

Л.М. Берштейн, Д.А. Васильев, Т.Е. Порошина, М.П. Бояркина, Е.В. Цырлина

Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Гормонально-метаболические особенности постменопаузальных женщин с впервые выявленным сахарным диабетом: роль онкологического заболевания и наследственной предрасположенности к диабету

В исследовании участвовали 85 женщин, у 35 из которых имел место впервые диагностированный сахарный диабет 2-го типа (СД2), а у других 50 помимо диабета недавно было зарегистрировано также злокачественное новообразование (ЗН+СД2), главным образом в гормонозависимых тканях. Группе с сочетанием рака и нарушением углеводного обмена были свойственны более высокие значения массы тела, инсулинемии, эстрадиолемии, концентрации интерлейкина 6 в сыворотке и активности глиоксалазы I в мононуклеарах крови, а также тенденция к повышению окружности талии и большей величине прогностического диабетического балльного индекса. В то же время у пациентов из группы ЗН+СД2, в случае если у них имелись родственники, страдающие сахарным диабетом 2-го типа, была отмечена тенденция к более низким значениям индекса массы тела, общего и висцерального жира, окружности талии, инсулинемии, гликированного гемоглобина и интерлейкина 6 в сыворотке крови, вязкости эритроцитарных мембран, процента комет в мононуклеарах и к более высокой активности глиоксалазы I в последних по сравнению с больными с неотягощенной наследственностью по сахарному диабету. Эти данные по своей направленности были в основном противоположны результатам, полученным при сравнении аналогичных подгрупп больных сахарным диабетом 2-го типа без онкологического заболевания. Сделан вывод о том, что наличие наследственной отягощенности по сахарному диабету 2-го типа различным образом реализуется в популяции диабетиков с большей или меньшей предрасположенностью к развитию злокачественных опухолей, механизмы которой, в т.ч. имеющие генетическую природу, нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: диабет, рак, наследственная отягощенность, гормонально-метаболический фенотип, повреждение ДНК.

29

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) принадлежит к числу основных неинфекционных заболеваний человека и характеризуется достаточно высокой распространенностью и неуклонным нарастанием популяционной

частоты, что позволило присвоить ему в последние десятилетия статус эпидемии [1]. Наличие СД2 повышает, хотя и в различной степени, риск развития сердечно-сосудистой патологии и некоторых злокачественных новообразований [1, 2]. Другим неблагоприятным моментом является тот факт, что сочетание рака и диабета суще-

L.M. Berstein, D.A. Vasilyev, T.E. Poroshina, M.P. Boyarkina, E.V. Tsyrlina

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

Hormonal-Metabolic Pattern of Postmenopausal Females with New Onset of Diabetes Mellitus Type 2: the Role of Cancer and Hereditary Predisposition to Diabetes

85 females were studied, 35 females had new onset of diabetes (DM2) and in 50 women DM2 was associated with recently diagnosed cancer (C+DM2). Group C+DM2 was characterized by higher levels of body mass index, insulinemia, estradiolemia, interleukin 6 in serum, and glyoxalase I activity in mononuclears. At the same time patients in C+DM2 group who had familial predisposition to DM2 were characterized by lower body mass index, body fat content, waist circumference, insulinemia, serum interleukin 6, viscosity of erythrocyte membranes and percent of comets in mononuclears in comparison with patients without familial predisposition to DM2. These trends were mostly opposite to the data of subgroups comparison (with or without relatives with DM2) in females with DM2 without cancer. The conclusion is made that the hereditary load with DM2 is differently realized in diabetics with higher or lower predisposition to cancer that deserves further study.

Key words: diabetes, cancer, family history of diabetes, hormonal-metabolic pattern, DNA damage.

ственно снижает выживаемость онкологических больных [3], что дополнительно обуславливает не только медицинскую, но и социальную значимость этой проблемы. Следует добавить, что наличие СД2 в семье нередко относится к числу факторов, способствующих еще большему его распространению [4]. Между тем вопрос о том, меняется ли онкологическая заболеваемость у больных диабетом с семейной отягощенностью по СД2, и за счет каких механизмов происходит это изменение, находится, по сути, на начальных этапах своего изучения [5, 6].

Цель исследования: с учетом семейной предрасположенности к СД2 сравнить гормонально-метаболический фенотип больных с впервые диагностированным сахарным диабетом, страдающих или не страдающих недавно обнаруженными онкологическими заболеваниями.

