

HYPERGLYCEMIA – A FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF CANCER IN PATIENTS WITH DIABETES¹²

Assist. Yuliyana Georgieva

Department of Health Care,

“Angel Kanchev” Univesity of Ruse

Phone: 0887-791-631

E-mail: ygeorgieva@uni-ruse.bg

Abstract: *Diabetes mellitus (DM) has been known to mankind since ancient times. The first official record of a diabetic condition is from 3,000 years ago in the Ebers Papyrus (1500-1300 BC), which records a condition of “excessive excretion of urine. According to the World Health Organization, diabetes mellitus includes a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia, which is the result of a disturbance in insulin secretion, insulin action and/or both together.*

Malignant tumors are most often multifactorial. Epidemiological studies have shown that hyperglycemia increases the prevalence and mortality of certain malignant diseases, such as breast cancer, liver cancer, bladder cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, endometrial cancer.

The number of scientific studies investigating the link between diabetes and cancer is growing. Epidemiological data currently show that people with diabetes are at higher risk of developing certain types of cancer – breast, endometrial, liver, pancreatic and colon. Diabetes can affect the neoplastic process by several mechanisms, including hyperinsulinemia, hyperglycemia, or chronic inflammation.

Keywords: *Diabetes mellitus, Hyperglycemia, Hyperinsulinemia, Tumorigenesis, Cancer.*

JEL Codes: I1, I12

ВЪВЕДЕНИЕ

Захарният диабет (ЗД) е известен на човечеството от древността. Първите официални данни за описване на диабетно състояние са от преди 3000 години в папируса на Ebers (1500-1300 г. пр. н. е.), където е записано състояние на „прекалено голямо изпразване на урина. Счита се, че това е един от най-древните източници, описващи диабетното състояние (Britannica, Т., 2019).

Всяка година около 7 милиона души се диагностицират със ЗД, като 70 000 от тях са деца. Това означава, че на всеки 10 секунди двама души се разболяват (World Health Organization, 2019). Според прогнозите на Световната Здравна Организация, до 2030 г. броят на страдащите от диабет ще надхвърли 500 милиона души, а до 2045 г. те ще достигнат почти 700 милиона.

Според СЗО ЗД представлява група метаболитни заболявания, характеризиращи се с хипергликемия, която е резултат от нарушение в инсулиновата секреция, инсулиновото действие и/или от двете заедно (World Health Organization, 1999).

Злокачествените тумори най-често са мултифакторни. Епидемиологичните проучвания показват, че хипергликемията повишава разпространението и смъртността от някои злокачествени заболявания, като рак на гърдата, черния дроб, пикочния мехур, панкреаса, колоректалния рак, рак на ендометриума. Раковите клетки се влияят от средата, в която се развиват и зависят от метаболизма. Тези характеристики и метаболитните нарушения могат да повлияят на разпространението и пролиферацията им (Chang, Sh., Yang, V, 2016).

ИЗЛОЖЕНИЕ

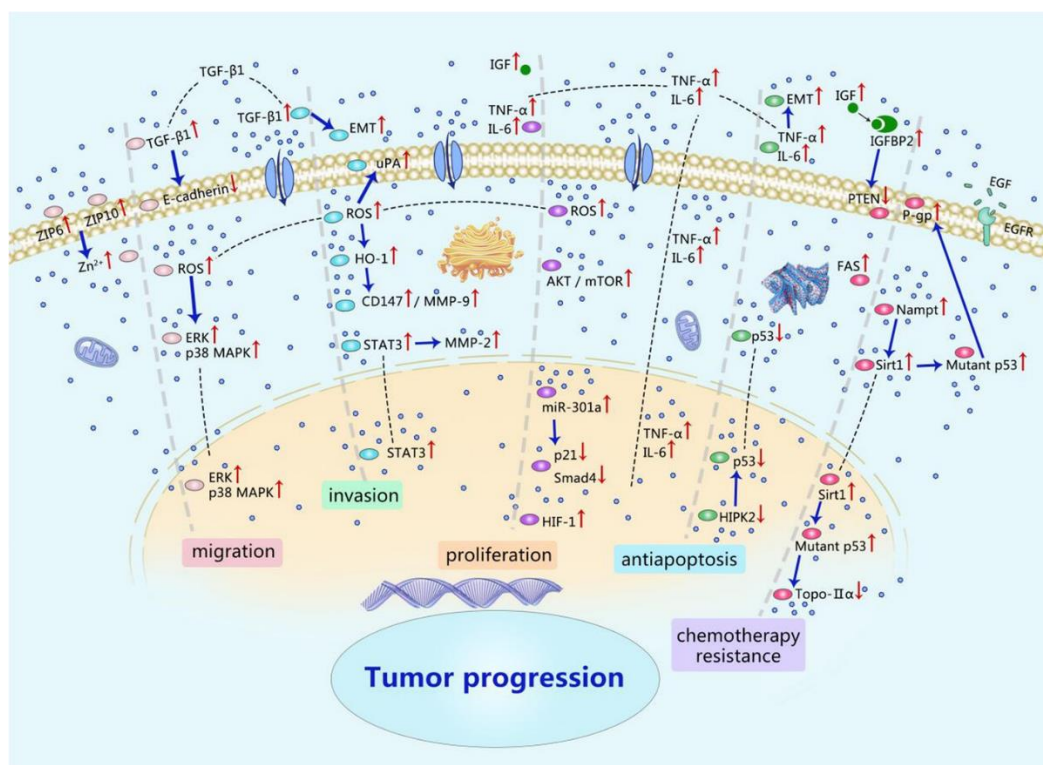
Връзка между хипергликемията и туморогенезата

