

Сахарный диабет и рак – аверс и реверс

Л. Ю. Моргунов, ORCID: 0000-0002-6608-2825, morgunov.l.y@mail.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российской университет дружбы народов, Медицинский институт; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме. Сахарный диабет и рак – распространенные заболевания, от которых страдают соответственно 425 миллионов и 33 миллиона человек во всем мире. Возможные биологические связи включают гиперинсулинемию, гипергликемию и хроническое воспаление, обусловленное ожирением, а также инсулиноподобный фактор роста-1, избыточную продукцию цитокинов. Риски рака, ассоциированные с сахарным диабетом 2 типа, более чем в 2 раза выше для рака печени, поджелудочной железы и эндометрия, в 1,2 и 1,5 раза выше для рака толстой кишки, молочной железы и мочевого пузыря. Распространенность ранее существовавшего диабета у онкологических больных с раком любой локализации оценивалась в 20,7% и представляется высокой у пациентов с раком печени и поджелудочной железы независимо от пола. Разные типы сахарного диабета ассоциируются с различной локализацией рака: сахарный диабет 2 типа – с повышенным риском рака молочной железы, толстой кишки, поджелудочной железы, в то время как сахарный диабет 1 типа тесно соотносится с раком желудка, поджелудочной железы, эндометрия и шейки матки. Ожирение вкупе с сахарным диабетом также ассоциируется с повышенным риском злокачественных новообразований эндометрия, колоректального рака и рака молочной железы в постменопаузе. Повышенный риск рака поджелудочной железы у пациентов с впервые выявленным диабетом по сравнению с давним сахарным диабетом указывает на сложную и двунаправленную связь. Длительно существующий сахарный диабет является предрасполагающим фактором для рака поджелудочной железы, повышая риск злокачественности в 1,5-2 раза, а впервые возникший диабет может быть ранним проявлением опухоли. Антидиабетические препараты также оказывают влияние на риск рака, а лекарства, используемые для лечения рака, могут либо сами вызывать диабет, либо усугублять существующий. Имеется взаимосвязь между раком и сахарным диабетом как 1, так и 2 типа. Метформин может снижать риск рака. Клинические исследования, выполненные в отношении инсулина гларгин, дают противоречивые результаты, и нельзя ни подтвердить, ни исключить канцерогенный риск аналогов инсулина пролонгированного действия. При ведении пациентов с сахарным диабетом, особенно при его первичной диагностике, желательно проходить рекомендованные согласно возрасту и полу скрининги на рак.

Ключевые слова: сахарный диабет, рак, метформин, инсулин.

Для цитирования: Моргунов Л. Ю. Сахарный диабет и рак – аверс и реверс // Лечашчи Врач. 2022; 3 (25): 15-21. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.002

Diabetes and cancer – obvers and reverse

Leonid Yu. Morgunov, ORCID: 0000-0002-6608-2825, morgunov.l.y@mail.ru

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

Abstract. Diabetes mellitus and cancer are common diseases that affect 425 million and 33 million people worldwide, respectively. Possible biological links include hyperinsulinemia, hyperglycemia and chronic inflammation caused by obesity, as well as insulin-like growth factor-1, excessive cytokine production. The risks of cancer associated with diabetes mellitus type 2 are more than 2 times higher for liver, pancreatic and endometrial cancers, 1,2 and 1,5 times higher for colon, breast and bladder cancers. The prevalence of pre-existing diabetes in cancer patients with cancer of any localization was estimated at 20,7% and appears to be high in patients with liver and pancreatic cancer, regardless of gender. Different types of diabetes mellitus are associated with different localization of cancer: diabetes mellitus type 2 is associated with an increased risk of breast, colon, and pancreatic cancer, while diabetes mellitus type 1 is closely correlated with cancer of the stomach, pancreas, endometrium, and cervix. Obesity, coupled with diabetes, is also associated with an increased risk of endometrial malignancies, colorectal cancer and postmenopausal breast cancer. The increased risk of pancreatic cancer in patients with newly diagnosed diabetes compared to long-term diabetes indicates a complex and bidirectional relationship. Long-term diabetes mellitus is a predisposing factor for pancreatic cancer, increasing the risk of malignancy by 1,5-2 times, and first-time diabetes may be an early manifestation of a tumor. Antidiabetic drugs also have an impact on cancer risk, and drugs used to treat cancer can either cause diabetes themselves or worsen existing ones. There is a relationship between cancer and both type 1 and type 2 diabetes. Metformin may reduce the risk of cancer. Clinical studies performed on insulin glargine give contradictory results, and it is impossible to confirm or exclude the carcinogenic risk of long-acting insulin analogues. When managing patients with diabetes mellitus, especially during its primary diagnosis, it is advisable to undergo cancer screenings recommended according to age and gender.

Keywords: diabetes mellitus, cancer, metformin, insulin.

For citation: Morgunov L. Yu. Diabetes and cancer – obvers and reverse // Lechaschi Vrach. 2022; 3 (25): 15-21. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.002

Сахарный диабет (СД), одно из наиболее распространенных заболеваний, представляет собой группу метаболических нарушений, характеризующихся стойкой гипергликемией. Глобальная распространенность СД среди взрослых достигла 425 млн в 2017 г. и продолжает расти [1]. Предполагается, что существует симбиоз между СД, особенно СД 2 типа, и канцерогенезом. Возможные биологические связи включают гиперинсулинемию, гипергликемию и хроническое воспаление, обусловленное ожирением. Хотя наиболее сильная ассоциация существует между СД и раком поджелудочной железы и печени, в канцерогенезе диабетиков принимают участие молочная железа, эндометрий, мочевой пузырь и почки. Проведенные исследования продемонстрировали, что существует корреляция между заболеваемостью злокачественными новообразованиями (ЗНО) и антидиабетическими препаратами: ряд из них снижает риск канцерогенеза, но некоторые увеличивают его [2].

СД и рак – распространенные заболевания, которыми страдают соответственно 425 млн и 33 млн человек во всем мире. Следовательно, существует большой потенциал совпадения, когда у людей с диабетом развивается рак, и наоборот. Влияние сахароснижающей терапии также может стать важным фактором у пациентов с СД 2 типа и высоким риском возникновения или рецидива рака [3].