Пациенты и методы

Участники исследования

В исследование были включены женщины ($n=85$) с ранее недиагностированным сахарным диабетом/нарушенной толерантностью к глюкозе, длительностью менопаузы не менее 1 года и возрастом в интервале от 48 до 79 лет. 35 обследуемых не страдали какой-либо онкологической патологией, а у 50 женщин имелось недавно (в пределах от 2 до 10 нед) обнаруженное онкологическое заболевание, более чем в 60% случаев представлявшее собой рак молочной железы, тела матки или толстой кишки.

Методы исследования

Все пациентки прошли антропометрическое исследование (в т.ч. с оценкой состава тела методом биоэлектрического импеданса) и дообследование после 10–12-часового ночного голодания. Это исследование, помимо определения гликемии и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), включало в себя оценку липидемии, инсулинемии, индекса инсулинорезистентности (НОМА), эстрадиолемии и тестостеронемии, уровня лептина, адипонектина, фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкина 6 (ИЛ 6), тиреотропина и показателя повреждения ДНК 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-ОН-dG) в сыворотке крови методами энзимокolorиметрического и иммуноферментного анализа. При работе с мононуклеарами, выделенными из цельной крови в градиенте фикола/верографина, изучали процентное содержание клеток, несущих кометы, и длину «хвостов» последних методом электрофореза в агарозе, активность компонента детоксификации метилглиоксаля (глиоксалазы I), а также интенсивность генерации реактивных форм кислорода методом люминометрии в базальных условиях и после инкубации

мононуклеаров с перекисью водорода. В эритроцитах, полученных из тех же образцов крови, оценивали вязкость мембран спектрофлуориметрическим методом с использованием флуоресцентного зонда пирена. Тщательный сбор анамнестических данных включал в себя оценку величины диабетического балльного индекса в модификации, учитывающей, помимо прочего, роль семейного фактора и степени родства (родители, сестры, братья и т.д.) [7].

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов производили с помощью пакета прикладных программ SigmaPlot for Windows и Statistica 7.0. Сравнение показателей в отдельных группах осуществляли на основе критериев Стьюдента или Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Данные в таблицах представлены как среднее значение \pm ошибка средней.

Результаты

При отсутствии различий между постменопаузальными больными СД2/больными с низкой толерантностью к глюкозе, имеющими и не имеющими онкологического заболевания, по возрасту ($62,4 \pm 1,2$ и $62,9 \pm 1,4$ года, соответственно) и содержанию HbA1c ($6,41 \pm 0,15$ и $6,55 \pm 0,42\%$, соответственно) в крови группа с сочетанием рака и нарушения углеводного обмена характеризовалась более высокими значениями массы тела, индекса массы тела (ИМТ), инсулинемии, индекса НОМА, эстрадиолемии и концентрации ИЛ 6 в сыворотке крови, а также тенденцией к повышению содержания жира в теле и окружности талии (табл. 1).

В тех же сравниваемых группах, т.е., соответственно, «недавно обнаруженное злокачественное новообразование + впервые выявленный СД2» (ЗН+СД2) и «нелеченый СД2 без онкологического заболевания» (СД2-ЗН), не было установлено различий по уровням отдельных липидных фракций, лептина, адипонектина, ФНО α и тестостерона. В первой из этих групп была обнаружена тенденция к более низким значениям тиреотропинемии, а также большая величина прогностического диабетического балльного индекса (табл. 2).

Группа ЗН+СД2 характеризовалась (по сравнению с СД2-ЗН) более высокой активностью глиоксалазы I в мононуклеарах крови на фоне тенденции к снижению процентного содержания мононуклеаров с кометами и отсутствия отличий в тех же клетках по генерации реактивных форм кислорода, вязкости эритроцитарных мембран, а также уровню 8-ОН-dG в сыворотке крови (табл. 3).

