

Вплив ожиріння, гіперінсулінемії IGF-1 та гіперглікемії у розвитку колоректального раку у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Т.С. Вацеба

Івано-Франківський національний медичний університет

Новітні дослідження доводять підвищений ризик розвитку колоректального раку у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Механізмами асоціації між зазначеними захворюваннями визнані патогенетичні фактори ЦД 2-го типу.

Мета дослідження: аналіз впливу ожиріння, гіперінсулінемії, інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) та гіперглікемії на розвиток колоректального раку у хворих на ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи. Обстежено 36 хворих, розподілених на групи: I (контрольна) група – 10 здорових осіб, II група – 10 хворих на ЦД 2-го типу, III група – 8 хворих на колоректальний рак без ЦД, IV група – 8 хворих з поєднанням двох захворювань. Методом імуноферментного аналізу визначали рівні інсуліну та інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1). Компенсацію ЦД оцінювали за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), визначеного методом імунообмінної хроматографії. Аналіз отриманих даних проводили з допомогою програми Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Відмінності між значеннями в контрольній і експериментальній групах визначали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати. Отримані результати свідчать, що колоректальний рак був діагностований у хворих з ожирінням віком понад 60 років. Індекс маси тіла (ІМТ) у пацієнтів усіх досліджуваних груп становив >30 кг/м². Достовірно вищий ІМТ порівняно з показником контрольної групи мали хворі IV групи з поєднанням ЦД 2-го типу та колоректального раку ($p < 0,05$). Достовірну гіперінсулінемію та підвищений рівень IGF-1 виявлено у пацієнтів усіх досліджуваних груп ($p < 0,05$). Більшість пацієнтів з ЦД в обох групах мали рівень HbA1c $> 7,5\%$.

Заключення. Ожиріння, гіперінсулінемія, підвищена біодоступність IGF-1 та гіперглікемія є патогенетичними факторами формування ризику колоректального раку у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Пацієнтам віком понад 55 років з ЦД, ожирінням та гіперінсулінемією рекомендований скринінг на колоректальний рак.

Ключові слова: цукровий діабет, ожиріння, гіперінсулінемія, IGF-1, рак.

Obesity, hyperinsulinemia, IGF-1, and hyperglycemia as risk factors for colorectal cancer in patients with type 2 diabetes mellitus

T.S. Vatsaba

The latest studies prove an increased risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes mellitus. The pathogenetic factors of type 2 diabetes have been recognized as mechanisms of association between these diseases.

The objective: to investigate the effects of obesity, hyperinsulinemia, IGF-1 and hyperglycemia on the development of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods. 36 patients were divided into groups: I – healthy (control group), II – patients with type 2 diabetes mellitus, III – patients with colorectal cancer without diabetes, IV – patients with a combination of two diseases. Using the method of enzyme-linked immunosorbent assay were determined levels of insulin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1). DM compensation was assessed by the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) that was determined by immuno-exchange chromatography. The data obtained were analyzed using Statistica 12.0 (StatSoft Inc., USA). Differences between the values in the control and experimental groups were determined by the Student's t-test. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. According to the data obtained, colorectal cancer was diagnosed in patients with the age of over 60 years old with obesity. The body mass index (BMI) in patients of all study groups was higher than 30 kg/m². Patients of group IV with a combination of type 2 diabetes and a circle of rectal cancer had significantly higher BMI compared to the control group ($p < 0.05$). Significant hyperinsulinemia and increased IGF-1 levels were detected in patients in all study groups ($p < 0.05$). Most patients with diabetes in both groups had HbA1c levels higher than 7.5%.

Conclusions. Obesity, hyperinsulinemia, increased bioavailability of IGF-1, and hyperglycemia are pathogenetic factors in the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes. Patients over the age of 55 with diabetes, obesity, and hyperinsulinemia are advised to be screened for colorectal cancer.

Key words: diabetes, obesity, hyperinsulinemia, IGF-1, cancer.

Ожирение, гиперинсулинемия, IGF-1 и гипергликемия как факторы риска колоректального рака у больных сахарным диабетом 2-го типа

Т.С. Вацеба

Современные исследования доказывают повышенный риск развития колоректального раку у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Механизмами ассоциации между указанными заболеваниями признаны патогенетические факторы СД 2-го типа.