Корреляции между СД и раком могут быть объяснены многочисленными механизмами. Так, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), ИФР-2, рецептор ИФР-1, инсулин и инсулиновый рецептор играют роль в развитии и прогрессировании рака, несмотря на то, что данные рандомизированных контролируемых исследований не всегда подтверждают, хотя и не опровергают ассоциации СД и его лечения с риском заболеваемости раком [4].

E. Saito и соавт. (2016 г.) оценили долю риска рака, ассоцииированного с СД с 2010 по 2030 гг., используя объединенный анализ 8 крупномасштабных японских когортных исследований заболеваемости/смертности от рака в 2010 г. и прогнозируемых параметров на 2030 г. Результаты продемонстрировали, что в период с 2010 по 2030 г. предполагается увеличение общего числа случаев рака и смертности от него на 38,9% и 10,5% соответственно у взрослых старше 20 лет. В период с 2010 по 2030 г. ожидается увеличение числа дополнительных случаев рака, связанных с СД 2 типа, на 26,5% у мужчин и 53,2% у женщин. Повозрастной анализ показал, что доля раковых заболеваний среди взрослых увеличится в возрасте > 60 лет с течением времени, но не изменится у взрослых в возрасте 20-59 лет [5].

Обоюдная диагностика рака и СД у одного и того же человека нередка. Относительные риски, ассоциированные с СД 2 типа, более чем в 2 раза выше для рака печени, поджелудочной железы и эндометрия. Относительный риск несколько ниже (в 1,2-1,5 раза) для рака толстой кишки, молочной железы и мочевого пузыря, а вот относительный риск рака легких составляет меньше 1. Доказательства для других ЗНО (например, почки и неходжкинской лимфомы) неубедительны, а рак предстательной железы (РПЖ) встречается у пациентов с СД реже. В то время как антидиабетические препараты оказывают незначительное влияние на риск рака, средства, используемые для его лечения, могут либо вызывать СД, либо усугублять его. Если гиперинсулинемия действует как критическая связь для повышенного риска рака и СД 2 типа, можно предсказать, что пациенты с СД 1 типа будут иметь иную картину онкологического риска

по сравнению с больными СД 2 типа. Полученные результаты показали, что у пациентов с СД 1 типа повышен риск рака желудка, шейки матки и эндометрия, этот тип СД соотносится с умеренно повышенным риском рака в целом и конкретных видов рака, которые отличаются от ассоциированных с СД 2 типа [6].

I. C. Lega и соавт. (2016 г.) провели ретроспективное популяционное когортное исследование с участием более миллиона взрослых, проживающих в Онтарио (Канада), чтобы оценить временную связь между СД и заболеваемостью раком в трех периодах – в течение 10 лет до установления диагноза диабета, в пределах первых 3 месяцев и затем от 3 месяцев до 10 лет после его диагностики. У пациентов с СД оказалось значительно больше шансов заболеть раком в течение 10 лет до постановки диагноза СД по сравнению с субъектами без диабета (ОР 1,23; 95% ДИ 1,19-1,27). Заболеваемость раком оказалась значительно выше у лиц с СД в течение 3-месячного периода после установления диагноза диабета (ОР 1,62; 95% ДИ 1,52-1,74), тогда как риск не возрастал в более поздние сроки (ОР 0,97; 95% ДИ 0,95-0,98). Аналогичные тенденции были отмечены для отдельных видов рака. Таким образом, пациенты с СД имели значительно более высокий риск развития большинства видов рака, который был ограничен периодами до и сразу после диагностики диабета. Наблюдаемый в течение первых 3 месяцев после постановки диагноза СД период наибольшего риска предполагает частичную роль систематической ошибки обнаружения в очевидной взаимосвязи между диабетом и раком [7].

Chien-Ming Lin и соавт. (2015 г.), используя репрезентативные данные о страховых выплатах на Тайване с 2005 по 2010 г., выявили 36 270 пациентов с СД и 145 080 субъектов сравнения без него. В рамках общенационального популяционного когортного исследования оценивались связь между десятью основными причинами смерти от рака и влияние терапии СД на риск развития ЗНО. Заболеваемость раком оказалась значительно выше у пациентов с СД, чем без него ($p < 0,001$). Риск канцерогенеза, вызванного СД, был наибольшим при гастроэнтерологических ЗНО (рак печени, поджелудочной железы и колоректальный), а также при раке легких, молочной железы и полости рта ($p < 0,001$). Метформин снижал риск рака легких и печени, но оказывал меньшее влияние на колоректальный. Ингибиторы α -глюкозидазы уменьшали риск развития рака печени, толстой кишки и молочной железы. За исключением инсулина средней продолжительности действия, лечение инсулином быстрого, длительного и комбинированного действия снижало общий риск рака среди всех пациентов с СД. Согласно анализу подгрупп, лечение инсулином длительного действия снизило риск рака легких, печени и колоректального рака. В свете полученных данных было рекомендовано более тесное сотрудничество онкологов с эндокринологами в целях обеспечения оптимальной противораковой терапии и лечения СД у пациентов, одновременно страдающих обоими заболеваниями [8].

Эпидемиологические исследования показывают, что риск некоторых видов рака возрастает у лиц, госпитализированных по поводу СД 2 типа, что может быть нерепрезентативным для всей популяции пациентов с СД 2 типа, поскольку большинство из них лечатся в системе первичной медико-санитарной помощи. Чтобы изучить риск развития ЗНО у лиц с СД 2 типа, поступающих из больниц и учреждений первичной медико-санитарной помощи, а также у их братьев,

сестер и супругов, применялись стандартизованные коэффициенты заболеваемости (СКЗ) для систематической оценки рисков 35 локализаций/типов рака у лиц с СД 2 типа с использованием общенационального шведского протокола из базы данных за период с 1964 по 2010 г. Повышенные СКЗ были зарегистрированы для 24 локализаций/типов рака у лиц с СД 2 типа. Самые высокие СКЗ отмечались при раке поджелудочной железы и печени (2,98 и 2,43 соответственно). Снижение СКЗ было обнаружено при раке простаты. Пять видов рака показали увеличение СКЗ в течение всего периода наблюдения: рак толстой кишки, печени, поджелудочной железы, эндометрия и почек. Пациенты с СД 2 типа, получающие стационарную, амбулаторную и первичную медико-санитарную помощь, продемонстрировали сходные модели риска. Общие СКЗ для рака у братьев, сестер и супругов больных СД 2 типа составили 0,97 и 1,01 соответственно. У получающих инсулин оказался повышенный риск ЗНО. Это исследование показало повышенный риск 24 онкологических заболеваний у людей с СД 2 типа, но не их братьев, сестер или супругов [9].