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом, имеющих и не имеющих онкологических заболеваний, по некоторым антропометрическим параметрам, инсулинемии, эстрадиолемии и содержанию интерлейкина 6 в сыворотке крови ($M \pm m$)

Группа	Масса тела, кг	ИМТ, усл.ед.	СЖТ, %	Окружность талии, см	Инсулин, мкЕД/мл	НОМА, усл.ед.	Эстрадиол, пмоль/л	ИЛ 6, пг/мл
ЗН+СД2	87,0 \pm 2,7	33,25 \pm 0,97	44,31 \pm 0,74	99,70 \pm 1,93	19,84 \pm 2,75	6,38 \pm 1,12	101,3 \pm 27,8	5,39 \pm 1,50
СД2-ЗН	78,5 \pm 2,5	30,31 \pm 0,83	42,02 \pm 1,39	95,57 \pm 2,27	12,20 \pm 1,38	3,34 \pm 0,40	43,5 \pm 10,8	0,17 \pm 0,07
<i>p</i>	<0,05	<0,05	—	—	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание. ЗН — злокачественное новообразование, СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ИМТ — индекс массы тела (Кетле); СЖТ — содержание жира в теле; НОМА — индекс инсулинорезистентности [(гликемия натощак \times инсулинемия натощак)/22,5]; *p* — уровень достоверности.

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом, имеющих и не имеющих онкологических заболеваний, по величине диабетического балльного индекса, содержанию в крови липидов, факторов, ассоциированных с жировой тканью, тестостерона и тиреотропина ($M \pm m$)

Группа	ДБИ, усл. ед.	ОХС, ммоль/л	ХС-ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Лептин, нг/мл	Адионектин, мкг/мл	ФНО α , пг/мл	ТС, нг/дл	ТТГ, мкМЕ/мл
ЗН+СД2	16,57 \pm 0,48	6,05 \pm 0,18	1,77 \pm 0,15	1,93 \pm 0,07	21,73 \pm 2,94	11,92 \pm 1,14	1,66 \pm 0,18	0,40 \pm 0,04	1,66 \pm 0,19
СД2-ЗН	13,60 \pm 0,71	6,03 \pm 0,23	1,65 \pm 0,10	1,77 \pm 0,12	17,40 \pm 2,58	14,10 \pm 1,47	1,34 \pm 0,18	0,46 \pm 0,04	3,55 \pm 1,11
<i>p</i>	< 0,05	—	—	—	—	—	—	—	—

Примечание (см. также табл. 1). ДБИ — диабетический балльный индекс; ОХС — общий холестерин; ХС-ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды; ФНО α — фактор некроза опухолей альфа; ТС — тестостерон; ТТГ — тиреотропный гормон; *p* — уровень достоверности.

Таблица 3. Сравнение больных сахарным диабетом, имеющих и не имеющих онкологических заболеваний, по параметрам, характеризующим некоторые клеточные функции и степень повреждения ДНК ($M \pm m$)

Группа	Активность глиоксалазы I, усл. ед.	Вязкость БЛК, усл. ед.	Вязкость ЛЛК, усл. ед.	Кометы, %	Генерация РФК, усл. ед.	8-ОН-dG, пг/мл
ЗН+СД2	116,9 \pm 12,7	1,11 \pm 0,07	1,67 \pm 0,17	29,4 \pm 6,3	1,76 \pm 0,16	1,53 \pm 0,11
СД2-ЗН	87,5 \pm 9,7	1,24 \pm 0,09	1,87 \pm 0,16	46,3 \pm 10,7	1,77 \pm 0,12	1,62 \pm 0,27
<i>p</i>	< 0,05	—	—	—	—	—

Примечание (см. также табл. 1 и текст). БЛК — белок-липидные контакты, ЛЛК — липид-липидные контакты; РФК — реактивные формы кислорода; 8-ОН-dG — содержание 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (маркера повреждения ДНК) в сыворотке крови (определялось иммуноферментным методом); *p* — уровень достоверности. Другой маркер повреждения ДНК — доля мононуклеаров, содержащих «хвосты» (кометы), исследовали путем гель-электрофореза изолированных клеток в агарозе. Активность глиоксалазы I в мононуклеарах изучали спектрофотометрическим методом по образованию лактоглобутина при реакции глутатиона с метилглиоксалем. Вязкость эритроцитарных мембран в зонах белок-липидных и липид-липидных контактов оценивали по коэффициенту эксимеризации пирена; величина коэффициента, представленная в таблице, обратна вязкости (т.е. более высокие цифры свидетельствуют о более низкой вязкости). Образование РФК (величина этого параметра в стимулированных в течение 3 мин 10^{-7} М раствором перекиси водорода мононуклеарах по отношению к показателю в нестимулированных клетках) оценивали по люминолзависимой хемиллюминесценции в присутствии частиц латекса.

