

Диабет, ожирение и онкологическая заболеваемость: риски и антириски

Берштейн Л.М.

ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург
(директор – проф. А.М. Беляев)

Современная эпидемия сахарного диабета и ожирения в качестве одного из своих следствий может приводить к изменению онкологической заболеваемости и смертности. Эта привлекающая все большее внимание проблема рассмотрена с позиций взаимодействия факторов, которые могут разнонаправленно модифицировать характер связи между диабетом и ожирением, с одной стороны, и злокачественными новообразованиями – с другой. Важные примеры таких факторов – гетерогенность и семейность диабета и ожирения, ассоциированные особенности генома, разнообразная антидиабетическая и весоредуцирующая терапия и т.д., на основе учета чего, не исключено, могут выстраиваться и эффективные меры профилактики.

Ключевые слова: диабет, ожирение, рак, модифицирующие риск факторы

Diabetes, obesity and cancer: risk and anti-risk factors

Berstein L.M.

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St.Petersburg, Russian Federation

Observable diabetes and obesity epidemics may result in alteration of cancer morbidity and mortality. This increasingly recognized problem is reviewed here from the perspective of interplay between factors that differently modify association of diabetes mellitus with malignant neoplasms. Heterogeneity and familial aspects of diabetes and obesity, genomic traits, anti-diabetic medications and weight-reducing treatment are important examples of such factors. Addressing them might promote development of efficient preventive measures.

Keywords: diabetes mellitus, obesity, cancer, risk modifying factors

Достаточно быстрое увеличение распространенности избыточной массы тела и ожирения во многих странах мира естественным образом сопряжено с увеличением частоты сахарного диабета (СД), прежде всего, 2 типа (СД2). Действительно, порядка 80–85% больных СД2 характеризуются повышенной корпулентностью, что уже около двух десятилетий тому назад привело к введению в обращение термина «diabesity» [1, 2]. Целый ряд патофизиологических и иных особенностей, нередко имеющих единое происхождение и проявления, как полагают, объединяют эпидемию [3, 4] диабета и ожирения с позиций предрасположенности к последующему росту онкологической заболеваемости и смертности [5]. Задача настоящей, относительно небольшой статьи, состоит в том, чтобы рассмотреть эту проблему с учетом не только «весов», но и потенциальных «противовесов», не позволяющих относиться к ситуации однозначно и содержащих определенные подсказки как терапевтического, так и, возможно, превентивного характера.

СД и злокачественные новообразования

По данным эпидемиологических исследований, проведенных на протяжении нескольких последних десятилетий, лица, страдающие СД, предрасположены к развитию

злокачественных опухолей определенных локализаций. В этом ряду чаще всего упоминаются рак печени и поджелудочной железы, колоректальный рак и рак тела матки, реже – рак молочной железы у женщин в постменопаузе. Величина относительного риска при этом варьирует от 1,15–1,20 в отношении рака молочной железы в менопаузе до 3,0–4,5 в случае рака поджелудочной железы [6–8]. В отношении других новообразований опубликованные сведения отличаются меньшим постоянством или направленностью связи. Так, не установлено ассоциации между диабетом и риском развития рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста [9], а риск возникновения рака предстательной железы, по ряду данных, у больных диабетом даже несколько снижен [10]. Вынужденно не вдаваясь здесь в анализ причин подобных особенностей (некоторые из которых рассмотрены в консенсусе, подготовленном экспертами Американской диабетической ассоциации и Американского общества по изучению рака [8]), отметим лишь два обстоятельства. Первое из них сводится к тому, что, несмотря на варьирующий характер связи диабета и онкологической заболеваемости, у онкологических больных, страдающих СД, риск смерти при прочих равных условиях более высок, чем у больных без диабета [7, 11], что подтвердил и недавний мета-анализ публикаций по этой проблеме [12]. Второе и не менее важное обстоятельство указывает

на различия между СД 1 типа (СД1) и СД2 как в отношении риска возникновения злокачественных опухолей (причем, иногда с его неожиданным перевесом при СД1 (!), что, правда, может объясняться и характером лечения таких больных, см. далее), так и структуры онкологической заболеваемости [13, 14]. Подобные различия являются важным примером того, что гетерогенность природы диабета (которая, безусловно, более разнообразна, чем здесь представлено) и, как будет упомянуто ниже, ожирения и, соответственно, особенности воздействия этих патологических процессов через опосредующие механизмы и сигналы на ткани-мишени определяют в немалой степени и итоговый результат, понимая под этим популяционный уровень распространенности онкологических заболеваний.