У онкологических больных с СД прогноз хуже, однако популяционное бремя этой мультиморбидности остается неизвестным. E. Saito с соавт. (2020 г.) провели исследование, направленное на оценку показателей заболеваемости и распространенности ЗНО с СД в Японии, используя данные о выживаемости из регистров онкологических заболеваний. Заболеваемость ЗНО, ассоциированными с СД, оценивалась отдельно для пациентов с ранее существовавшим диабетом и без него и использовалась для оценки 5-летней распространенности рака. Распространенность ранее существовавшего диабета у онкологических больных с опухолями любой локализации оценивалась в 20,7%. Распространенность диабета оказалась высокой у пациентов с раком печени и поджелудочной железы независимо от пола [10].

Хотя когортные исследования с использованием обычных регрессионных моделей неизменно демонстрируют повышенный риск рака у пациентов с СД 2 типа, может существовать и обратная причинно-следственная связь, и остается неясным, способствует ли диабет сам по себе развитию ЗНО. A. Goto с соавт. (2020 г.) провели исследование «случай-когорта» у 10 536 подгрупп и 3541 пациента с впервые диагностированным случаем рака у 32 949 участников в возрасте 40–69 лет в рамках проспективного исследования на базе Центра общественного здравоохранения Японии. Для оценки отношений рисков ассоциации СД и ЗНО использовался метод обратной взвешенной дисперсии. Соотношение рисков рака на удвоение вероятности СД составило 1,03 (95% ДИ 0,92–1,15) в целом и 1,08 (95% ДИ 0,73–1,59) для поджелудочной железы, 0,80 (95% ДИ 0,57–1,14) для печени и 0,90 (95% ДИ 0,74–1,10) для толстой кишки. Использование данных крупномасштабного полигеномного исследования ассоциации колоректального рака в Японии сузило доверительный интервал (ОР 1,00; 95% ДИ 0,93–1,07). Это проспективное менделевское рандомизированное исследование с большим количеством случаев ЗНО не продемонстрировало убедительных доказательств, подтверждающих связь между диабетом и риском рака [11].

СД 2 типа ассоциируется с повышенным риском рака молочной железы (РМЖ), толстой кишки, поджелудочной железы и других типов ЗНО, в то время как СД 1 типа тесно соотносится с раком желудка, поджелудочной железы, эндометрия и шейки матки. Постулируемые механизмы высокого риска развития ЗНО при СД включают не только гипергли-

кемию, гиперинсулинемию со стимуляцией ИФР-1, а также ожирение, но и избыточную продукцию цитокинов, которые служат общим базисом как для рака, так и для диабета [12].

Связь между СД 1 типа и онкологическим риском пока изучена недостаточно. M. F. Sona и соавт. (2018 г.) провели поиск наблюдательных исследований в базах данных PubMed и EMBASE, в которых изучалась связь между СД 1 типа и раком; в окончательный анализ включили 15 обсервационных исследований (с двумя «случай-контроль») и 13 когортных с 31 893 случаями рака у 1 915 179 участников. В метаанализе моделей случайных эффектов пациенты с СД 1 типа имели повышенный риск ЗНО (ОР 1,29; 95% ДИ 1,09–1,52; n = 15; I² = 95,2%), а в метаанализе подгруппы по локализации ЗНО СД 1 типа значительно увеличивал риск рака желудка, легких, поджелудочной железы, печени, яичников и почек, но снижал риск РМЖ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,86–0,95; n = 9; I² = 0%) [13].

Ожирение вкупе с СД также ассоциируется с повышенным онкологическим риском. Наиболее распространенными видами рака, ассоциированными с этим тандемом, являются ЗНО эндометрия, колоректальный рак и РМЖ в постменопаузе [14].

Данные проведенных исследований свидетельствуют об ассоциации СД с повышенной летальностью от рака. Общие факторы (возраст, ожирение, отсутствие физической активности и курение) могут способствовать повышению риска рака у пациентов с СД. Биологические механизмы, объединяющие СД и ЗНО, включают гипергликемию, гиперинсулинемию, повышенную биоактивность ИФР-1, окислительный стресс, нарушение регуляции половых гормонов и хроническое воспаление. Все пациенты с СД должны проходить рекомендованный согласно возрасту и полу скрининг на рак в целях первичной профилактики и раннего его выявления; кроме того, при рутинной диагностике СД следует проявлять настороженность в отношении этой патологии [15].

Для оценки уровня смертности от ЗНО у взрослых с диагностированным диабетом и без него J. L. Harding и соавт. (2020 г.) использовали данные пациентов, принявших участие в Национальном опросе по вопросам здоровья США в 1985–2012 гг., увязанные с Национальным индексом смертности и Национальным центром статистики здравоохранения. Летальность от рака классифицировалась в соответствии с первопричиной смерти. Коэффициенты смертности за 5 периодов времени (1988–1994, 1995–1999, 2000–2004, 2005–2009, 2010–2015 гг.) оценивались с использованием моделей дискретной регрессии Пуассона с поправкой на возраст, пол и расу или этническую принадлежность с «р» для линейного тренда. Уровни смертности от рака были стратифицированы по статусу диабета и периоду, а общие показатели смертности от ЗНО дополнительно стратифицировались по полу, расе или этнической принадлежности, образованию и статусу, индексу массы тела (ИМТ).