Цель исследования: анализ влияния ожирения, гиперинсулинемии, инсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) и гиперглікемії на развитие колоректального раку у больных СД 2-го типа.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 36 больных, которые были разделены на группы: I (контрольная) группа – 10 здоровых лиц, II группа – 10 больных СД 2-го типа, III группа – 8 больных колоректальным раком без СД, IV группа – 8 больных с сочетанием двух заболеваний. Методом иммуноферментного анализа определяли уровни инсулина и IGF-1. Компенсацию СД оценивали по уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c), определенного методом иммунообменной хроматографии. Анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Различия между значениями в контрольной и экспериментальной группах определяли по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. По полученным результатам выявлено, что колоректальный рак был диагностирован у больных старше 60 лет, с ожирением. Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов всех исследуемых групп составлял $>30 \text{ кг/м}^2$. Достоверно повышенный ИМТ по сравнению с показателем контрольной группы отмечали у больных IV группы с сочетанием СД 2-го типа и колоректального рака ($p < 0,05$). Достоверную гиперинсулинемию и повышенный уровень IGF-1 выявлено у пациентов всех исследуемых групп ($p < 0,05$). У большинства пациентов с СД в обеих группах отмечали уровень HbA1c $>7,5\%$.

Заключение. Ожирение, гиперинсулинемия, повышенная биодоступность IGF-1 и гипергликемия является патогенетическими факторами формирования риска колоректального рака у пациентов с СД 2-го типа. Пациентам старше 55 лет с сахарным диабетом, ожирением и гиперинсулинемией рекомендован скрининг на колоректальный рак.

Ключевые слова: сахарный диабет, ожирение, гиперинсулинемия, IGF-1, рак.

Злоякісні новоутворення (ЗН) товстої кишки є одними з найбільш поширених онкологічних захворювань. Колоректальний рак (КРР) – злоякісна пухлина товстого кишечника та прямої кишки, що походить з епітеліальних клітин, які вистеляють внутрішню поверхню вказаних відділів кишечника. На сьогодні спостерігається зростання як захворюваності, так і смертності від раку кишечника. Підвищений ризик розвитку КРР зумовлюють певні чинники, серед яких можливо виділити ті, які визначають необхідність скринінгу: літній вік, випадки КРР у родині, передракові стани, такі, як сімейний аденоматозний поліпоз, неспецифічні запальні захворювання кишечника (хвороба Крона і неспецифічний виразковий коліт). Одночасно визначені фактори онкогенезу, які можливо коригувати шляхом зміни способу життя: ожиріння та шкідливі звички [14].

В останній період часу поширення ожиріння набуває розмаху епідемії, зумовлюючи зростання показників захворюваності на серцево-судинні хвороби (ССЗ), цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та ЗН. Дослідження, проведене канадськими вченими у 2013 році, доводить достовірний вплив ожиріння на розвиток раку товстого кишечника, підшлункової залози (ПШЗ), жовчного міхура та нирок (незалежно від статі), меланоми (для чоловіків), ендометрію, грудної залози (ГЗ), лейкозу та стравоходу (для жінок) [4]. Доведено, що ризик КРР у людей, які мали ожиріння у підлітковому віці, на 30% вищий порівняно з необтяженим ожирінням підлітковим анамнезом [2].

Новітні дослідження доводять підвищений ризик КРР у пацієнтів з ЦД 2-го типу [16, 17, 11]. Патогенетичними механізмами асоціації між ЦД 2-го типу та онкологічними захворюваннями є вплив ожиріння, гіперінсулінемії, цитокинового дисбалансу та гіперглікемії.

Мета дослідження: дослідити вплив ожиріння, гіперінсулінемії та інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) на розвиток КРР у хворих з ЦД 2-го типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проведене відповідно до керівних принципів Гельсінської декларації (1975) та її переглянутого варіанта 1983 року. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на подальшу діагностичну та дослідницьку роботу.

Було обстежено 36 хворих. Пацієнти були розподілені на групи:

- I (контрольна) група – 10 здорових осіб

- II група – 10 хворих на ЦД 2-го типу
- III група – 8 хворих на рак сигмоподібної кишки без ЦД
- IV група – 8 хворих з поєднанням раку сигмоподібної кишки і ЦД 2-го типу.

Групи пацієнтів були співставні за віком та ІМТ. У дослідження були залучені хворі хірургічних відділень та ендокринологічного відділення ОКЛ м. Івано-Франківськ. Терапія пацієнтів із ЦД II і IV груп включала різні комбінації таблетованих цукрознижувальних препаратів (ЦЗП) та інсуліну. Забір крові у хворих з КРР проводили до призначення хіміотерапії та променевої терапії.

Рівні інсуліну та IGF-1 визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) на автоматичному аналізаторі Stat fax 303+ (США) з використанням діагностичних наборів Insulin ELISA, EIA-2935 та IGF-1 600 ELISA, EIA-4140 компанії DRG (Німеччина).