Ожирение, его гетерогенность и рак

Хотя ожирение, как считается, более заметно, чем сахарный диабет, повышает риск развития злокачественных опухолей, и этот эффект проявляется в отношении большего числа их локализаций [5, 9, 15], выявляющиеся закономерности в немалой степени зависят от половой принадлежности исследуемых контингентов и тканевой специфичности процесса. Помимо этого, модифицирующее влияние оказывают возраст, менструальный статус (что хорошо известно в отношении риска развития рака молочной железы, когда ожирение в менопаузе ассоциировано с пробластомогенным, а в репродуктивном возрасте, наоборот, – с антибластомогенным воздействием), курение с присущей ему «нейтрализацией» проканцерогенного эффекта ожирения, а также, как выяснилось относительно недавно, сходное в этом отношении с курением влияние заместительной гормонотерапии в менопаузе [16]. Таким образом, хотя самое масштабное из проведенных проспективных исследований констатировало, что избыточная масса тела «отвечает» за 14% смертности от рака у мужчин и 20% – у женщин [17], имеется немало нюансов, вносящих в подобное суммарное заключение существенную в практическом плане коррекцию.

Весьма значимым здесь представляется тот факт, что само ожирение неоднородно и, соответственно, проблему его связи с опухолевым ростом желательнее рассматривать именно под таким углом зрения. «Маркерами» этой неоднородности являются, в частности, особенности клеточности (создающие базу для гипертрофического и гиперпластического ожирения) и эндокринной функции жировой ткани. Эта функция проявляется, среди прочего, различиями в секреции отдельными жировыми депо, включая висцеральное, подкожное, маммарное, глютеальное и др., адипоцитокинов, стероидов и факторов роста, нередко обладающих и туморогенными свойствами [18, 19]. Вопрос о жировых депо тесно смыкается с представлением о топографии жиросотложения. При этом верхнее (андроидное, центральное) ожирение практически неотделимо от инсулинорезистентности и других проявлений метаболического синдрома, нередко

связано с переизбытком, но, в то же время, базируется на серьезной основе, указывающей и на значимое вовлечение в его происхождение повреждений генома [20]. Гиноидное (нижнее) ожирение, по ряду данных, частично объясняется социальными и этническими факторами [20], и, как показано достаточно давно, в целом в меньшей степени, чем андроидное (верхнее), связано с развитием основных неинфекционных заболеваний, включая рак [21]. Это, однако, нуждается в дополнительном современном анализе, затрагивающем не только такие опухоли, как рак эндометрия или молочной железы.

Уже из подобных, далеко не исчерпывающих проблему сведений следует, что не все формы ожирения одинаково «плохи». Это подтверждается и существованием такого понятия, как *metabolically healthy obese* («метаболически нормальное» ожирение, или МНО). Группе МНО, преимущественно выделяемой на основании сочетания «ожирение + нормолипидемия + сохранение чувствительности к инсулину и нормальной толерантности к глюкозе», при сравнении с людьми с «обычным» ожирением оказались свойственны более низкий уровень в крови маркеров легкого хронического воспаления, более высокий уровень адипонектина, отсутствие заметных отличий по концентрации лептина в крови, менее выраженные признаки эндотелиальной дисфункции [22, 23]. Тем не менее, хотя смертность от всех причин, кардиоваскулярных заболеваний и злокачественных опухолей при «метаболически нормальном» ожирении оказалась, по данным CremonaStudy, ниже, чем при ожирении с признаками инсулинорезистентности [24], «благоприятность» МНО, скорее всего, относительна [25]. Как полагают, многие вопросы изучения ожирения, в том числе, в онкологической клинике, для своего разрешения нуждаются в непосредственном анализе состояния жировой ткани.

В то же время, жировая ткань является хотя и важным, но лишь одним из компонентов состава тела, имеющих отношение к возникновению ожирения. Можно представить себе два разных состояния, наблюдать которые есть возможность и в условиях клиники: при одном из них увеличение жировой ткани сопровождается, а при другом – не сопровождается увеличением мышечной массы. Несомненного внимания при этом заслуживает миостатин – достаточно давно открытый гормоноподобный ростовой фактор мышечной ткани, который тормозит дифференцировку и рост мышечных волокон и подавление продукции которого, наряду с предупреждением прибавки жира в теле, сопровождается сдвигом в сторону усиленного образования бурого жира [26] и противодействует опухолевой кахексии и потере мышечной массы [27].

Упоминание *бурой жировой ткани* позволяет напомнить, что в последнее время к ней отмечается значительный и повторный интерес. Повторный – потому, что эта ткань находилась под пристальным вниманием физиологов и биохимиков на протяжении многих десятилетий, главным образом, как важнейшей элемент

