет усиления клеточной пролиферации на фоне нерегулярного менструального цикла. Существенное влияние оказывает параллельное усиление стероидогенеза из-за увеличения свободной фракции эстрадиола и тестостерона в условиях гиперинсулинемии, что в комбинации с системой ИФР формирует дополнительный толчок для ускорения клеточной пролиферации [3,14]. Поэтому сочетания СД и ожирения среди многих факторов способствуют развитию РМЖ.

У пациентов с РМЖ наиболее часто встречается нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), чем явный диабет, и тем самым более опасно как фактор онкологического риска. Глюкоза, подобно некоторым факторам жировой ткани, может индуцировать как гормональные, так и генотоксические эффекты, чем может определяться и выбор корректирующих воздействий. Изучение вирусных онкогенов показало, что более 50% из них кодируют тирозинные протеинкиназы, которые фосфорилируют ферменты гликолиза и ускоряют использование глюкозы в трансформированных клетках. При увеличении гликемии процесс пролиферации клеток усиливается, таким образом, высокие цифры гликемии и НТГ увеличивают риск развития раковых образований, в том числе и у пациентов без СД [11,15,18].

Одной из форм НТГ является гестационный диабет, имеющий значение как один из факторов повышенного онкологического риска. Количественные закономерности между потенциальной опасностью возникновения злокачественных новообразований и вариантом нарушения углеводного обмена можно представить формулой « $\text{НТГ} > \text{СД } 2 > \text{гестационный диабет} > \text{СД } 1$ ». Соотношение между числом случаев обнаруженного ранее и впервые выявленного СД у пациентов с онкопатологией равняется примерно 4 - 5:1, это связано не только со стрессом при поступлении в онкологический стационар, но и с гиподиагностикой СД 2 [5,15].

Существует связь между риском возникновения злокачественных новообразований и вариациями генов, ассоциированных с продукцией инсулина, чувствительностью к нему и переходом от НТГ к явному СД (гены PPAR γ , субстратов рецепторов инсулина (IRS), рецепторов лептина, ФНО, ИЛ-6 и т.д.). Аллельный полиморфизм присущ и ряду генов, контролирующих процесс образования активных форм кислорода (АФК) и окислительного стресса. Это имеет несомненную важность применительно к двойственной функции глюкозы, характеризующейся способностью вызывать как эндокринный (секреция инсулина), так и прогенотоксический (генерация АФК) эффект, ассоциированный с повреждением митохондриального аппарата и являющейся разновидностью глюкозотоксичности [16]. Глюкозотоксичность не только компонент в цепи скрытых и явных расстройств углеводного обмена, но и модификатор состояния ткани-мишени, подвергающейся истинному канцерогенному воздействию. Несмотря на вовлечение значительного числа потенцирующих стимулов, заболевание СД не всегда повышает риск развития рака, лишь придает дополнительную значимость важности оценки связи между диабетом и клиническими проявлениями онкологических заболеваний [2,14,15].

Наряду с наличием ожирения, СД, гиперинсулинемии, гипергликемии, ИФР-1, среди факторов риска РМЖ играет важную роль наследственный фактор, предшествовавшие доброкачественные процессы в железе (фиброаденома, узловая мастопатия). Росту числа случаев РМЖ способствует наличие в анамнезе раннее наступление менархе, поздняя менопауза и поздние

первые роды. Сочетание ранней первой менструации и поздней менопаузы отражает более продолжительный репродуктивный период, тем самым более длительную гормональную стимуляцию молочной железы. Поздние первые роды расцениваются как отсроченное завершение полноценного функционального созревания органа. Дифференцировка клеточных элементов молочной железы, начинаясь с юности, достигает своего пика после первых родов и лактации с последующим регрессом в период менопаузы. Предполагают, что в перинатальном и особенно внутриутробном периоде жизни «отбираются» своеобразные стволовые клетки, наименее резистентные к неблагоприятным гормональным воздействиям и способные в дальнейшем, подвергаясь гормональной стимуляции уже во взрослой жизни, приобретать черты истинных опухолевых клеток. При этом маркерами пре- и перинатальной предрасположенности к развитию РМЖ являются рождение ребенка с крупной массой, желтуха новорожденных, отсутствие токсикозов беременности, а их истинными эквивалентами, имеющими значение в патогенезе заболевания – избыточная внутриутробная продукция эстрогенов и ИФР-1. Влияние этих гормонов и гормоноподобных факторов может носить более быстрый или, наоборот, отсроченный характер, создавая условия для возникновения различных патогенетических вариантов РМЖ и подтверждая значение возрастного (временного) фак-

тора при этом заболевании. Прирост в заболеваемости РМЖ у женщин, получавших в менопаузе комбинацию эстрогенов и прогестинов, практически так же и даже выше, чем у женщин, лечившихся только эстрогенами, это свидетельствует, что прогестерон оказывает митогенное влияние на эпителий молочной железы. Риск развития РМЖ способствует, с одной стороны, снижение продукции надпочечниковых андрогенов (ДГЭАС), а с другой – избыток преимущественно гонадных андрогенов (тестостерона). Гиперинсулинемия влияет на продукцию андрогенов в гонадах и коре надпочечников, что, в свою очередь, является дополнительным свидетельством сочетанного вовлечения стероидных и пептидных гормонов в процесс, так же прослеживается прямо пропорциональная зависимость между уровнем пролактина в плазме и последующим развитием РМЖ [4,14,19].