Компенсацію ЦД оцінювали шляхом визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) методом іонообмінної хроматографії, використовуючи аналізатор BIO-RAD D-10 та реактиви фірми BIO-RAD (США). Лабораторні дослідження виконували в міжкафедральній науковій лабораторії кафедри внутрішньої медицини № 1 клінічної імунології та алергології імені академіка Є.М. Нейка ІФНМУ.

Аналіз отриманих даних проводили за допомогою програми Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Дані представлені в таблицях як $x \pm SD$ ($x \pm$ стандартне відхилення). Відмінності між значеннями у контрольній і експериментальній групах визначали, використовуючи t-критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з отриманими результатами виявлено, що КРР притаманний особам віком понад 60 років (табл. 1).

Результати співпадають з даними епідеміологічного дослідження, проведеного З.П. Федоренко та співдослідниками, які доводять, що рак ободової кишки набуває значної поширеності в осіб після 55 років, з питомою вагою 6,7–8,0% у чоловіків та 7,1–9,3% у жінок [5]. Пікова захворюваність на КРР спостерігається у віці 70–75 років незалежно від гендерної приналежності [9]. Результати доводять вікову залежність онкологічних захворювань, оскільки процеси старіння організму та онкопроцеси взаємопов'язані. Рак визнаний однією з хвороб старіння, які виникають в другій половині людського життя, після 50–60 років [3].

Таблиця 1

Вік, ІМТ і тривалість ЦД пацієнтів, що беруть участь у дослідженні, $x \pm SD$

Показник	I група, контроль n=10	II група, хворі на ЦД 2-го типу, n=10	III група, хворі на КРР, n=8	IV група, ЦД 2-го типу + КРР, n=8
Вік, роки	58,43 \pm 7,87	56,93 \pm 4,44	67,3 \pm 10,57*	65,50 \pm 7,96*
ІМТ, кг/м ²	28,47 \pm 3,82	32,49 \pm 6,99	31,18 \pm 4,36	32,05 \pm 3,13*
Стаж ЦД, роки	– #	11,25 \pm 8,78	– #	10,40 \pm 5,64

Примітки: * – різниця достовірна порівняно з I групою ($p < 0,05$), # – тривалість ЦД для хворих без діабету не визначали.

Рівень інсуліну, IGF-1 у хворих на ЦД 2-го типу і KPP, $\bar{x} \pm SD$

Показник	I група, Контроль, n=10	II група, хворі на ЦД 2-го типу, n=10	III група, хворі на KPP, n=8	IV група, хворі на ЦД 2-го типу + KPP, n=8
Інсулін, мкМОд/мл	7,70±2,24	24,50±11,27*	12,36±4,9*	16,21±1,16*
IGF-1, нг/мл	140,00±24,55	177,64±27,65*	205,21±68,43*	180,12±32,60*
HbA1c, %	– #	7,75±1,81	– #	8,02±1,31

Примітка: * – різниця достовірна порівняно з I групою ($p < 0,05$), # – HbA1c для хворих без ЦД не визначається.

За результатами, отриманими під час дослідження, ІМТ пацієнтів в усіх експериментальних групах був вищим ніж 30 кг/м², що підтверджує наявність ожиріння у хворих на ЦД 2-го типу та з KPP. Достовірно ІМТ відрізнявся від показника контрольної групи тільки в хворих IV групи з поєднанням ЦД 2-го типу та KPP ($p < 0,05$). Схильність осіб з ожирінням до раку зазначеної локалізації підтверджена і в інших дослідженнях [10, 12].

Вплив ожиріння на процеси онкогенезу значною мірою пов'язані з цитокіновим дисбалансом. Гіпертрофія адипоцитів стимулює гіпоксичні процеси в жировій тканині, що спричинює інфільтрацію її макрофагами та лімфоцитами, які продукують надмірну кількість цитокінів із прозапальними властивостями. Результати багатьох досліджень доводять роль гіперлептинемії у розвитку KPP. У нормі лептин визначає харчову поведінку людини, впливаючи на гіпоталамічні центри регуляції апетиту. При ожирінні чутливість цих центрів значно знижена, що спричиняє вторинну гіперлептинемію. Лептин має структурну подібність до інтерлейкіну-6 (IL-6) і С-реактивного білка (СРБ), здатний стимулювати синтез туморнекротичного фактора- α (TNF- α) та білків хемотаксису моноцитів, а також підвищує синтез активних форм кисню ендотеліальними клітинами та мононуклеарами, що спричиняє оксидативний стрес та хромосомні аберації ДНК [8].