системы термогенеза, т.е. теплообеспечения организма. Теперь же вектор исследований повернулся в том направлении, которое ранее упоминалось, по большей части, вскользь – в сторону потенциального вовлечения бурого жира в проблему ожирения и прямо или косвенно – в подходы к предупреждению диабета, причем, как СД1, так и СД2 [28, 29]. Существенно, что помимо белой и бурой жировой ткани выделяют и бежевую (beige, brite) жировую ткань и соответствующие клетки, понимая под этим «эктопическое» обнаружение бурого жира в соматических тканях, в частности, в скелетной мускулатуре, а то и непосредственно в самой белой жировой ткани. Этот процесс обозначают как *browning* («побурение») и связывают с несколькими причинами, включая, прежде всего, особенности стволовой дифференцировки адипоцитов из клеток-предшественников, взаимоконверсию жировых клеток и воздействие активаторов образования бурого жира [30]. Применительно к патофизиологическим (в частности, онкологическим) аспектам проблемы следует подчеркнуть, что побурение белого жира, в принципе, может иметь разнонаправленные последствия: а) характеризуясь меньшей склонностью к заселению макрофагами/развитию инсулинорезистентности, препятствовать ожирению, нарушению толерантности к глюкозе/диабету [30] и онкогенезу; б) будучи ассоциировано с активацией митохондрий, одной из функций которых является участие в окислительном стрессе, способствовать оксидативному повреждению ДНК/генотоксичности и тем самым промотировать опухолевый рост [31]. Нельзя исключить, в то же время, вероятность медиации бурым жиром (в частности, благодаря продуцируемым в нем биологически активным субстанциям) эффекта опухолевых супрессоров [32] и их мутаций. Во втором случае это способно реализоваться в виде генотоксического, а не промоторного варианта гормонального канцерогенеза и может быть одним из элементов феномена, обозначаемого как гормональное обеспечение генетической предрасположенности к опухолевому росту (HOGEN) [33, 34].

Генетика СД и ожирения, семейный фактор и онкологические заболевания

Практически устоявшееся мнение о том, что исследование особенностей генома, ассоциированных с тем или иным заболеванием, способно помочь в понимании его патогенеза и подборе терапии, в определенной степени справедливо и в отношении диабета и ожирения, несмотря на полигенный характер природы значительного числа их случаев [35]. В то же время, хотя при полногеномном анализе (GWAS) выявлены многие полиморфные генетические локусы, встречающиеся более часто при СД2 и ожирении, чем у людей с нормальной толерантностью к глюкозе и/или нормальной массой тела [36, 37, 38], их вклад в «формулу риска» развития этих состояний не всегда заметен и уступает в данном отношении – например, при оценке на основе диабетического балльного индекса – ряду анамнестических и антропометрических данных [39, 40].

Тем не менее, представляет несомненную важность вопрос, какова степень общности генетических маркеров диабета и ожирения, с одной стороны, и рака, с другой. В одной из первых работ такого рода нам удалось показать, что продемонстрировавший связь с СД2/нарушенной толерантностью к глюкозе гетерозиготный генотип *Gln/Arg* полиморфного маркера *Gln223Arg* гена рецептора лептина *LEPR* [41] ассоциирован как с увеличенным риском рака молочной железы (ОР 2,03; $p=0,027$), так и рака тела матки (ОР 2,05; $p=0,046$) [42]. Риск колоректальной карциномы оказался повышен у женщин (но не мужчин) – носителей полиморфного варианта гена-предиктора СД2 *TCF7L2_rs7903146*, в то время как носительство другого предиктора диабета – полиморфизма интерлейкина 13 *rs20541* снижало риск возникновения этой опухоли [43]. Неоднозначные результаты были получены и в отношении факторов генетической предрасположенности к ожирению, хотя обе работы, о которых идет речь, основывались на изучении контингентов, проживающих в Китае. В частности, как оказалось, семь полиморфных локусов в ассоциированных с ожирением генах *SEC16B/RASAL*, *TMEM18*, *MSRA*, *SOX6*, *MTCH2*, *FTO* и *MC4R* были связаны, даже после поправки на массу тела, с увеличением на 15–30% риска возникновения рака эндометрия [44]. В то же время, при исследовании другого полиморфизма *rs9939609* одного из только что названных генов, а именно *FTO* (fatmassand obesity-associated), связи с развитием злокачественных новообразований у его носителей обнаружено не было [45].

Аллельные полиморфизмы, естественно, по своим последствиям далеки от мутаций, которые в случае сцепления с половыми хромосомами передаются по наследству. Следует также разграничивать наследственные и семейные формы таких заболеваний, как ожирение и диабет. Семейных случаев, в возникновении которых значительную роль играют культурно-социологические факторы, передающиеся от одних членов семьи к другим особенности питания и т.д., по определению должно быть больше, чем наследственных. В этом отношении заслуживают внимания различия, выявившиеся, в том числе, по нашим данным, при анализе семейных форм ожирения, с одной стороны, и диабета – с другой, с риском развития злокачественных опухолей. В частности, при передаче ожирения по семейному типу риск развития колоректального рака [46], рака молочной железы и эндометрия [47] возрастал, в то время как в случае семейного диабета склонность к возникновению тех же и некоторых других новообразований демонстрировала, прежде всего у женщин, тенденцию к снижению [48, 49, 50]. Подобные различия могут объясняться как уже упоминавшейся гетерогенностью самих ожирения и диабета, что может сказываться на характере их связи с онкологической заболеваемостью, так и особенностями влияния на последнюю тех лечебных воздействий, которые используются для коррекции нарушений углеводного обмена [50] и устранения избыточной массы тела. Вопрос о роли терапевтических мер такого рода применительно к онкологической заболеваемости и смертности, несо-

мненно, заслуживает обсуждения и вне проблемы семейности диабета и ожирения, что находит подтверждение в нарастающем интересе к этой тематике в последние годы.