В группах ЗН+СД2 и СД2-ЗН оказалось, соответственно, по 24,0% (12 из 50) и 34,3% (12 из 35) женщин, у которых не только впервые были выявлены нарушения углеводного обмена, но и имелись родственники (преимущественно кровные), сами болеющие или болевшие СД2. Анализ полученных данных позволил установить, что та часть группы ЗН+СД2, которая имела родственников, страдавших СД2, характеризовалась тенденцией к более низким значениям ИМТ, общего и висцерального жира, окружности талии, инсулинемии, индекса НОМА, HbA1c и ИЛ 6 в сыворотке крови, вязкости эритроцитарных мембран, процентного содержания комет в мононуклеарах и имела склонность к более высокой активности глиоксалазы I в последних по сравнению с больными без отягощенного семейного анамнеза по СД2 (рис. 1А). В отношении большинства перечисленных маркеров эти тенденции по своей направленности отличались от тех, которые были обнаружены при сравнении подгрупп больных СД2 без онкологических заболеваний (СД2-ЗН), соответственно, имевших или не имевших больных СД2 среди родственников (рис. 1Б). Подобные различия касались, в частности, и употребления кофе в течение дня, которое было большим в группе ЗН+СД2 с отягощенной по диабету наследственностью, что не было свойственно соответствующей подгруппе больных СД2-ЗН (рис. 2).

Обсуждение

Участвовавшие в настоящем исследовании женщины постменопаузального возраста характеризовались рядом

особенностей. Помимо того, что никому из обследованных диагнозов СД2 ранее не ставился, уровень гликемии натощак при первом обследовании был повышен умеренно и лишь в 7,1% случаев (у 6 пациенток) характеризовался значениями в пределах 8,4–10,7 ммоль/л, что при анализе позволяло абстрагироваться от ответа на вопрос о зависимости результатов от степени выраженности гипергликемии. В группе, в которой СД2 либо нарушенная толерантность к глюкозе были обнаружены у онкологических больных, злокачественное новообразование выявлялось незадолго до проводившегося обследования, в большей части случаев оно не характеризовалось выраженной вариабельностью клинической стадии процесса или предоперационным похудением, и никакой терапии до начала исследования больным не назначали. Соблюдение этих, достаточно жестких, ограничений, естественно, затрудняло формирование основных групп, однако (в силу последовательного, практически без пропусков, подбора лиц с указанными характеристиками и учета гендерного и возрастного критерия) делало такие группы гомогенными.

Следует подчеркнуть, что сопоставление особенностей больных с только что выявленным и предположительно находящимся на относительно ранних этапах своего развития диабетом (о чем говорит и относительно невысокий средний уровень гликированного гемоглобина), сочетающимся и не сочетающимся с также относительно недавно обнаруженным злокачественным новообразованием, проводилось, насколько нам известно, впервые. В связи с этим, говоря о выбранных для исследования маркерах и параметрах, необходимо отме-

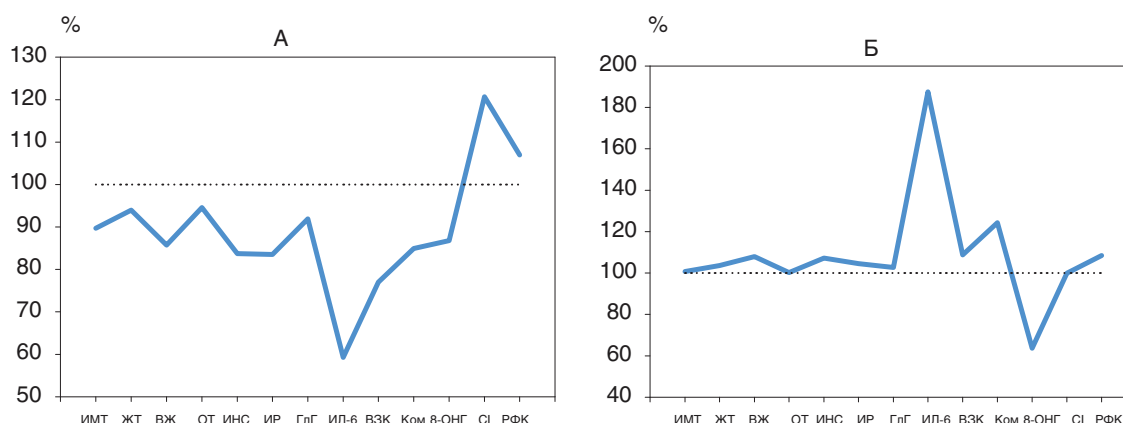


Рис. 1. Сопоставление относительной величины исследованных параметров в группах «недавно обнаруженное злокачественное новообразование + впервые диагностированный сахарный диабет 2-го типа» (А) и «нелеченый сахарный диабет 2-го типа без онкологического заболевания» (Б).

