

Активация внутриклеточных ферментных систем под влиянием патогенетических факторов канцерогенезу у больных на сахарный диабет 2-го типа

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2019;15(3):217-222. doi: 10.22141/2224-0721.15.3.2019.172107

Резюме. Актуальність. У пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) доведено підвищений ризик онкологічних захворювань. Основними чинниками онкогенезу при ЦД визнано ожиріння, цитокиновий дисбаланс, гіперінсулінемію, гіперглікемію. Вказані розлади зумовлюють дисфункцію внутрішньоклітинних регуляторних сигнальних шляхів, основним з яких є шлях PI3K/Akt/mTOR. **Мета.** Дослідження ролі фосфорильованої Akt-протеїнкінази (фосфо-Akt) у процесах онкогенезу у пацієнтів із ЦД 2-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежені 75 осіб. Хворі розподілені на групи: I — здорові, II — пацієнти з ЦД 2-го типу, III — хворі на рак, IV — хворі на рак, що виник на тлі ЦД 2-го типу. Були залучені пацієнти з раком молочної залози (МЗ), ендометрія (РЕ), підшлункової залози та кишечника. Визначали рівень інсуліну, інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1) та фосфо-Akt. **Результати.** Пацієнти II і IV груп мали декомпенсований ЦД із рівнем HbA1c > 8,0 %. Вірогідну гіперінсулінемію виявлено у хворих на ЦД II та IV груп ($p < 0,05$), а підвищений рівень IGF-1 — в усіх групах дослідження ($p < 0,05$). Показники фосфо-Akt у пацієнтів III групи були підвищеними ($p < 0,05$), а в IV групі — зниженими ($p < 0,05$). У III групі виявлено гіперінсулінемію у хворих на РЕ, МЗ і кишечника ($p < 0,05$) та підвищення рівня IGF-1 незалежно від локалізації ($p < 0,05$). У IV групі підвищені рівні інсуліну та IGF-1 виявлені у хворих на рак МЗ та РЕ ($p < 0,05$). У жінок III групи, хворих на рак МЗ та РЕ, рівень IGF-1 був вищим від показників IV групи ($p < 0,05$). У пацієнтів IV групи, які отримували монотерапію метформіном, рівень фосфо-Akt був вірогідно нижчим ($p < 0,05$). Виявлено прямиї кореляційний зв'язок між фосфо-Akt та IGF-1 у пацієнтів II групи ($r = 0,50$, $p < 0,05$) і між фосфо-Akt та інсуліном у III групі ($r = 0,45$, $p < 0,05$). **Висновки.** PI та IGF-1 є спільними патогенетичними факторами ЦД 2-го типу та онкологічних захворювань. Підвищений рівень фосфо-Akt може бути лабораторною ознакою онкоризику в здорових осіб. Поєднання ЦД 2-го типу та онкологічних захворювань зумовлює зниження рівня фосфо-Akt через конкурентну взаємодію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Терапія метформіном сприяє зниженню рівня фосфо-Akt та може розглядатися як один із засобів протиракової профілактики.

Ключові слова: цукровий діабет; гіперінсулінемія; онкоризик; сигнальні шляхи

Вступ

Цукровий діабет (ЦД), серцево-судинні та онкологічні захворювання (ОЗ) — основні причини смертності населення в усьому світі. Клінічні спостереження вказують на часте поєднання цих патологічних станів, а наукові дослідження доводять

наявність асоціативних зв'язків між ними. За новітніми даними, пацієнти з ЦД мають підвищений ризик раку певних локалізацій: молочної залози (МЗ), ендометрія, підшлункової залози (ПШЗ), печінки, кишечника, сечовивідного тракту [1–3]. Дані щодо раку передміхурової залози є неоднозначними [4].

Серед механізмів поєднання ЦД 2-го типу та ОЗ визначена роль ожиріння, хронічного запалення, цитокінового дисбалансу, гіперінсулінемії (ГІ), інсулінорезистентності (ІР), гіперглікемії та оксидативного стресу.