Онкопатология и антидиабетическая терапия

Тот факт, что характер лечения СД может сказываться на частоте онкологической заболеваемости и, возможно, ее структуре, начал активно привлекать внимание с начала 2000 годов, хотя отдельные сведения такого рода появлялись и ранее. С учетом ограниченности места для изложения и ранее публиковавшихся в отечественной печати обобщений, главным образом по метформину [51, 52, 53, 54], представляется целесообразным дать сжатую информацию о тенденциях, складывающихся в обсуждаемом отношении применительно к основным антидиабетическим средствам.

Бигуаниды

К середине 2012 г. сформировалось мнение о том, что применение метформина больными СД2 снижает общую частоту заболеваемости злокачественными новообразованиями, преимущественно влияя при этом на риск развития колоректального рака и рака печени, но не опухолей ряда других локализаций, в частности, рака предстательной, а, по некоторым данным, и молочной железы. В дополнение, накапливаются сведения о позитивном воздействии метформина при СД2 на клиническое течение онкологических заболеваний и выживаемость больных. Проводится и работа в направлении использования этого препарата, а, возможно, и возврата к фенформину [52, 53, 55] у опухоленосителей, не страдающих диабетом [56]. К числу сложностей, возникающих при оценке имеющихся материалов, относят нехватку рандомизированных исследований, редкое использование предикторов чувствительности к бигуанидам (БГ), в том числе, фармакогенетических, и вариабельность в подборе групп («точек отсчета»), с которыми проводится сравнение модифицирующего онкологическую заболеваемость и смертность эффекта антидиабетических бигуанидов [57]. Как следствие, определенные трудности возникают и при попытках объективно оценить аналогичное влияние других средств, в частности, препаратов сульфонилмочевины и инсулина.

Производные сульфонилмочевины и инсулинотерапия

Несмотря на то, что публикаций по данной проблеме становится все больше, только что отмеченные трудности в дизайне и характере исследований остаются серьезным препятствием в понимании происходящего и выработке (что, очевидно, потребует) необходимых рекомендаций. Высказываемые в настоящее время заключения, базирующиеся в своем большинстве на обсервационных

исследованиях, сводятся, в основном, к следующему. Производные сульфонилмочевины (СМ) и препараты инсулина (Инс) характеризуются при их применении у больных диабетом и в сравнении с БГ большей «онкологической опасностью», хотя такое заключение подтверждается не всегда и в отношении далеко не всех злокачественных новообразований [57, 58, 59]. Объяснение, которое при этом обычно используется, трактует различия между СМ и Инс, с одной стороны, и БГ, с другой, их противоположным по направленности воздействием на систему инсулин/инсулиноподобный фактор роста-1, а также на пролиферацию/клеточное размножение [8, 60]. Вряд ли оправдано в настоящее время из-за недостатка соответствующих, прежде всего рандомизированных, исследований сопоставление онкологического риска в отношении отдельных групп препаратов СМ и средств инсулинотерапии, несмотря на то, что такие попытки иногда и предпринимаются [8, 59, 61]. Тем не менее, заслуживает внимания (из-за дискуссии, имевшей место в недавнее время), что по данным, полученным на основе сведений французской национальной системы страхования здоровья [62], и по материалам исследования ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention), представленным на ежегодной конференции ADA-2012 [63], инсулин гларгин при в среднем 6-летнем применении не повышал риска развития злокачественных новообразований.

Тиазолидиндионы (глитазоны)

Сведения об этой группе препаратов, когда речь идет об «онкологических последствиях» их применения у больных СД2, представляются менее определенными, чем в случае производных СМ и БГ, что сказывается как меньшим числом соответствующих публикаций, так и разнонаправленностью содержащихся в них заключений [8, 64]. Как и в случае других обсуждавшихся антидиабетических средств, отмечается значимость длительности приема глитазонов и потенциальная роль различий в их химической структуре [65]. С другой стороны, наряду с высказываемым мнением о необходимости осторожности при продолжительном приеме тиазолидиндионов в отношении риска развития рака мочевого пузыря, параллельно под эгидой Национального Ракового Института (NCI) в Бетезде проводятся испытания этих же средств как потенциальных противоопухолевых препаратов при лечении онкологических больных.