Адипонектин (APN) – адипоцитокін, який синтезується винятково адипоцитами, має протилежну дію до лептину, виражене протизапальну, інсулінсенсibiliзуючу дію та протипухлинні ефекти. Гіпоадипонектинемія розглядається як фактор ризику ЗН у людей з надмірною масою тіла. Концентрація APN обернено пропорційна рівню інсуліну і кількості жирової тканини [15].

Середня тривалість ЦД 2-го типу у хворих II групи без раку становить 11,25±8,78 року, у хворих IV групи – 10,40±5,64 року. Показник між групами порівняння достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$) (табл. 1).

Дослідження передбачало визначення і порівняння рівнів інсуліну та IGF-1 у пацієнтів з ЦД 2-го типу та KPP. За отриманими результатами, достовірно гіперінсулінемію та підвищений рівень IGF-1 порівняно з контрольною групою, було визначено у пацієнтів усіх досліджуваних груп ($p < 0,05$) (табл. 2).

Гіперінсулінемія спричинена одним із головних патогенетичних механізмів онкогенезу у хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням. Надмірний вміст інсуліну збільшує біодоступність IGF-1. Через структурну подібність обидва ростові фактори можуть перехресно і конкурентно взаємодіяти з рецепторами до інсуліну та IGF-1, активуючи внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, зокрема «інсуліновий» шлях PI3K/Akt/mTOR, який відіграє важливу роль в регуляції внутрішньоклітинного метаболізму та виживаності [13].

Доведено, що гіперінсулінемія зумовлює зниження експресії генів, відповідальних за синтез IGF-1-зв'язуючого білка, що спричиняє надмірну активність IGF-1. Встановлено,

що інсулін може самостійно активувати міоген-активовану протеїнкіназу (МАРК), яка безпосередньо впливає на mTOR – ключову кіназу, задіяну в канцерогенезі [1, 6].

У II групі пацієнтів компенсований ЦД (за рівнем HbA1c) фіксували у 28,6% хворих, субкомпенсований – у 14,3%, декомпенсований – у 57,1% пацієнтів. У IV групі порівнювані показники становили 10,0%, 30,0% та 60,0% відповідно.

Отримані результати підтверджують взаємообтяжливий вплив обох захворювань на компенсацію діабету. Гіперглікемія є важливим фактором канцерогенезу. Розрізняють непрямий і прямий проканцерогенні впливи гіперглікемії. Непрямий ефект зумовлений стимулюванням певних органів до синтезу факторів росту (інсулін/IGF-1), запальних цитокінів, які впливають на процеси онкогенезу. Прямий ефект – індукція мутацій у клітині через оксидативний стрес та активацію сигнальних шляхів, пов'язаних з канцерогенезом.

Встановлено, що в жировій і в м'язовій тканинах транспорт глюкози здійснюється завдяки інсулінозалежному механізмові, із залученням транспортеру глюкози-4 (GLUT-4). Однак ендотелій кровоносних судин, мезангіальні клітини ниркових клубочків, нейрони містять в основному інсулінонезалежні транспортери глюкози GLUT-1 і GLUT-3, які постійно представлені на поверхні клітин і переносять глюкозу з кровотоку всередину клітини ззовні, кількість цих транспортерів може збільшуватись у відповідь на збільшення концентрації глюкози. Ці клітини позбавлені механізму запобігання транспортуванню надлишку глюкози з кровотоку в цитоплазму при гіперглікемії, що зумовлює її накопичення. Це призводить до інтенсифікації гліколізу, циклу трикарбонних кислот, що врешті спричинює гіперпродукцію вільних радикалів (супероксид-аніона), та оксидативний стрес, який зумовлює окиснення внутрішньоклітинних структур, у тому числі ДНК, спричиняючи хромосомні аберації. Необхідно відзначити також роль дисліпідемії та надмірної кількості вільних жирних кислот (ВЖК) в активації оксидативного стресу в клітині.

Гіперглікемія зумовлює проліферативний, антиапоптотичний та метастатичні впливи. Проліферативний ефект гіперглікемії зумовлений підвищеною експресією GLUT-1 і GLUT-3 у пухлинних клітинах, що сприяє їх живленню [7]. Антиапоптотичний ефект є результатом підвищення рівня фактора, активованого гіпоксією (HIF-1), який регулює виживання ракових клітин в умовах гіпоксії. Метастатичний ефект реалізується через фактор росту ендотелію судин (VEGF), що забезпечує інвазію злоякісних клітин за межі органів локалізації.

ВИСНОВКИ

1. Ожиріння, гіперінсулінемія, підвищена біодоступність інсуліноподібного фактора росту-1 та гіперглікемія є патогенетичними факторами ризику розвитку колоректального раку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

2. Пацієнтам віком понад 55 років з ожирінням та гіперінсулінемією рекомендований скринінг на колоректальний рак.