Вероятность смерти от рака у взрослых с СД оказалась примерно на 30% выше, чем у людей без диабета; этот избыточный риск со временем не уменьшился. У взрослых с СД показатели смертности от ЗНО не снизились в некоторых подгруппах населения (включая чернокожих, людей с более низким уровнем образования и ожирением); риск возрастал у взрослых с ожирением даже без СД. Снижение общей смертности от рака у взрослых с СД, по-видимому, обусловлено относительным снижением заболеваемости раком поджелудочной (55%) и молочной железы (65%), тогда как

в случае рака легких наблюдалось умеренное снижение (7%). Таким образом, снижение показателей смертности от ЗНО наблюдалось у взрослых с СД и без него, однако у взрослых с СД по-прежнему больше шансов умереть от рака, чем у людей без диабета [16].

Эпидемиологические исследования указывают на взаимосвязь между СД 2 типа и раком поджелудочной железы. Повышенный риск его развития у пациентов с впервые выявленным диабетом по сравнению с давним СД, наблюдался в нескольких эпидемиологических исследованиях, указывает на сложную и двунаправленную связь, причем давний диабет является предрасполагающим фактором для рака поджелудочной железы (повышенный риск злокачественности в 1,5-2 раза), а впервые возникший – ранним проявлением опухоли. Выявление клинических признаков и биомаркеров, позволяющих отличить диабет, связанный с раком поджелудочной железы, от СД 2 типа, важно для улучшения лечения и выживаемости; рассматривается возможность визуализации с помощью магнитно-резонансной терапии (МРТ) у пациентов среднего возраста с впервые возникшим диабетом [17].

26 исследований «случай-контроль», опубликованных до 2017 г., с участием 7702 пациентов с раком поджелудочной железы и 10 186 – из группы контроля из 6 баз данных (PubMed, Embase, Web of Science, Кокрановская библиотека, Китайская биомедицинская база данных и национальная инфраструктура знаний Китая), продемонстрировали общую суммарную оценку взаимосвязи между СД и раком поджелудочной железы в 3,69 (95% ДИ 3,12-4,37). Риск развития рака поджелудочной железы оказался обратно пропорционален длительности диабета, при этом самая высокая его вероятность встречается у пациентов с диабетом < 2 лет, где он был более чем в 2 раза выше, чем у лиц с СД с анамнезом 2-4 или 5-10 лет (ОР 4,92; 95% ДИ 4,16-5,80 по сравнению с ОР 1,92; 95% ДИ 1,30-2,85/ОР 2,14; 95% ДИ 1,49-3,09) [18].

Около 80% больных раком поджелудочной железы имеют нарушения метаболизма глюкозы. Ряд исследований не подтверждает возрастания риска рака поджелудочной железы при длительном СД, но его дебют ассоциируется с таким вследствие гиперинсулинемии и гипергликемии [19]. К сожалению, аденокарцинома поджелудочной железы чаще всего обнаруживается на запущенной стадии, что ограничивает варианты лечения и определяет 5-летнюю выживаемость всего в 3-15%; она часто выявляется одновременно с первично диагностированным СД [20].

Подтверждена взаимосвязь между СД и риском РМЖ. Некоторые исследования связывают СД с высокоагрессивным трижды негативным РМЖ, который не реагирует на обычную гормональную или анти-HER2-терапию, быстро рецидивирует, метастазирует, более инвазивен по своей природе и устойчив к лекарственной терапии. Три основных метаболических нарушения (дислипидемия, гиперинсулинемия и гипергликемия), возникающие при СД, плотно соотносятся с потенциальными аберрантными молекулярными механизмами, которые могут привести к развитию онкогенного фенотипа ткани молочной железы, тем самым приводя к ускорению роста, пролиферации, миграции клеток, воспалению, ангиогенезу, метастазированию, а также ингибиции апоптоза в опухолевых клетках РМЖ [21].

РМЖ – одна из самых распространенных злокачественных опухолей среди женщин во всем мире. Y. Zhou и соавт. (2015) изучили связь между СД и выживаемостью

пациентов с РМЖ. Был проведен системный поиск исследований в базах данных Embase и MEDLINE за период с 1960 г. по 2014 г., в которых оценивалась связь между смертностью от РМЖ и СД. Для метаанализа было выбрано 20 публикаций, из которых 16 исследований содержали данные о смертности от всех причин, а 12 – от РМЖ. Опубликованные с 2001 по 2013 г. 20 исследований включали в общей сложности 2 645 249 пациентов, в том числе более 207 832 – с СД. Существовавший ранее СД ассоциировался с повышением на 37% риска общей смертности у женщин с РМЖ (ОР = 1,37; 95% ДИ 1,34-1,41; $p = 0,02$) и на 17% – риска смертности от РМЖ (ОР = 1,17; 95% ДИ 1,11-1,22; $p < 0,01$) [22].

Целью исследования N. Vrachnis и соавт. (2016 г.) являлось выяснение возможных механизмов ассоциации СД и ЗНО женской половой сферы и их эпидемиологической взаимосвязи, поиск велся в базах данных MEDLINE и Кокрановской библиотеки с момента создания до 2012 г., изучались статьи, посвященные распространению рака эндометрия, яичников и молочной железы у пациентов с СД. Были получены убедительные доказательства положительной связи между СД и риском данных видов рака. Предполагается, что инсулинерезистентность, сопровождающаяся вторичной гиперинсулинемией, обладает митогенным эффектом; кроме того, стероидные гормоны являются мощными регуляторами баланса между клеточной дифференцировкой, пролиферацией и апоптозом [23].

Исследования связи между СД и прогнозом рака простаты дали неоднозначные результаты, поэтому H. Cai и соавт. (2015 г.) провели в базе данных PubMed с момента создания до 2014 г. поиск статей, оценивающих влияние СД на исход у пациентов с РПЖ; выполнялся метаанализ. В него было включено 11 когортных исследований, из которых в семи выяснялась связь СД со смертностью от всех причин у больных РПЖ, еще в семи изучалась летальность от СД и РПЖ и в двух – взаимосвязь между СД и смертностью от РПЖ. Результаты метаанализа показали, что СД может значительно повлиять на частоту смертности от всех причин среди больных РПЖ (ОР = 1,50, 95% ДИ 1,25-1,79). Кроме того, СД коррелировал с общей смертностью при РПЖ (ОР = 1,26, 95% ДИ 1,20-1,33) и летальностью непосредственно от РПЖ (ОР = 1,83, 95% ДИ 1,33-2,52) [24].