Проонкогенний вплив ожиріння особливо актуальний при раку репродуктивної системи, зокрема МЗ, ендометрія та яєчників, що пов'язано з порушенням синтезу статевих гормонів, внаслідок активного перетворення андрогенів в естрадіол у периферичній жировій тканині, а також через хронічний запальний стан та цитокіновий дисбаланс. Доведено мутаційні впливи лептину та прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-6 і тумор-некротичного фактора α , які стимулюють продукцію циклооксигенази-2, простагландинів, активуючи таким чином епідермальний фактор росту (EGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF) та інсуліноподібний фактор росту (IGF). На протипагу прозапальним цитокінам, адипонектин (APN) має прямий інгібуєчий вплив на пухлинні клітини [5, 6].

Негативний ефект хронічної гіперглікемії реалізується через перекисне окислення ліпідів, накопичення вільних радикалів та внаслідок прямого впливу на синтез інсуліну ПШЗ і опосередковану регуляцію вмісту IGF-1 [7].

Проте головним фактором канцерогенезу при ЦД 2-го типу визнано ГІ, що збільшує біодоступність IGF через зниження синтезу IGF-зв'язуючих білків 1, 2, сприяючи реалізації проліферативних процесів. Вказані фактори зумовлюють дисрегуляторні ефекти на рівні внутрішньоклітинних сигнальних шляхів [8–10] (рис. 1).

Сигнальний шлях PI3K/Akt/mTOR — один з основних у регуляції процесів клітинної проліферації, апоптозу, чутливості до інсуліну. За його допомогою реалізуються основні метаболічні ефекти інсуліну: стимуляція синтезу білка, глікогену, ліпідів, пригнічення гліоконеогенезу та ліполізу. В умовах ГІ та ІР інсулін взаємодіє з рецепторами IGF-1. Через субстрат інсулінового рецептора IGF-1 та інсулін активують протеїнкінази сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR, зумовлюючи дисрегуляцію клітинного метаболізму та проліферації [11].

Під впливом інсуліну фосфоінозитид-3-кіназа (PI3K) активує каскад серин/треонінових протеїнкіназ, що включає фосфоінозитид-залежну кіназу 1 (PDK-1), субстратом якої є Akt із родини протеїнкіназ B [12, 13]. Akt є ключовим ферментом сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR, впливає на активність факторів транскрипції та білків — регуляторів клітинного циклу, апоптозу та виживаності, а також на транслокацію основного транспортера глюкози (GLUT4) [14, 15]. При багатьох злоякісних захворюваннях Akt виступає в ролі онкогена внаслідок фосфорильованого субстратів, зокрема mTOR. Фосфорильована Akt-протеїнкіназа (фосфо-Akt) відображає внутрішньоклітинну проліферативну активність.

У зв'язку з впливом вказаних патогенетичних механізмів на функціонування внутрішньоклітинних систем регуляції процесів проліферації та апоптозу дослідження активності компонентів сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR може мати діагностичне та прогностичне значення для оцінки онкологічного ризику у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Мета роботи: дослідити роль фосфо-Akt у процесах онкогенезу у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