Глюкозата е прост въглехидрат, който доставя енергия на всяка клетка в тялото. Вътре в клетките глюкозата се разгражда (гликолиза) и освобождава енергията от молекулата си.

¹² Докладът е представен на 27.10.2023 г. в секция Здравни грижи с оригинално заглавие на български език: Хипергликемията – фактор за развитието на рак при пациенти със захарен диабет

Раковите клетки се нуждаят от постоянен източник на енергия. След антитуморно лечение те имат огромна нужда от глюкоза (Airley, RE., Mobasher, A., 2007). Според Chang, Sh., Yang, V.(2016), основният механизъм за набавяне на енергия и на раковите клетки е гликолизата. Редица епидемиологични и експериментални проучвания подкрепят хипотезата, че високите стойности на глюкозата в кръвта може да стимулира пролиферацията, инвазията и миграцията на раковите клетки, с което благоприятства развитието на някои видове рак (Chang, Sh., Yang, V, 2016).

Фигура 1 показва ефектите на хипергликемията върху прогресията на туморните заболявания



Фиг. 1 Основни механизми в прогресията на рака при хипергликемия (Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2019)

Според Cifarelli and All, връзката между диабета и рака се влияе от затлъстяването, тъй като имат някои общи характеристики (Cifarelli and All, 2015).

В световен мащаб над 2 млрд. души са с наднормено тегло. През 1926 г. Ото Варбург съобщава, че раковите клетки имат способността да получават енергия както при аеробен, така и при анаеробен метаболизъм чрез гликолиза. Тази характеристика става известна като ефекта на Вартбург. Последващите научни изследвания показват, че раковите клетки се влияят от хранителните вещества и нивото на хормоните в средата, в която се размножават. Смята се, че взаимодействията между метаболитния статус на организма и отделните характеристики на туморите са в основата на връзките между затлъстяването, диабета и рака (Gallagher, EJ., LeRoith, D., 2015).

Липсата на контрол на глюкозния толеранс води до късно диагностициране, ранно настъпващи усложнения и значително понижава качеството на живот (American Diabetes Association, 2014).

Доказателствата за връзка между продължителната хипергликемия и рака продължават да нарастват. Все още не е изяснен биологичният механизъм, който се протича в организма и пряко влияе върху туморогенезата. Към настоящия момент научните проучванията показват, че хипергликемията е един от ключовите фактори в хипотезата, че диабетът повишава риска от някои видове рак. Продължителната хипергликемия поддържа локален възпалителен

процес в организма. Този механизъм от стимулира производството на цитокини, вкл. на интерлевкин-6 (IL-6), фактор на туморна некроза- α (TNF- α). Част от тях могат да стимулират онкогенната експресия, да регулират клетъчния цикъл, да насърчат пролиферацията на туморни клетки (Pothiwala, P., Jain, SK., Yaturu, S., 2009).

Лошият гликемичен контрол може да увеличи риска от инфекции и хоспитализации при пациенти с диабет. За пациенти с рак и диабет поддържането на гликемичен контрол по време на лечението за рак може да бъде важен фактор за подобряване на преживяемостта (Joung, KH., Jeong, JW., Ku, BJ., 2015).