Примечание. Данные в подгруппах больных без наследственной отягощенности по сахарному диабету приняты за 100% и обозначены штриховой линией; результаты в подгруппах с отягощенной наследственностью по диабету в семье обозначены сплошной линией. ИМТ — индекс массы тела; ЖТ — содержание жира в теле; ВЖ — доля висцерального жира; ОТ — окружность талии; ИНС — инсулинемия; ИР — индекс инсулинорезистентности, НОМА; ГлГ — гликированный гемоглобин; ИЛ-6 — содержание интерлейкина 6 в сыворотке крови; ВЗК — вязкость эритроцитарных мембран; Ком — процентное содержание комет в мононуклеарах; 8-ОНГ — содержание 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в сыворотке крови; С1 — активность глиоксалазы I в мононуклеарах; РФК — степень люминол-зависимой стимуляции образования реактивных форм кислорода в мононуклеарах.

32

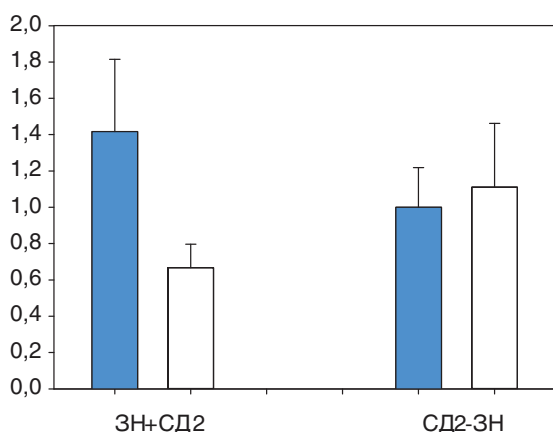


Рис. 2. Употребление кофе в течение дня в сравниваемых группах больных.

Примечание. ЗН+СД2 — группа «недавно обнаруженное злокачественное новообразование + впервые диагностированный сахарный диабет 2-го типа»; СД2-ЗН — группа «нелеченый сахарный диабет 2-го типа без онкологического заболевания». Синие столбики — больные с отягощенной наследственностью по диабету, светлые столбики — без наследственной отягощенности. По оси ординат — среднее число чашек кофе, употребляемое в течение дня.

тять, что они были призваны ответить на вопросы, не только типичные для обследования больных СД2/метаболическим синдромом (антропометрия, инсулин/инсулинорезистентность, лептин/адипонектин, цитокины, ассоциированные с легким хроническим воспалением, и т.д.), но и на позволяющие составить представление о некоторых других сторо-

нах деятельности эндокринной системы, в частности о тиреоидной функции и содержании половых гормонов (тестостерона и эстрадиола) в сыворотке крови. На первый взгляд странное в контексте настоящей работы изучение количества употребляемого кофе объясняется предположением о модифицирующем влиянии последнего на риск развития СД2 именно посредством изменения уровня связывающего половые гормоны глобулина и эстрадиола в циркуляторном русле [8]. Наконец, использование методов, характеризующих функциональное состояние клеток, имело целью оценить особенности передачи внутриклеточного сигнала (вязкость эритроцитарных мембран), взаимодействие гликолиза и его побочного продукта, метилглиоксала, обладающего ДНК-повреждающим действием (активность глиоксалазы I), а также исследовать менее косвенные параметры присущего диабету [9, 10] генотоксического повреждения (содержание комет и генерация реактивных форм кислорода в мононуклеарах и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в крови). Это представляло для данной работы дополнительную важность, поскольку ранее мы предположили, что парадоксальное отсутствие повышенного онкологического риска и даже некоторое его снижение у больных диабетом с наследственной отягощенностью [5, 6, 11, 12] может быть среди прочих факторов связано с т.н. наследственной метаболической защитной адаптацией. При этом допускалось, что при переходе от предыдущей генерации больных диабетом (родителей) к более молодой группе родственников (потомкам) последние могут приобретать дополнительные характеристики, помогающие преодолевать генотоксический стресс и тем самым противодействовать риску развития злокачественных новообразований [6]. Попытка обоснования одного из возможных подходов к анализу оправданности данного предположения и была предпринята в настоящем исследовании.