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что, исходя из опубликованных на сегодняшний день данных, нельзя однозначно утверждать, что СД безусловно влияет на возрастания риска развития РМЖ, что указывает как на ведущую роль СД, так и на то, что выявление СД может быть маркером повышенного онкологического риска. Множество научных вопросов в этой области еще остаются нерешенными и тем самым определяют актуальность дальнейших исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них в странах СНГ в 2005 г. // Вестн. РАМН. – 2007. – №11. – С.45-49.
2. Артамонова Е.В. Ароматин в адъювантной терапии рака молочной железы // Современная онкология. – 2009. – Т. 11. №4. – С.29-33.
3. Берштейн Л.М., Мерабишвили В.М. Сахарный диабет и ожирение: проекция на онкологическую заболеваемость // Вестн. РАМН. – 2009. – №9. – С.13-20.
4. Берштейн Л.М., Ковалевский А.Ю., Цырлина Е.В. Эндокринно-генотоксические переключения как промотор основных неинфекционных заболеваний // Вестн. РАМН. – 2008. – №1. – С.12-18.
5. Берштейн Л.М., Мерабишвили В.М. Популяционный анализ сочетания рака и СД: частота и особенности // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53. №3. – С.285-290.
6. Берштейн Л.М., Ковалевский А.Ю., Порошина Т.Е. Прогенотоксический сдвиг в маммарном жире (адипогенотоксикоз): связь с клиническими и биологическими особенностями рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54. №3. – С.294-302.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет – глобальная медико-социальная проблема современности // Consilium medicum. – 2010. – Т. 11. №12. – С.5-8.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностика, клиника, лечение: Практическое руководство для врачей. – М., 2011. – 79 с.
9. Давыдов М.И., Заридзе Д.Г., Лазарев А.Ф. и др. Анализ причин смертности населения России // Вестн. РАМН. – 2007. – №7. – С.17-27.
10. Иванникова Е.В., Смирнова О.М. Влияние сахароснижающей терапии на риск развития рака при сахарном диабете / Под ред. И.И. Дедова. – М., 2011. – 24 с.
11. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия. – 2000. – Т. 65. №1. – С.5-33.
12. Петрова М.М., Курумчина О.Б., Пронина Е.А. Эмоционально-волевые нарушения у пациентов с СД 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией и артериальной гипертензией // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56. №2. – С.20-24.
13. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: МИА, 2011. – 801 с.
14. Свердлов Е.Д. Очерки современной молекулярной генетики. Очерк 8. Болезни генома и новая молекулярная генетика. Ч. 2. Рак – болезнь генома. «Гены рака» и передача сигнала в клетке // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 1999. – №2. – С.3-22.
15. Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P., et al. Increased cancer – related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P.254-258.
16. Diederichs C.G., Staid L., Glatting G. FDG PET: elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies // J. Nucl. Med. – 1998. – Vol. 39. – P.1030-1033.
17. Zimmet P., Alberti K., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // Nature. – 2001. – Vol. 414. – P.782-787.
18. Rodriguez C., Patel A.V., Mondul A.M., et al. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men // Am. J. Epidemiol. – 2005. – Vol. 161. – P.147-152.
19. Saydah S.H., Loria C.M., Eberhardt M.S., et al. Abnormal glucose tolerance and the risk of cancer death in the United States // Amer. J. Epidemiol. – 2003. – Vol. 157. – P.1092-1100.
20. Zendehdel K., Nyren O., Ostenson C.G., et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95. – P.1797-1800.
21. Zimmet P., Alberti K., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // Nature. – 2001. – Vol. 414. – P.782-787.

Информация об авторах: Крючкова Наталья Викторовна – аспирант, эндокринолог, 664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра эндокринологии, e-mail: ms.kruchkova@qip.ru; Бардымова Татьяна Прокопьевна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор, e-mail: bardymov@mail.ru; Дворниченко Виктория Владимировна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор, тел. (3952) 777283, e-mail: dvv@iood.ru; Панферова Елена Владимировна – ассистент кафедры, к.м.н., тел. (3952) 777283.