Връзка между хиперинсулинемията и някои видове рак

Интересът към проучване и изследване на връзката между диабета и рака нараства. Увеличава се броя на научните изследвания, които проучват тази връзка. Към този момент епидемиологичните данни показват, че хората с диабет тип 2 са изложени на по-висок риск от развитие на някои видове рак – на гърдата, ендометриума, черния дроб, панкреаса и дебелото черво. Диабетът може да повлияе на неопластичния процес по няколко механизма, включително хиперинсулинемия, хипергликемия или хронично възпаление. (Giovannucci, E., et al., 2010).

Инсулинът е единственият хормон в организма, който понижава нивото на кръвната захар. Секретира се от β -клетките на панкреаса и е фактор на растежа. Повишените му нива са рисков фактор за някои видове рак. Хиперинсулинемията е състояние на излишък на инсулин спрямо нуждите на организма за поддържане на нормогликемия. Съществува силна връзка между хиперинсулинемията и хроничното нискостепенно възпаление. При лабораторни изпитвания с мишки научно е доказано, че умерената хиперинсулинемия е достатъчна, за да причини възпаление на мастната тъкан (Zhang, AMY., Wellberg, EA., Kopp, JL., Johnson, JD., 2021).

В лабораторни условия са проведени и редица клинични изпитвания върху дрозофили и мишки. Резултати показват, че хиперинсулинемията стимулира туморогенезата на епителните клетки при дрозофилите. Ендогенната хиперинсулинемия допринася за панкреатичен дуктален аденокарцином при мишки. Остава неясен механизъм, чрез който хиперинсулинемията контролира началния етап на туморогенезата (Yu, S., Rina, N., Daisuke, K., Pierre, L., Tatsushi, I., 2020).

Рак на черния дроб – До 80% от хората с диабет тип 2, имат повишен риск от неалкохолна стеатохепатит, цироза и последващ хепатоцелуларен карцином (Shu-Chun, Ch., Wei-Chung, VY., 2016). Клиничните проучвания съобщават за 2-3-кратно увеличение на хепатоцелуларния карцином при пациенти с предшестващ диабет тип 2 и едновременно с това страдащи от неалкохолно мастно чернодробно заболяване. Това се обяснява с дългосрочното излагане на черния дроб на високи концентрации на инсулин в порталната циркулация.

Рак на панкреаса – 80 % от пациентите с рак на панкреаса имат инсулинова резистентност, непоносимост към глюкоза или диабет, което потвърждава връзката на хипергликемията с рака на панкреаса. Честотата на рак на панкреаса е 2-3 пъти по-висока при пациенти с диабет. Серия от клинични проучвания показват, че диабетът при пациенти с рак на панкреаса е свързан с периферната инсулинова резистентност. Инсулинът подобрява засиления туморен растеж, а глюкозата и свободните мастни киселини, мобилизирани по време на диабет, служат като гориво при рак на панкреаса (William, E., Fisher, WE., Boros, LG., Schirmer, WJ., 1995).

Колоректален карцином – хиперинсулинемията е основният медиатор свързващ колоректалния карцином и диабета. Рискът от този вид рак е по-висок с 20-30% при пациенти със 3Д тип 2. Инсулинът предизвиква клетъчна пролиферация. Високите циркулиращи нива на инсулин и С-пептид се свързват с повишаване на риска от колоректален рак (Renahan, AG., Shalet, SM., 2005).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ракът и ЗД са две от водещите причини за смърт в света днес 1 и честотата им продължава да нараства. Хората с диабет са изложени на по-висок риск от развитие на рак, по-специално рак на гърдата, дебелото черво, ендометриума, черния дроб и панкреаса. Към момента на диагностицирането на рака 18 до 30% от пациентите са със ЗД.

Лошият гликемичен контрол, инсулиновата резистентност, хиперинсулинемията и хроничното възпаление, съпътстващи захарния диабет, са силно свързани с рака. Биологичните механизми на тези връзки все още са в процес на изясняване. Научните проучвания и клинични изследвания потвърждават хипотезата, че хиперинсулинемията насърчава проявата на някои видове рак, а хипергликемията допринася за прогресията и пролиферацията на рака.