Взаимосвязь СД с раком области головы и шеи (НС) до сих пор остается спорной. В некоторых работах у пациентов с СД отмечался повышенный риск рака ротовой полости, в то время как в других исследованиях этот риск был снижен. Исследование, проведенное M. R. Mekala и соавт. (2020 г.), оценивало связь СД и рака полости рта (РПР) при приеме метформина и без него, а также роль привычек пациентов; оно включало 2 основные группы – 500 пациентов с РПР; контрольную группу составили 500 субъектов одинакового возраста и пола без каких-либо предраковых заболеваний/состояний полости рта. У 1000 исследуемых наблюдалась обратная связь СД с РПР. В исследуемой и контрольной группах снижение риска наблюдалось у курильщиков (!) (ОР 1,131 и 95% ДИ 0,68-1,86) и не употребляющих алкоголь (ОР 1,78 и 95% ДИ 1,18-2,68). Использование метформина у больных СД ассоциировалось со снижением риска РПР (ОР 0,51, 95% ДИ 0,33-0,77) [25].

Цель исследования P. Ramos-Garcia и соавт. (2021 г.) заключалась в оценке данных о распространенности и риске рака и предраковых заболеваний полости рта у пациентов

с СД. Поиск в базах данных PubMed, Embase, Web of Science и Scopus сведений, опубликованных до ноября 2019 г., дал 1489 обсервационных исследований, 116 из них проанализировано в полном объеме, 52 включено в качественный синтез и 49 вошло в метаанализ. Суммарная распространность РПР у пациентов с СД составила 0,25% (95% ДИ 0,15-0,39) с большей вероятностью РПР у больных СД (ОР = 1,41 [95% ДИ 1,10-1,81], $p = 0,007$). У пациентов с РПР и СД регистрировалась более высокая смертность, чем в контрольной группе (ОР = 2,09 [95% ДИ 1,36-3,22], $p = 0,001$). Распространенность лейкоплакии составила 2,49% (ОР = 4,34; 95% ДИ 1,14-16,55, $p = 0,03$), красного плоского лишая – 2,72 (ОР = 1,87; 95% ДИ 1,37-2,57; $p < 0,001$). Низкая распространенность отмечалась лишь для эритроплакии (0,02% [95% ДИ 0,00-0,12]) – 20 на 100 000 пациентов с СД [26].

Вызывающее подъем уровня инсулина лечение, по-видимому, увеличивает риск рака, но сенсибилизаторы инсулина (метформин, тиазолидиниды) могут снижать его. Интерес диабетологов к проблемам ЗНО не должен отвлекать от надлежащего ведения пациентов с СД для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку риск смерти от макрососудистых осложнений у них выше, чем от рака [27].

Аналог инсулина гларгин был в центре внимания четырех обсервационных исследований, опубликованных в 2009 г., которые выявили увеличение частоты рака, связанного с его применением. Напротив, было показано, что использование метформина, возможно, снижает частоту конкретных видов ЗНО при лечении СД 2 типа [28].

Обнародовано множество рандомизированных исследований, посвященных снижению заболеваемости и смертности от рака при лечении СД метформином. Плейотропные эффекты метформина включают его эффективность при РМЖ, раке эндометрия, костей, колоректальном раке и меланоме, ожирении, СД, заболеваниях печени, сердечно-сосудистой патологии и заболеваниях почек [29]. Потенциальный противоопухолевый эффект метформина может быть опосредован его ролью в активации АМФ-киназы, которая, в свою очередь, ингибирует мишень рапамицина у млекопитающих. Не АМФ-зависимые пути могут включать снижение содержания инсулина, ИФР-1, лептина, воспаления и увеличение содержания адипонектина, играющих роль в онкогенезе. Также постулируется роль метформина в ингибировании раковых стволовых клеток. Ряд крупномасштабных наблюдательных и когортных исследований показал, что метформин ассоциируется со снижением риска ряда видов ЗНО, хотя эти данные не являются окончательными [30].

Однако данные относительно связи других противодиабетических препаратов с заболеваемостью и смертностью от рака противоречивы. Так, глюкокортикоиды и иные гормональные препараты, ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы, мишень рапамицина млекопитающих и терапия, таргетированная на рецептор ИФР-1, ассоциируются с высокими показателями гипергликемии. Эти агенты опосредуют пагубные метаболические эффекты за счет снижения секреции инсулина и повышения инсулинерезистентности в периферических тканях. Поскольку некоторые противоопухолевые методы лечения изменяют гомеостаз глюкозы, врачи несомненно должны быть осведомлены о них [31].

В 2009 г. несколько эпидемиологических исследований показали более высокую частоту ЗНО у пациентов, полу-

чавших инсулин гларгин, однако ряд последующих работ не подтвердил этого. Изучались данные Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) с целью исследовать связь рака, диабета и инсулина. Заболеваемость ЗНО у пациентов с СД 2 типа оказалась выше на 20-40%. Пациенты, получающие лечение инсулином, обычно старше и «больнее», чем получающие пероральные препараты, поэтому крайне сложно доказать причинную связь между СД и раком из-за множества смешивающихся факторов. Гипотеза о том, что гиперинсулинемия и активация рецептора ИФР-1 способствуют развитию ЗНО, сильна, но противоречит ассоциации гиперинсулинемии с ожирением, которые по отдельности способствуют развитию ЗНО [32].