Инкретинотерапия

Данный раздел, включающий в себя, прежде всего, аналоги и агонисты инкретин и ингибиторы DPP-4, уже относительно не нов для диабетологии, но еще не накопил достаточно материалов в свете онкологической безопасности или, напротив, опасности. Экспериментальные данные о гиперплазии С-клеток щитовидной железы и потенциальном риске медулярных тиреоидных карцином у грызунов под влиянием аналогов GLP-1 не

находят подтверждения в клинических наблюдениях, хотя высказываются предложения о необходимости проведения соответствующих проспективных исследований [66]. В то же время, исходя из вышесказанного (см. раздел «Ожирение, его гетерогенность и рак»), следует считать несомненно полезной в плане возможного онкопротективного воздействия способность некоторых агонистов рецепторов GLP-1 и ингибиторов DPP-4 к часто регистрируемому снижению массы тела у больных диабетом [3, 67].

Весоредуцирующая терапия и рак

Помимо использования только что упоминавшейся группы антидиабетических препаратов и не всегда выраженной весоредуцирующей способности метформина [4, 68], существуют и сравнительно более эффективные подходы к снижению избыточного веса тела, сознательно ориентированные на лечение ожирения. Последствия их применения с указанной целью были и являются предметом изучения и с точки зрения возможного влияния на онкологическую заболеваемость и смертность. В частности, умеренно *гипокалорийная диета* в сочетании с осторожно увеличиваемой *физической активностью* уже достаточно давно рассматривается как средство, способное улучшить не только качество жизни, но и итоговые результаты лечения онкологических больных при целом ряде злокачественных новообразований [69, 70]. Использование в терапии ожирения таких средств, как *сибутрамин* и *орлистат* на популяционном уровне (австралийский континент), не сопровождалось заметным изменением сердечно-сосудистой и онкологической заболеваемости, однако длительность фармакологического воздействия при этом не превышала одного года [71]. В то же время, следует иметь в виду,

что, помимо влияния на содержание жира в теле, орлистат способен оказывать «прямой» противоопухолевый эффект путем угнетения синтетазы жирных кислот и активации апоптоза [72]. Наконец, *бариатрическая хирургия* как метод лечения ожирения ведет не только к значительному и устойчивому снижению веса тела, но и к улучшению гликемического профиля, ремиссии СД2 и, не исключено, к его профилактике [73, 74, 75], а также, что важно в контексте настоящего изложения, – к уменьшению частоты злокачественных опухолей [76, 77].

Заключение

Совокупность представленных сведений свидетельствует о том, что в треугольнике «диабет – ожирение – рак» важны все связи, которые при этом не носят однонаправленного характера в силу как разнообразия (гетерогенности) составляющих, так и модифицирующей роли продолжительной и не всегда удачной антидиабетической и весоредуцирующей терапии. Понятно, что в столь объемной проблеме многие вопросы фундаментального и прикладного характера нуждаются в дальнейшем анализе. Одной из его целей, как можно предположить, является учет и, при возможности, потенциация тех векторов, которые в настоящем изложении причислены к «антирискам» и способны при их более глубоком понимании привести к снижению частоты основной неинфекционной патологии человека, включая, прежде всего, СД и онкологическую заболеваемость [19].

Настоящим автор подтверждает, что конфликта интересов, как-либо связанных с настоящей статьей, не имеется.

Список литературы

- Berger M. Risk of obesity in type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992 Dec;16 Suppl 4:S29-33.
- Colagiuri S. Diabetes: therapeutic options. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Jun;12(6):463-473.
- Dedov II, Shestakova MV. Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention. Moscow: MIA; 2011. 808 p.
- Dedov II, Mel'nichenko GA. Obesity. Moscow: MIA; 2006. 456 p.
- Hjartåker A, Langseth H, Weiderpass E. Obesity and diabetes epidemics: cancer repercussions. *Adv Exp Med Biol.* 2008;630:72-93.
- Vasil'ev DA, Semenova NV, Bershteyn LM. Diabetes mellitus, glucose intolerance, and malignancies: the degree of a risk and interventional measures. *Russian journal of oncology.* 2008; (3):49-54.
- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Dec;16(4):1103-1123. Epub 2009 Jul 20.
- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D. Diabetes Care. 2010 Jul;33(7):1674-1685.
- La Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B. Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle. *Oncologist.* 2011;16(6):726-729. Epub 2011 May 31.
- Wotton CJ, Yeates DG, Goldacre MJ. Cancer in patients admitted to hospital with diabetes mellitus aged 30 years and over: record linkage studies. *Diabetologia.* 2011 Mar;54(3):527-534. Epub 2010 Nov 30.
- Richardson LC, Pollack LA. Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005 Jan;2(1):48-53.
- Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, Wolff AC, Brancati FL. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008 Dec 17;300(23):2754-2764.
- Bershteyn LM, Merabishvili VM, Semenova NV, Karpova IA, Kovalevskiy AY. Registry-based analysis of cancer and diabetes combination: prevalence and features. *Voprosy oncologii.* 2007; 53(3):285-290.
- Shu X, Ji J, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Hemminki K. Cancer risk among patients hospitalized for Type 1 diabetes mel-