Обсуждая полученные результаты с учетом вышесказанного, остановимся лишь на нескольких моментах. Наиболее характерными отличиями больных группы ЗН+СД2 от пациенток группы СД2-ЗН оказались большая величина массы тела и, очевидно, сопряженные с ней большая выраженность инсулинемии/инсулинорезистентности и эстрогемии, а также повышение диабетического балльного индекса и уровня ИЛ 6 в крови (см. табл. 1 и 2). Несомненно, что помимо ведущей роли избытка жира в теле в этих сдвигах имеется и онкологический компонент с присущей ряду новообразований гормонозависимых тканей (в частности, постменопаузальному варианту рака молочной железы) связью и с ожирением, и с избыточной эстрогенной стимуляцией, и с гиперпродукцией ИЛ 6 [13, 14]. С другой стороны, достоверное повышение в группе ЗН+СД2 активности глиоксалазы I, участвующей в разрушении мутагенного метилглиоксаля [15], соответствует тенденции к снижению в той же группе пациенток доли мононуклеаров, содержащих кометы, т.е. к меньшему повреждению ДНК (см. табл. 3).

Один из вероятных ответов на вопрос, как можно объяснить данные наблюдения, дают сведения, нашедшие отражение на рис. 1 и характеризующие роль семейного фактора (наличие случаев СД2 в семье). В то время как в группе ЗН+СД2 семейность по СД2 в анамнезе сочеталась с менее выраженным ожирением, гиперинсулинемией, содержанием ИЛ 6-емией, вязкостью липидных мембран и генотоксичностью (по доле клеток с кометами) (см. рис. 1А), в группе больных диабетом без онкологических заболеваний тот же семейный фактор к подобным сдвигам по большинству параметров не приводил (см. рис. 1Б). Ранее отмечалось, что для больных СД2, у которых родители страдали диабетом, характерны начало болезни в более молодом возрасте, большая масса тела и более выраженная дислипидемия [16]. Вполне очевидно, что, как впервые было показано в нашей работе, наличие семейной отягощенности

по диабету в случае сочетания ЗН+СД2, напротив, скорее несколько нивелирует исследованные метаболические проявления и неблагоприятные клеточные реакции. Не исключено, что этим отчасти и может быть объяснена кажущаяся парадоксальной тенденция к снижению риска развития некоторых злокачественных новообразований у больных диабетом определенного пола и возраста со случаями СД2 в семье [5, 6, 11, 12]. Другим потенциально важным компонентом трактовки установленных особенностей могут оказаться определенные особенности генома, имеющие отношение не только к риску возникновения СД2 или рака, но и к индивидуальной чувствительности к ряду пищевых факторов (примером служит квартет «кофесвязывающий половые гормоны глобулин-генотип-риск СД2» — см. [8] и рис. 2) и противодиабетических препаратов, однако данная гипотеза нуждается в дополнительном изучении.

Заключение

Различия, выявившиеся при проведении настоящего исследования между постменопаузальными женщинами — больными диабетом 2-го типа в сочетании со злокачественным новообразованием и больными СД2 без онкопатологии, с одной стороны, и между больными СД2 с отягощенной и не отягощенной по диабету наследственностью, с другой, заставляют обращать внимание на гетерогенность СД2 (в том числе с учетом его расширяющейся эпидемии) и, возможно, искать дополнительные подходы к выбору мер рациональной профилактики и терапии обсуждавшихся подвариантов данного заболевания.