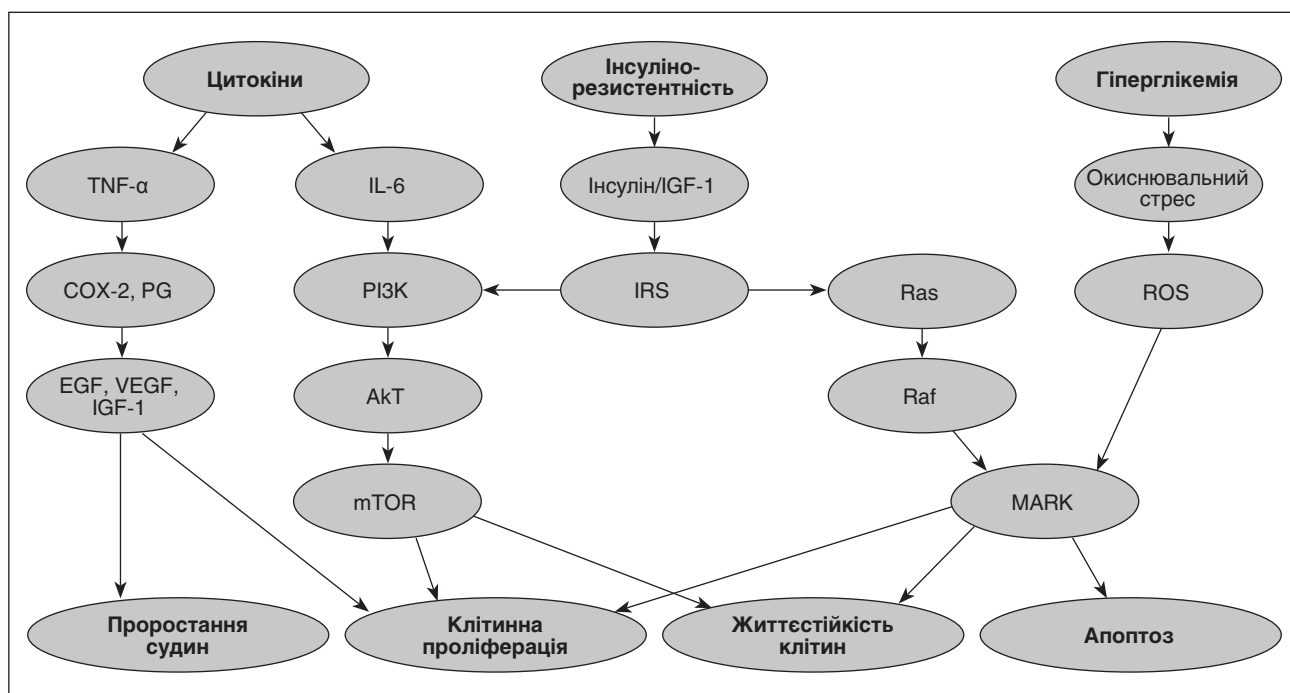


Рисунок 1. Вплив патогенетичних факторів цукрового діабету на онкогенез [10]

Примітки: mTOR — мішень рапаміцину у ссавців; MARK — мітогенактивована протеїнкіназа.

Матеріали та методи

Обстежені 75 пацієнтів. Хворі розподілені на групи: I — здорові, II — хворі на ЦД 2-го типу, III — хворі на рак без ЦД 2-го типу, IV — хворі на рак, що виник на фоні ЦД 2-го типу. Хворі з ОЗ відповідали II і III клінічним групам та мали рак МЗ, ендометрія, ПШЗ та кишечника. Досліджувані групи пацієнтів були однорідними за віком, статтю, тяжкістю захворювання. Цукрознижувальна терапія (ЦЗТ) хворих на ЦД містила різні комбінації таблетованих препаратів та інсуліну. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на проведення подальшої діагностичної та дослідницької роботи.

Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) визначали методом іонообмінної хроматографії за допомогою аналізатора BIO-RAD D-10 та реактивів фірми Bio-Rad (США). Рівні інсуліну, IGF-1 та фосфо-Акт досліджували методом імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів Insulin ELISA, EIA-2935 (DRG, Німеччина), IGF-1 600 ELISA, EIA-4140 (DRG, Німеччина), ELISA 85-86046 Akt total/phospho (Invitrogen, США).

Для подання даних використали середню арифметичну величину (M) та стандартне відхилення (SD), вірогідність різниці двох середніх арифме-

тичних визначали за t-критерієм Стьюдента. Кореляційний аналіз проводили за коефіцієнтом Пірсона (r_{xy}).

Результати

За отриманими даними виявлено, що пацієнти II і IV груп мали ЦД у стані декомпенсації, що відображено у середніх показниках HbA1c $> 8,0$ %. Вірогідну ГІ діагностовано у хворих на ЦД II та IV груп ($p < 0,05$), а підвищений рівень IGF-1 — в усіх групах дослідження порівняно з практично здоровими особами (ПЗО) ($p < 0,05$).

У пацієнтів III групи з ОЗ без порушення вуглеводного обміну виявлено підвищення вмісту фосфо-Акт ($p < 0,05$), а в IV групі хворих із поєднанням вказаних захворювань рівень фосфо-Акт був нижчим порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) (табл. 1).