- litus: a population-based cohort study in Sweden. *Diabet Med*. 2010 Jul;27(7):791-797.
15. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004 Aug;4(8):579-591.
 16. Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, Egger M, Zwahlen M, Coebergh JW, Buchan I. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer*. 2010 Feb 1;126(3):692-702.
 17. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625-1638.
 18. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2548-2556.
 19. Bershteyn LM. Rak gormonozavisimyykh tkaney v sisteme osnovnykh neinfektsionnykh zabolevaniy cheloveka. Sankt-Petersburg: Eskulap; 2009. 180 p.
 20. Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. *Curr Diab Rep*. 2010 Dec;10(6):498-505.
 21. Petrek JA, Peters M, Cirrincione C, Rhodes D, Bajorunas D. Is body fat topography a risk factor for breast cancer? *Ann Intern Med*. 1993; 118(5): 356-362.
 22. Karelis AD. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet*. 2008 Oct 11;372(9646):1281-1283.
 23. Messier V, Karelis AD, Prud'homme D, Primeau V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 May;18(5):911-917. Epub 2009 Oct 22.
 24. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, Garancini MP, Ragona F, Villa M, Mannino S, Crosignani P, Bosi E, Luzi L, Ruotolo G, Perseghin G. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):210-215. Epub 2010 Oct 11.
 25. Manu P, Ionescu-Tirgoviste C, Tsang J, Napolitano BA, Lesser ML, Correll CU. Dysmetabolic Signals in "Metabolically Healthy" Obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2012 Jan;6(1):e9-e20.
 26. Zhang C, McFarlane C, Lokireddy S, Masuda S, Ge X, Gluckman PD, Sharma M, Kambadur R. Inhibition of myostatin protects against diet-induced obesity by enhancing fatty acid oxidation and promoting a brown adipose phenotype in mice. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):183-193. Epub 2011 Sep 17.
 27. Murphy KT, Chee A, Gleeson BG, Naim T, Swiderski K, Koopman R, Lynch GS. Antibody-directed myostatin inhibition enhances muscle mass and function in tumor-bearing mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011 Sep;301(3):R716-726. Epub 2011 Jun 15.
 28. Enerbäck S. Brown adipose tissue in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Oct;34 Suppl 1:S43-46.
 29. Gunawardana SC, Piston DW. Reversal of type 1 diabetes in mice by brown adipose tissue transplant. *Diabetes*. 2012 Mar;61(3):674-682. Epub 2012 Feb 7.
 30. Townsend KL, Tseng YH. Brown adipose tissue: Recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adipocyte*. 2012; 1(1): 13-24. DOI: 10.4161/adip.18951
 31. Jones LP, Buelto D, Tago E, Owusu-Boaltley KE. Abnormal mammary adipose tissue environment of Brca1 mutant mice show a persistent deposition of highly vascularized multilocular adipocytes. *J Cancer Sci Ther*. 2011;S2:1-6. DOI: 10.4172/1948-5956.S2-004
 32. Ortega-Molina A, Efeyan A, Lopez-Guadamillas E, Muñoz-Martin M, Gómez-López G, Cañamero M, Mulero F, Pastor J, Martinez S, Romanos E, Mar Gonzalez-Barroso M, Rial E, Valverde AM, Bischoff JR, Serrano M. Pten positively regulates brown adipose function, energy expenditure, and longevity. *Cell Metab*. 2012 Mar 7;15(3):382-394.
 33. Berstein LM. Endocrinology of the wild and mutant BRCA1 gene and types of hormonal carcinogenesis. *Future Oncol*. 2008 Feb;4(1):23-39.
 34. Berstein LM. Endocrinology of breast cancer: results, tasks and hopes. *Expert Rev. Endocrinol. Metabol*. 2011; 6(3): 293-297.
 35. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med*. 2010 Dec 9;363(24):2339-2350.
 36. Ahlqvist E, Ahluwalia TS, Groop L. Genetics of type 2 diabetes. *Clin Chem*. 2011 Feb;57(2):241-254. Epub 2010 Nov 30.
 37. Ohshige T, Iwata M, Omori S, Tanaka Y, Hirose H, Kaku K, Maegawa H, Watada H, Kashiwagi A, Kawamori R, Tobe K, Kadowaki T, Nakamura Y, Maeda S. Association of new loci identified in European genome-wide association studies with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese. *PLoS One*. 2011;6(10):e26911. Epub 2011 Oct 26.
 38. den Hoed M, Luan J, Langenberg C, Cooper C, Sayer AA, Jameson K, Kumari M, Kivimäki M, Hingorani AD, Grøntved A, Khaw KT, Ekelund U, Wareham NJ, Loos RJ. Evaluation of common genetic variants identified by GWAS for early onset and morbid obesity in population-based samples. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Mar 20. DOI: 10.1038/ijo.2012.34.
 39. Talmud PJ, Hingorani AD, Cooper JA, Marmot MG, Brunner EJ, Kumari M, Kivimäki M, Humphries SE. Utility of genetic and non-genetic risk factors in prediction of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*. 2010 Jan 14;340:b4838. DOI: 10.1136/bmj.b4838.
 40. Schmid R, Vollenweider P, Bastardot F, Vaucher J, Waeber G, Marques-Vidal P. Current Genetic Data Do Not Improve the Prediction of Type 2 Diabetes Mellitus: The CoLaus Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul;97(7):E1338-1341. Epub 2012 Apr 24.
 41. Salopuro T, Pulkkinen L, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Tuomilehto J, Laakso M, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Genetic variation in leptin receptor gene is associated with type 2 diabetes and body weight: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Oct;29(10):1245-1251.
 42. Ulybina YuM, Imyanitov EN, Vasil'ev DA, Bershteyn LM. Polimorfnye markery genov, opredelyayushchikh narusheniya zhirouglevodnogo obmena i insulinorezistentnost', u onkologicheskikh bol'nykh. *Molekulyarnaya biologiya*. 2008; 42(6):947-956.
 43. Sainz J, Rudolph A, Hoffmeister M, Frank B, Brenner H, Chang-Claude J, Hemminki K, Försti A. Effect of type 2 diabetes predisposing genetic variants on colorectal cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May;97(5):E845-851. Epub 2012 Mar 14.
 44. Delahanty RJ, Beeghly-Fadiel A, Xiang YB, Long J, Cai Q, Wen W, Xu WH, Cai H, He J, Gao YT, Zheng W, Shu XO. Association of obesity-related genetic variants with endometrial cancer risk: a report from the Shanghai Endometrial Cancer Genetics Study. *Am J Epidemiol*. 2011 Nov 15;174(10):1115-1126. Epub 2011 Oct 5.
 45. Li G, Chen Q, Wang L, Ke D, Yuan Z. Association between FTO gene polymorphism and cancer risk: evidence from 16,277 cases and 31,153 controls. *Tumour Biol*. 2012 Aug;33(4):1237-1243. doi: 10.1007/s13277-012-0372-9. Epub 2012 Mar 7.
 46. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Obesity and familial obesity and risk of cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2011