Гиперинсулинемия является признанным фактором риска рака и играет важную роль в увеличении заболеваемости им у пациентов с СД. Вопрос о том, усугубляют ли аналоги инсулина, особенно длительного действия, противораковый эффект избытка инсулина, остается спорным. Из-за различной молекулярной структуры по сравнению с нативным инсулином его аналоги могут по-разному активировать рецептор инсулина и пострецепторные пути. Исследования *in vitro* доказывают, что аналоги инсулина длительного действия имеют более сильную митогенную активность, чем сам инсулин. Инсулин гларгин обладает более высоким сродством к рецептору ИФР-1, который является мощным медиатором роста. Однако наблюдения *in vivo* могут не отражать то, что происходит *in vivo*, когда аналоги метаболизируются до производных с иной митогенной активностью. Клинические исследования, в основном ретроспективные и выполненные преимущественно в отношении глаургина, дают противоречивые результаты, при этом все они имеют серьезные недостатки из-за неполной оценки таких важных факторов, как вводимая доза, продолжительность воздействия и наблюдения за пациентом и исследование рака конкретной локализации. Более того, не ясно, является ли развитие рака характеристикой класса аналогов длительного действия или специфическим эффектом одного агента. Таким образом, нельзя ни подтвердить, ни исключить канцерогенный риск аналогов инсулина пролонгированного действия, в частности глаургина. Решение, учитывающее все индивидуальные факторы риска, остается за клиницистом [33].

I. N. Colmers и соавт. (2012 г.) поставили задачу определить, подтверждают ли данные наблюдательных исследований гипотезу о повышенном риске рака среди лиц с диабетом, использующих терапию экзогенным инсулином. Был выполнен поиск в 9 ключевых биомедицинских базах данных за все годы до декабря 2011 г. Данные когортных и исследований «случай-контроль» были включены в метаанализ заболеваемости раком, сравнивающий использование когда-либо и новое применение: 1) инсулина по сравнению с отсутствием оного и 2) инсулина глаургин и других инсулинов. Из 3052 уникальных ссылок были отобраны 19 с данными 1 332 120 человек с наличием 41 947 случаев онкологических заболеваний. Риск РМЖ был выше у новых пользователей инсулина (ОР 3,18, 95% ДИ 3,27-3,71). Изначальное использование инсулина глаургин ассоциировалось с повышенным риском рака поджелудочной железы (ОР 1,63, 95% ДИ 1,05-2,51) и простаты (ОР 2,68, 95% ДИ 1,50-4,79), но снижением риска колоректального рака (ОР 0,78, 95% ДИ 0,64-0,94) [34].

S. Ioacara и соавт. (2014 г.) поставили целью проверить гипотезу, может ли кумулятивное воздействие инсулина и его аналогов длительного действия повышать смертность от рака у пациентов с СД. Все больные СД старше 40 лет, проживающие в крупных городах, были обследованы во время их первого амбулаторного посещения в период с 2001 по 2008 г. (n = 79 869). Критерии исключения: лечение инсулином при скрининге, отсутствие лечения инсулином до 31.12.2008, менее 6 месяцев от начала пероральной сахароснижающей терапии до начала введения инсулина, назначение инсулина до того, как стал доступен гларгин, возраст < 40/≥ 80 лет при первом назначении инсулина и < 6 месяцев лечения инсулином. До 2011 г. до наступления смерти наблюдались 4990 субъектов. Проводился скорректированный регрессионный анализ конкурирующих рисков с ежедневным обновлением методов лечения. Результаты оценивались для каждого 10 000 МЕ кумулятивной дозы или одного года кумулятивного времени воздействия инсулина. Средний исходный возраст исследуемых составил 62 ± 9 лет, период наблюдения – $4,7 \pm 1,9$ года. Кумулятивная доза гларгина ассоциировалась с более низким риском смертности от рака (ОР 0,94; 95% ДИ 0,89-0,99, $p = 0,033$). Кумулятивное время и кумулятивная доза гларгина оказались предикторами более низкой смертности от рака поджелудочной и молочной желез, но не рака легких, колоректального рака, женских половых органов, печени и мочевыводящих путей. Иных опасностей для других подтипов инсулинов обнаружено не было. Таким образом, кумулятивная доза гларгина ассоциировалась с более низким риском смертности от рака в целом и рака молочной и поджелудочной желез [35].

С 2000 по 2014 гг. проводился систематический поиск в базах данных MEDLINE и EMBASE, чтобы выявить все обсервационные исследования, оценивающие взаимосвязь между аналогами инсулина длительного действия и риском любого или конкретного рака (молочной железы, колоректального рака, простаты). В анализ включались когортные исследования и исследования «случай-контроль», опубликованные на английском языке, посвященные инсулином гларгин и детемир, а также любой заболеваемости раком у пациентов с СД 1 и 2 типа. Критериям включения соответствовали 16 когортных исследований и 3 – «случай-контроль»; во всех оценивался инсулин гларгин, а в четырех изучался инсулин детемир. Срок наблюдения составил от 0,9 до 7,0 года. В 13 из 15 исследований не сообщалось об отсутствии связи между инсулинами гларгин и детемир и какими-либо видами рака. В 4 из 13 исследований сообщалось о повышенном риске РМЖ при применении гларгина. При оценке качества всех исследований подавляющее большинство имело методологические недостатки; таким образом, имела место неопределенность в отношении риска РМЖ при лечении аналогами инсулина длительного действия [36].

Тем не менее связь между аналогами инсулина пролонгированного действия и повышенным риском РМЖ осталась неясной, особенно с учетом короткого периода наблюдения в существующих исследованиях. Этот риск оценивался в долгосрочной перспективе у женщин с СД 2 типа старше 40 лет, получающих лечение инсулином пролонгированного действия (гларгин, детемир) или инсулином НПХ (нейтральный протамин Хагедорна) в период с 2002 по 2012 г. в Великобритании. Наблюдение велось до февраля 2015 г. или до диагностики у них РМЖ. В исследуемую когорту вошли 22 395 женщин, получавших лечение

инсулином, у которых в 321 случае выявлен РМЖ (уровень заболеваемости 3,3 на 1000 человеко-лет). По сравнению с инсулином НПХ, использование инсулина гларгина ассоциировалось с повышенным риском РМЖ (ОР 1,44; 95% ДИ от 1,11 до 1,85), который возрастал спустя 5 лет от начала его применения (ОР 2,23; 95% ДИ от 1,32 до 3,77). Риск был особенно высок у ранее получавших инсулин (ОР 1,53; 95% ДИ 1,10-2,12), но не для новых пользователей. Риск, связанный с инсулином детемир, повышался незначительно (ОР 1,17; 95% ДИ 0,77-1,77). Таким образом, длительное применение инсулина гларгин ассоциировано с повышенным риском РМЖ у женщин с СД 2 типа [37].