REFERENCES

- American Diabetes Association (2014), *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care 1 January 2014; 37 (Supplement_1): S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>. (Accessed on 29.09.2023)
- Airley, RE., Mobasher, A. (2007), *Hypoxic regulation of glucose transport, anaerobic metabolism and angiogenesis in cancer: novel pathways and targets for anticancer therapeutics*. *Chemotherapy*. 2007;53(4):233-56. doi: 10.1159/000104457. Epub 2007 Jun 25. PMID: 17595539. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17595539/>
- Britannica, T. (2019), *Editors of Encyclopaedia. "Ebers papyrus."* Encyclopedia Britannica, August 7, 2019. URL: <https://www.britannica.com/topic/Ebers-papyrus>. (Accessed on 01.09.2023)
- Gallagher, EJ., LeRoith, D. (2015), *Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality*. *Physiol Rev*. 2015 Jul;95(3):727-48. doi: 10.1152/physrev.00030.2014. PMID: 26084689; PMCID: PMC4491542.
- Cifarelli, V., Lashinger, LM., Devlin, KL., Dunlap, SM., Huang, J., Kaaks, R., Pollak, MN., Hursting, SD., (2015), *Metformin and Rapamycin Reduce Pancreatic Cancer Growth in Obese Prediabetic Mice by Distinct MicroRNA-Regulated Mechanisms.*, *Diabetes*, 2015 May;64(5):1632-42. doi: 10.2337/db14-1132. Epub 2015 Jan 9. PMID: 25576058; PMCID: PMC4407853. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25576058/> (Accessed on 17.09.2023).
- Giovannucci, E., Harlan, DM., Archer, MC., Bergenstal, RM., Gapstur, SM., Habel, LA. et al., (2010), *Diabetes and cancer: A consensus report*. *Diabetes Care*. 2010;33:1674–85.
- Shu-Chun, Ch., Wei-Chung, VY., (2016), *Hyperglycemia, tumorigenesis, and chronic inflammation*, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Volume 108, 2016, Pages 146-153, ISSN 1040-8428, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.11.003>. (Accessed on 30.09.2023)
- Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, ISSN: 1756-9966 (2019), URL: <https://jccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-019-1309-6/figures/1>. (Accessed on 17.09.2023).
- Joung, KH., Jeong, JW., Ku, BJ. (2015), *The association between type 2 diabetes mellitus and women cancer: the epidemiological evidences and putative mechanisms*. *Biomed Res Int*. 2015;2015:920618. doi: 10.1155/2015/920618. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25866823; PMCID: PMC4383430.
- Li, W., Zhang, X., Sang, H. et al. (2019), *Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases*. *J Exp Clin Cancer Res* 38, 327 (2019). URL: <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1309-6> (Accessed on 17.09.2023)
- Pothiwala, P., Jain, SK., Yaturu, S. (2009), *Metabolic syndrome and cancer*. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7:279–88.
- Renahan, AG., Shalet, SM. (2005), *Diabetes, insulin therapy, and colorectal cancer*. *BMJ*. 2005 Mar 12;330(7491):551-2. doi: 10.1136/bmj.330.7491.551. PMID: 15760973; PMCID: PMC554015.
- World Health Organization. (1999). *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation*. Part 1, Diagnosis and classification of

diabetes mellitus. World Health Organization. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y. (Accessed on 01.09.2023)

World Health Organization (2019)., *Classification of diabetes mellitus*. World Health Organization. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>. (Accessed on 01.09.2023)

William E. Fisher, WE., Boros, LG., Schirmer, WJ. (1995), Reversal of enhanced pancreatic cancer growth in diabetes by insulin, *Surgery*, Volume 118, Issue 2, 1995, Pages 453-458, ISSN 0039-6060, [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(05\)80358-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(05)80358-7). (Accessed on 29.09.2023)

Yuya, S., Rina, N., Daisuke, K., Pierre, L., Tatsushi, I. (2020), *Hyperinsulinemia Drives Epithelial Tumorigenesis by Abrogating Cell Competition*, *Developmental Cell*, Volume 53, Issue 4, 2020, Pages 379-389.e5, ISSN 1534-5807, <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.04.008>. (Accessed on 30.09.2023)

Zhang, AMY., Wellberg, EA., Kopp, JL., Johnson. JD. (2021), *Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer*. *Diabetes Metab J*. 2021 May;45(3):285-311. doi: 10.4093/dmj.2020.0250. Epub 2021 Mar 29. Erratum in: *Diabetes Metab J*. 2021 Jul;45(4):622. PMID: 33775061; PMCID: PMC8164941.

Докладът отразява резултати от работата по проект № 2023 – ФО33Г – 01, финансиран от фонд „Научни изследвания“ на Русенския университет.