- Sep;20(5):438-443.
47. Berstein LM. Macrosomy, obesity and cancer. NY: Nova Science Publishers. 1997; 189pp.
 48. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of cancer following hospitalization for type 2 diabetes. *Oncologist*. 2010;15(6):548-555. Epub 2010 May 17.
 49. Bershteyn LM, Boyarkina MP, Teslenko SYu, Vasil'ev DA. Familial diabetes frequency as a factor in diabetics suffering from cancer. *Voprosy onkologii*. 2011; 57(4):443-447.
 50. Berstein LM, Boyarkina MP, Teslenko SY. Familial diabetes is associated with reduced risk of cancer in diabetic patients: a possible role for metformin. *Med Oncol*. 2012 Jun;29(2):1308-1313. Epub 2011 Feb 6.
 51. Dedov II, Butrova SA, Berkovskaya MA. Potentsial'nye vozmozhnosti metformina v profilaktike i lechenii onkologicheskikh zabolevaniy u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. *Ozhirenie i metabolizm*. 2011; 1(26):40-50.
 52. Bershteyn LM. Biguanidy: ekspansiya v prakticheskuyu onkologiyu (proshloe i nastoyashchee). Sankt-Petersburg: Eskulap; 2010. 144 p.
 53. Berstein L.M. Metformin and cancer mortality. *Diabetes mellitus*. 2010;(3):66-70.
 54. Anisimov VN. Antidiabeticheskiy biguanid metformin kak geroprotektor i antikantserogen. *Ozhirenie i metabolizm*. 2011; 3(28):18-24.
 55. Appleyard MV, Murray KE, Coates PJ, Wullschlegler S, Bray SE, Kernohan NM, Fleming S, Alessi DR, Thompson AM. Phenformin as prophylaxis and therapy in breast cancer xenografts. *Br J Cancer*. 2012 Mar 13;106(6):1117-1122. doi: 10.1038/bjc.2012.56. Epub 2012 Feb 23.
 56. Dowling RJ, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol Endocrinol*. 2012 Mar 29;48(3):R31-43. Print 2012.
 57. Ruiters R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, Coebergh JW, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH, Straus SM, Herings RM, Stricker BH. Lower risk of cancer in patients on metformin in comparison with those on sulfonylurea derivatives: results from a large population-based follow-up study. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35(1):119-124. Epub 2011 Nov 18.
 58. Soranna D, Scotti L, Zamboni A, Bosetti C, Grassi G, Catapano A, La Vecchia C, Mancini G, Corrao G. Cancer Risk Associated with Use of Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Oncologist*. 2012;17(6):813-822. Epub 2012 May 29.
 59. Janghorbani M, Dehghani M, Salehi-Marzjafari M. Systematic Review and Meta-analysis of Insulin Therapy and Risk of Cancer. *Horm Cancer*. 2012 Aug;3(4):137-146. doi: 10.1007/s12672-012-0112-z. Epub 2012 Apr 24.
 60. Pollak M. The insulin receptor/insulin-like growth factor receptor family as a therapeutic target in oncology. *Clin Cancer Res*. 2012 Jan 1;18(1):40-50.
 61. Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol*. 2009 Dec;46(4):279-284. Epub 2008 Dec 10.
 62. Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA, Abouelfath A, Gin H, Le Jeune C, Pariente A, Droz C, Moore N. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia*. 2012 Mar;55(3):644-653. Epub 2012 Jan 6.
 63. Boyle P. Northern European database study of insulin and cancer risk. American Diabetes Association (ADA) 2012 Scientific Sessions; June 11, 2012; Philadelphia, PA. Abstract CT-SY13.