Для оценки связи начала применения инсулина гларгин по сравнению с инсулином НПХ или детемир и повышенным риском РМЖ у женщин с СД было проведено ретроспективное когортное исследование женщин в возрасте ≥ 65 лет, получавших гларгин (203 159), детемир (67 012) или НПХ (47 388) с 2006 г. по 2015 г. Постоянное применение гларгина не ассоциировалось с повышенным риском РМЖ по сравнению с лечением НПХ (ОР 0,97; 95% ДИ 0,88-1,06) или детемиром (ОР 0,98; 95% ДИ 0,92-1,05). При применении гларгина не наблюдалось повышенного риска по сравнению с НПХ или детемиром по параметрам продолжительности применения инсулина, длительности наблюдения или кумулятивной дозе инсулина. У лиц, получавших средние или высокие дозы гларгина, не наблюдалось повышенного риска РМЖ по сравнению с получавшими низкие [38].

Таким образом, взаимосвязь СД обоих типов и ЗНО различных локализаций представляется очевидной. При ведении пациентов с СД, особенно при его первичной диагностике, желательно проходить рекомендованные согласно возрасту и полу скрининги на рак, способствующие его первичной профилактике и раннему выявлению; не последнюю роль в этом должна играть диспансеризация. Необходимо проведение долгосрочных и глубоких исследований, посвященных симбиозу СД и ЗНО, а также особенностям сахароснижающей терапии, оказывающей влияние на канцерогенез. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019, 212 с. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus / Pod red. I. I. Dedova, M. V. Shestakoy, A. Yu. Mayorova. 9-y vypusk. M., 2019, p. 212.]
2. Wojciechowska J., Krajewski W., Bolanowski M., Kręcicki T., Zatoński T. Diabetes and Cancer: a Review of Current Knowledge // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2016; 124 (5): 263-275. DOI: 10.1055/s-0042-100910.
3. Holden S. E. Diabetes and Cancer // Endocr Dev. 2016; 31: 135-145. DOI: 10.1159/000439410.
4. Tiange Wang, Guang Ning, Zachary Bloomgarden. Diabetes and cancer relationships // J Diabetes. 2013; 5 (4): 378-390. DOI: 10.1111/1753-0407.12057.
5. Eiko Saito, Hadrien Charvat, Atsushi Goto, Tomohiro Matsuda, Mitsuhiro Noda, Shizuka Sasazuki, Manami Inoue. Burden of cancer associated with type 2 diabetes mellitus in Japan, 2010-2030 // Cancer Sci. 2016; 107 (4): 521-527. DOI: 10.1111/cas.12902.
6. Szablewski L. Diabetes mellitus: influences on cancer risk // Diabetes Metab Res Rev. 2014; 30 (7): 543-553. DOI: 10.1002/dmrr.2573.