Сведения об авторе

Вацеба Тамара Сергеевна – Кафедра ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, 76008, г. Івано-Франковск, ул. Федьковича, 91; тел.: (050) 974-30-07. E-mail: tamara.vatseba@gmail.com
ORCID 0000-0001-7849-2242

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Alderete TL, Byrd-Williams CE, Toledo-Corral CM, Conti DV, Weigensberg MJ, Goran MI (2011). Relationships between IGF-1 and IGFBP-1 and adiposity in obese African-American and Latino adolescents. *Obesity* (Silver Spring). 19(5):933–938. doi:10.1038/oby.2010.211.
2. Bjørge T, Engeland A, Tverdal A, Smith GD. (2008). Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol*. 168:30–37. doi:10.1093/aje/kwn096.
3. Campisi J. (2013). Aging, cellular senescence, and cancer. *Annual review of physiology*, 75:685–705. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183653.
4. Dobbins M, Decorby K, Choi BC. (2013). The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. *ISRN Prev Med*. 2013:680536. doi:10.5402/2013/680536.
5. Fedorenko ZP, Kolesnik OO, Mykhaylovych YuY, Ryzhov AYU, Sumkina OV. (2018). Epidemiolohichni peredumovy dotsil-nosti vprovadzhennya skryninhu kolorektal-noho raku v Ukraini. *Klynycheskaya Onkolohyya*. 8; 4(32):258–263. [In Ukrainian].
6. García-Jiménez C, Gutiérrez-Salmerrón M, Chocarro-Calvo A, García-Martínez JM, Castaño A, De la Vieja A. (2016). From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. *British journal of cancer*. 114;7:716–722. doi:10.1038/bjc.2016.37.
7. Hanahan D, Weinberg RA. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 144(5):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
8. Mattu HS, Randeva HS. (2013) Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol*. 216(1):17-36. doi:10.1530/JOE-12-0232.
9. Mykhaylovych YuY, Zhurbenko AV, Sumkina OV. (2013). Praktychni aspekty vprovadzhennya skryninhu kolorektal-noho raku v Ukraini. *Sotsial-no-ekonomichne obgruntuvannya. Klynycheskaya onkolohyya*. 3(1):6–10. [In Ukrainian].
10. Otake S, Takeda H, Suzuki Y, Fukui T, Watanabe Sh, Ishihama K, Saito T, Togashi H, Nakamura T, Matsuzawa Yu, Kawata S. (2005) Association of Visceral Fat Accumulation and Plasma Adiponectin with Colorectal Adenoma: Evidence for Participation of Insulin Resistance. *Clin Cancer Res*. 11(10): 3642-3646; doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1868.
11. Paul JHL Peeters, Marloes T Bazezier, Hubert GM Leufkens, Frank de Vries, Marie L De Bruin (2015). The Risk of Colorectal Cancer in Patients With Type 2 Diabetes: Associations With Treatment Stage and Obesity. *Diabetes Care*. 38 (3): 495-502; doi: 10.2337/dc14-1175.
12. Pelucchi C, Negri E, Talamini R, Levi F, Giacosa A, Crispo A, Bidoli E, Montellae M, Franceschif S, La Vecchia C. (2010). Metabolic syndrome is associated with colorectal cancer in men. *Eur J Cancer*. 46 (10):1866-1872. doi:10.1016/j.ejca.2010.03.010.
13. Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev W, Tron'ko MD. (2018). Biokhimeskiye mekhanizmy, svyazyvayushchiye diabet i rak. *Deystviye metformina. Endokrynolohiya*. 23(2):167-179. [In Ukrainian].
14. Salukhov W, Kadin DV. (2019). Obesity as an oncological risk factor. *Literature review. Meditsinsky Sovet*. 4:94-102. doi:10.21518/2079-701X-2019-4-94-102.
15. Xiao B, Sanders MJ, Underwood E, Heath R, Mayer FV, Carmena D, Jing C, Walker PA, Eccleston JF, Haire LF, Saiu P, Howell SA, Aasland R, Martin SR, Carling D, Gamblin SJ. (2011). Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP. *Nature*. 472(7342):230-3. doi: 10.1038/nature09932.
16. Yang YX., Hennessy S., Lewis JD (2005). Type 2 Diabetes Mellitus and the Risk of Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 3(6): 587–594. doi:10.1016/s1542-3565(05)00152-7.
17. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA (2011). Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol*.106(11):1911-21. doi: 10.1038/ajg.2011.301.

Статья поступила в редакцию 19.12.2019