 64. Oliveria SA, Koro CE, Yood MU, Sowell M. Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy. *Diabetes Metabol. Syndrome: Clin. Res. & Reviews*. 2008; (2): 47-57. DOI: 10.1016/j.dsx.2007.11.002
 65. van Staa TP, Patel D, Gallagher AM, de Bruin ML. Glucose-lowering agents and the patterns of risk for cancer: a study with the General Practice Research Database and secondary care data. *Diabetologia*. 2012 Mar;55(3):654-665. Epub 2011 Nov 30.
 66. Gier B, Butler PC, Lai CK, Kirakossian D, DeNicola MM, Yeh MW. Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):121-131. Epub 2011 Oct 26.
 67. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, Deyoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. *Clin Ther*. 2012 Jun;34(6):1247-1258.e22. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.04.013. Epub 2012 May 18.
 68. Levri K.M., Slaymaker E., Last A, Yeh J, Ference J, D'Amico F, Wilson SA. Metformin as Treatment for Overweight and Obese Adults: A Systematic Review. *Ann Fam Med*. 2005 Sep-Oct;3(5):457-461.
 69. Dilman VM, Berstein LM, Yevtushenko TP, Tsyrlina YV, Ostroymova MN, Bobrov YuF, Revskoy SYu, Kovalenko IG, Simonov NN. Preliminary evidence on metabolic rehabilitation of cancer patients. *Arch Geschwulstforsch*. 1988;58(3):175-183.
 70. Demark-Wahnefried W, Campbell KL, Hayes SC. Weight management and its role in breast cancer rehabilitation. *Cancer*. 2012 Apr 15;118(8 Suppl):2277-2287. doi: 10.1002/cncr.27466.
 71. Veerman JL, Barendregt JJ, Forster M, Vos T. Cost-effectiveness of pharmacotherapy to reduce obesity. *PLoS One*. 2011;6(10):e26051. Epub 2011 Oct 27.
 72. Chuang HY, Chang YF, Hwang JJ. Antitumor effect of orlistat, a fatty acid synthase inhibitor, is via activation of caspase-3 on human colorectal carcinoma-bearing animal. *Biomed Pharmacother*. 2011 Jul;65(4):286-292. Epub 2011 Jun 12.
 73. Yashkov Yul. Khirurgicheskie metody lecheniya ozhireniya. In: Obesity (ed. by Dedov II, Mel'nichenko GA). Moscow: MIA; 2004. 407-430.
 74. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011 Jun;28(6):628-642. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03306.x.
 75. de la Cruz-Munoz N, Messiah SE, Arheart KL, Lopez-Mitnik G, Lipshultz SE, Livingstone A. Bariatric surgery significantly decreases the prevalence of type 2 diabetes mellitus and prediabetes among morbidly obese multiethnic adults: long-term results. *J Am Coll Surg*. 2011 Apr;212(4):505-511; discussion 512-513.
 76. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, Bengtsson C, Boucharde C, Carlsson B, Dahlgren S, Jacobson P, Karason K, Karlsson J, Larsson B, Lindroos AK, Lönroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Carlsson LM; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jul;10(7):653-662. Epub 2009 Jun 24.
 77. Ashrafian H, Ahmed K, Rowland SP, Patel VM, Gooderham NJ, Holmes E, Darzi A, Athanasiou T. Metabolic surgery and cancer: protective effects of bariatric procedures. *Cancer*. 2011 May 1;117(9):1788-1799. doi: 10.1002/cncr.25738. Epub 2010 Nov 29.

Берштейн Лев Михайлович

д.м.н., проф., руководитель лаборатории онкоэндокринологии, ФГБУ НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург
E-mail: levmb@endocrin.spb.ru