7. Lega I. C., Wilton A. S., Austin P. C., Fischer H. D., Johnson J. A., Lipscombe L. L. The temporal relationship between diabetes and cancer: A population-based study // *Cancer*. 2016; 122 (17): 2731-2738. DOI: 10.1002/cncr.30095.
8. Chien-Ming Lin, Hui-Ling Huang, Fang-Ying Chu, Hueng-Chuen Fan, Hung-An Chen, Der-Ming Chu, Li-Wei Wu, Chung-Ching Wang, Wei-Liang Chen, Shih-Hua Lin, Shinn-Ying Ho. Association between Gastroenterological Malignancy and Diabetes Mellitus and Anti-Diabetic Therapy: A Nationwide, Population-Based Cohort Study // *PLoS One*. 2015; 10 (5): e0125421. DOI: 10.1371/journal.pone.0125421.
9. Xiangdong Liu, Kari Hemminki, Asta Försti, Kristina Sundquist, Jan Sundquist, Jianguang Ji. Cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus and their relatives // *Int J Cancer*. 2015; 137 (4): 903-910. DOI: 10.1002/ijc.29440.
10. Eiko Saito, Atsushi Goto, Rieko Kanehara, Ken Ohashi, Mitsuhiro Noda, Tomohiro Matsuda, Kota Katanoda. Prevalence of diabetes in Japanese patients with cancer // *J Diabetes Investig*. 2020; 11 (5): 1159-1162. DOI: 10.1111/jdi.13231.
11. Atsushi Goto, Taiki Yamaji, Norie Sawada, Yukihide Momozawa, Yoichiro Kamatani, Michiaki Kubo, Taichi Shimazu, Manami Inoue, Mitsuhiro Noda, Shoichiro Tsugane, Motoki Iwasaki. Diabetes and cancer risk: A Mendelian randomization study // *Int J Cancer*. 2020; 146 (3): 712-719. DOI: 10.1002/ijc.32310.
12. Pandey A., Forte V., Abdallah M., Alickaj A., Mahmud S., Asad S., McFarlane S. I. Diabetes mellitus and the risk of cancer // *Minerva Endocrinol*. 2011; 36 (3): 187-209.
13. Mukete Franklin Sona, Seung-Kwon Myung, Keeho Park, Galsuren Jargalsaikhan. Type 1 diabetes mellitus and risk of cancer: a meta-analysis of observational studies // *Jpn J Clin Oncol*. 2018; 48 (5): 426-433. DOI: 10.1093/jjco/hyy047.
14. Lega I. C., Lipscombe L. L. Review: Diabetes, Obesity, and Cancer—Pathophysiology and Clinical Implications // *Endocr Rev*. 2020; 41 (1): bzn014. DOI: 10.1210/endrev/bzn014.
15. Sunghwan Suh, Kwang Won Kim. Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment // *Diabetes Metab J*. 2019; 43 (6): 733-743. DOI: 10.4093/dmj.2019.0177.
16. Harding J. L., Andes L. J., Gregg E. W., Cheng Y. J., Weir H. K., Bullard K. M., Burrows N. R., Imperatore G. Trends in cancer mortality among people with vs without diabetes in the USA, 1988-2015 // *Diabetologia*. 2020; 63 (1): 75-84. DOI: 10.1007/s00125-019-04991-x.
17. Pizzato M., Turati F., Rosato V., La Vecchia C. Exploring the link between diabetes and pancreatic cancer // *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019; 19 (8): 681-687. DOI: 10.1080/14737140.2019.1642109.
18. Ji-Jun Zhang, Jie-Peng Jia, Quan Shao, Ying-Kai Wang. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer in China: A meta-analysis based on 26 case-control studies // *Prim Care Diabetes*. 2019; 13 (3): 276-282. DOI: 10.1016/j.pcd.2018.11.015.
19. Biadgo B., Abebe M. Type 2 Diabetes Mellitus and Its Association with the Risk of Pancreatic Carcinogenesis: A Review // *Korean J Gastroenterol*. 2016; 67 (4): 168-177. DOI: 10.4166/kjg.2016.67.4.168.
20. Pereira S. P., Oldfield L., Ney A., Hart P. A., Keane M. G., Pandol S. J., Li D., Greenhalf W., Jeon C. Y., Koay E. J., Almario C. V., Halloran C., Lennon A. M., Costello E. // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5 (7): 698-710. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30416-9.
21. Samuel S. M., Varghese E., Varghese S., Büsselfberg D. Challenges and perspectives in the treatment of diabetes associated breast cancer // *Cancer Treat Rev*. 2018; 70: 98-111. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.08.004.
22. Yunhai Zhou, Xiang Zhang, Chen Gu, Jiazeng Xia. Influence of diabetes mellitus on mortality in breast cancer patients // *ANZ J Surg*. 2015; 85(12): 972-8. DOI: 10.1111/ans.12877.
23. Vrachnis N., Iavazzo C., Iliodromiti Z., Sifakis S., Alexandrou A., Siristatidis C., Grigoriadis C., Botsis D., Creatas G. Diabetes mellitus and gynecologic cancer: molecular mechanisms, epidemiological, clinical and prognostic perspectives // *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293 (2): 239-246. DOI: 10.1007/s00404-015-3858-z.
24. Hongzhou Cai, Zicheng Xu, Ting Xu, Bin Yu, Qing Zou. Diabetes mellitus is associated with elevated risk of mortality amongst patients with prostate cancer: a meta-analysis of 11 cohort studies // *Diabetes Metab Res Rev*. 2015; 31 (4): 336-343. DOI: 10.1002/dmrr.2582.
25. Mounika Reddy Mekala, Balaji Babu Bangi, Jayalatha N, Rajasekhar Reddy Lebaka, Lakshmi Kavitha Nadendla, Uday Ginjupally. Association of Diabetes with Oral Cancer- an Enigmatic Correlation // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020; 21 (3): 809-814. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.3.809.
26. Ramos-Garcia P., del Mar Roca-Rodriguez M., Aguilar-Diosdado M., Gonzalez-Moles M. A. Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis // *Oral Dis*. 2021; 27 (3): 404-421. DOI: 10.1111/odi.13289.
27. Simon D., Balkau B. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer // *Diabetes Metab*. 2010; 36 (3): 182-191. DOI: 10.1016/j.diabet.2010.04.001.
28. McFarland M. S., Cripps R. Diabetes mellitus and increased risk of cancer: focus on metformin and the insulin analogs // *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (11): 1159-78. DOI: 10.1592/phco.30.11.1159.
29. Ziquan Lv, Yajie Guo. Metformin and Its Benefits for Various Diseases // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 191. DOI: 10.3389/fendo.2020.00191.
30. Mallik R., Chowdhury T. A. Metformin in cancer // *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 143: 409-419. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.05.023.
31. Shlomai G., Neel B., LeRoith D., Gallagher E. J. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: The Role of Pharmacotherapy // *J Clin Oncol*. 2016; 34 (35): 4261-4269. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4044.
32. Rendell M., Akturk H. K., Tella S. H. Glargine safety, diabetes and cancer // *Expert Opin Drug Saf*. 2013; 12 (2): 247-263. DOI: 10.1517/14740338.2013.770469.
33. Sciacca L., Vella V., Frittitta L., Tumminia A., Manzella L., Squatrito S., Belfiore A., Vigneri R. Long-acting insulin analogs and cancer // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018; 28 (5): 436-443. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.02.010.
34. Colmers I. N., Bowker S. L., Tjosvold L. A., Johnson J. A. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Diabetes Metab*. 2012; 38 (6): 485-506. DOI: 10.1016/j.diabet.2012.08.011.
35. Ioacara S., Guja C., Ionescu-Tirgoviste C., Fica S., Roden M.. Cancer specific mortality in insulin-treated type 2 diabetes patients // *PLoS One*. 2014; 9 (3): e93132. DOI: 10.1371/journal.pone.0093132.
36. Wu J. W., Filion K. B., Azoulay L., Doll M. K., Suissa S. Effect of Long-Acting Insulin Analogs on the Risk of Cancer: A Systematic Review of Observational Studies // *Diabetes Care*. 2016; 39 (3): 486-94. DOI: 10.2337/dc15-1816.
37. Wu J. W., Azoulay L., Majdan A., Boivin J.-F., Pollak M., Suissa S. Long-Term Use of Long-Acting Insulin Analogs and Breast Cancer Incidence in Women with Type 2 Diabetes // *J Clin Oncol*. 2017; 35 (32): 3647-3653. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.4491.
38. Bradley M. C., Chilarige Y., Lee H., Wu X., Parulekar S., Wernecke M., Bright P., Soukup M., MacCurdy T. E., Kelman J. A., Graham D. J. Similar Breast Cancer Risk in Women Older Than 65 Years Initiating Glargine, Detemir, and NPH Insulins // *Diabetes Care*. 2020; 43 (4): 785-792. DOI: 10.2337/dc19-0614.

Сведения об авторе:

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российской университет дружбы народов, Медицинский институт; 117198; Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; morgunov.l.y@mail.ru

Information about the author:

Leonid Yu. Morgunov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; morgunov.l.y@mail.ru

Поступила/Received 17.01.2022

Принята в печать/Accepted 28.01.2022