Работа выполнена в соответствии с научным планом учреждения и частично поддержана грантом РФФИ 12-04-00084а.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Sakharnyi diabet i arterial'naya gipertenziya* [Diabetes mellitus and hypertension]. Moscow; MIA. 2006. 340 p.
2. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C., Bergenstal R.M., Gapstur S.M., Habel L.A., Pollak M., Regensteiner J.G., Yee D. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010; 33 (7): 1674–1685.
3. Liu X., Ji J., Sundquist K., Sundquist J., Hemminki K. The impact of type 2 diabetes mellitus on cancer-specific survival: a follow-up study in Sweden. *Cancer*. 2012; 118 (5): 1353–1361.
4. Pappas Y., Wei I., Car J., Majeed A., Sheikh A. Computer-assisted versus oral-and-written family history taking for identifying people with elevated risk of type 2 diabetes mellitus. *Cochr. Database Syst. Rev*. 2011; 12: CD008489.
5. Hemminki K., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Risk of cancer following hospitalization for type 2 diabetes. *Oncologist*. 2010; 15 (6): 548–555.
6. Bershtein L.M., Boyarkina M.P., Teslenko S.Yu., Vasil'ev D.A. Familial diabetes frequency as a factor in diabetics suffering from cancer. *Vopr.onkologii — Oncology questions*. 2011; 57 (4): 443–447.
7. Lindstrom J., Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003; 26: 725–731.
8. Goto A., Song Y., Chen B.H., Song Y., Aziz N., You N.C., Wellons M.F., Manson J.E., White D.L., Butch A.W., Liu S. Coffee and caffeine consumption in relation to sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in postmenopausal women. *Diabetes*. 2011; 60 (1): 269–275.
9. Dandona P., Thusu K., Cook S., Snyder B., Makowski J., Armstrong D., Nicotera T. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet*. 1996; 347 (8999): 444–445.
10. Piconi L., Quagliaro L., Ceriello A. Oxidative stress in diabetes. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2003; 41 (9): 1144–1149.
11. Brauer P.M., Mc Keown-Eyssen G.E., Jazmaji V., Logan A.G., Andrews D.F., Jenkins D., Marcon N., Saibil F., Cohen L., Stern H., Baron D., Greenberg G., Diamandis E., Kakis G., Singer W., Steiner G. Familial aggregation of diabetes and hypertension in a case-control study of colorectal neoplasia. *Am. J. Epidemiol*. 2002; 156 (8): 702–713.
12. Berstein L.M., Boyarkina M.P., Teslenko S.Y. Familial diabetes is associated with reduced risk of cancer in diabetic patients: a possible role for metformin. *Medical Oncology*. 2012; 29 (2): 1308–1313.
13. Calle E.E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat. Rev. Cancer*. 2004; 4 (8): 579–591.
14. Ravishankaran P., Karunanithi R. Clinical significance of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in breast cancer patients. *World J. Surg. Oncol*. 2011; 9: 18.
15. Reztsova V.V., Kovalenko I.G., Bershtein L.M. Role of Methylglyoxal and glycosylase in tumor growth and diabetes. *Vopr.onkologii — Oncology questions*. 2008; 54 (2): 142–147.
16. Papazafropoulou A., Sotiropoulos A., Skliros E., Kardara M., Kokolaki A., Apostolou O., Pappas S. Familial history of diabetes and clinical characteristics in Greek subjects with type 2 diabetes. *BMC Endocrine Disorders*. 2009; 9: 12.

FOR CORRESPONDENCE

Bershtein Lev Mikhailovich, PhD, Professor, Head of Oncoendocrinology Laboratory, Research Institute of Oncology named after N.N. Petrov

Address: 197758, St. Petersburg, Pesochnyi Village, Leningradskaya St., 68; **tel.:** (812) 596-86-54; **e-mail:** levmb@endocrin.spb.ru

Vasil'ev Dmitrii Alekseevich, PhD, Senior Research Worker, Laboratory of Oncoendocrinology, Research Institute of Oncology named after N.N. Petrov

Address: 197758, St. Petersburg, Pesochnyi Village, Leningradskaya St., 68; **tel.:** (812) 596-85-49; **e-mail:** dvasilyev@hotmail.com

Poroshina Tat'yana Evgen'evna, Physician of Clinical and Laboratory Diagnostics, Laboratory of Endocrinology, Research Institute of Oncology named after N.N. Petrov

Address: 197758, St. Petersburg, Pesochnyi Village, Leningradskaya St., 68; **tel.:** (812) 596-85-49; **e-mail:** levmb@endocrin.spb.ru

Boyarkina Marina Petrovna, Endocrinologist, Laboratory of Endocrinology, Research Institute of Oncology named after N.N. Petrov

Address: 197758, St. Petersburg, Pesochnyi Village, Leningradskaya St., 68; **tel.:** (812) 596-85-49; **e-mail:** bomari@list.ru

Tsyrlina Evgeniya Vladimirovna, PhD, Leading Research Worker, Laboratory of Endocrinology, Research Institute of Oncology named after N.N. Petrov

Address: 197758, St. Petersburg, Pesochnyi Village, Leningradskaya St., 68; **tel.:** (812) 596-85-49; **e-mail:** evg.tsyrlina@gmail.com