Проведено аналіз досліджуваних показників у пацієнтів III і IV груп залежно від локалізації раку. У хворих III групи з раком ендометрія, МЗ та кишечника виявлений підвищений рівень інсуліну ($p < 0,05$), при раку ПШЗ вірогідної ГІ не було ($p > 0,05$). Визначено підвищений рівень IGF-1 у хворих вказаної групи незалежно від локалізації раку ($p < 0,05$). У пацієнтів із раком ендометрія та

Таблиця 1. Рівень інсуліну, IGF-1 та фосфо-Акт у пацієнтів із ЦД 2-го типу та раком

Показник	I група (ПЗО), n = 10	II група, n = 10	III група, n = 28	IV група, n = 27
Вік, років	59,13 ± 7,49	58,25 ± 6,39	62,98 ± 11,59	63,52 ± 8,33
ІМТ, кг/м ²	29,31 ± 4,92	32,09 ± 5,39	30,75 ± 4,10	29,93 ± 5,06
Інсулін, мкОД/мл	7,72 ± 2,16	24,38 ± 10,37*	10,41 ± 3,45	15,05 ± 9,40***
IGF-1, нг/мл	141,57 ± 31,99	173,78 ± 33,63*	277,23 ± 197,32*	176,95 ± 40,41***
фосфо-Акт, од/мл	0,061 ± 0,011	0,059 ± 0,040	0,094 ± 0,042*	0,043 ± 0,021***

Примітки: * — різниця вірогідна порівняно з I групою ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна між показниками III і IV груп.

Таблиця 2. Рівень інсуліну, IGF-1 та р/т Акт у пацієнтів з онкологічними захворюваннями залежно від локалізації раку

Група	Локалізація раку	ІМТ, кг/м ²	Інсулін, мкОД/мл	IGF-1, нг/мл	Фосфо-Акт, од/мл
I	ПЗО (n = 10)	29,31 ± 4,92	7,72 ± 2,16	141,57 ± 31,99	0,061 ± 0,011
III	МЗ (n = 8)	31,54 ± 2,02	9,58 ± 1,52*	233,09 ± 43,36*	0,065 ± 0,009
	Ендометрій (n = 8)	31,64 ± 4,01*	11,78 ± 2,03*	480,93 ± 293,07*	0,084 ± 0,048
	ПШЗ (n = 6)	26,96 ± 2,58	8,73 ± 3,80	205,51 ± 61,21*	0,063 ± 0,013
IV	Кишечник (n = 6)	30,65 ± 4,23	11,27 ± 4,71*	176,15 ± 38,29*	0,080 ± 0,064
	МЗ (n = 8)	28,78 ± 3,64	17,85 ± 4,00***	177,80 ± 30,85***	0,041 ± 0,018***
	Ендометрій (n = 8)	31,85 ± 6,19*	18,10 ± 12,11***	189,96 ± 44,02***	0,046 ± 0,024***
	ПШЗ (n = 6)	25,91 ± 2,62	11,24 ± 9,87	158,16 ± 30,69	0,030 ± 0,018***
	Кишечник (n = 5)	31,78 ± 3,48*	7,35 ± 0,34	172,75 ± 55,60	0,042 ± 0,028*

Примітки: * — різниця вірогідна порівняно з I групою ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна порівняно з III групою ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Активність p/t Akt у пацієнтів з ОЗ та ЦД 2-го типу залежно від виду ЦЗТ

Терапія	Метформін	Метформін + похідні сульфонілсечовини	Похідні сульфонілсечовини	Монотерапія інсуліном
n	10	10	5	5
Вік, років	62,72 ± 7,65	62,30 ± 5,56	64,20 ± 14,86	66,00 ± 8,89
Стаж ЦД, років	4,86 ± 2,36	8,48 ± 3,75*	8,20 ± 9,93*	15,60 ± 15,69*
ІМТ, кг/м ²	32,69 ± 5,65	29,18 ± 4,23	28,35 ± 5,05	29,32 ± 4,79
фосфо-Akt, од/мл	0,015 ± 0,044	0,045 ± 0,029*	0,035 ± 0,008*	0,041 ± 0,027*

Примітка: * — різниця вірогідна порівняно з показниками пацієнтів на терапії метформіном.

раком кишечника вміст фосфо-Akt був підвищений, проте статистично незначимо ($p > 0,05$), що потребує додаткових досліджень (табл. 2).

Інші результати отримано в IV групі, де ОЗ виникли на тлі ЦД 2-го типу. Підвищені рівні інсуліну та IGF-1 виявлено у хворих на рак МЗ і рак ендометрія ($p < 0,05$). Показники фосфо-Akt у пацієнтів вказаної групи були вірогідно нижчими порівняно з показниками ПЗО та III групи ($p < 0,05$) (табл. 2).

Порівняння отриманих результатів дослідження в III і IV групах виявило вірогідно вищі рівні IGF-1 у жінок III групи з раком МЗ та раком ендометрія ($p < 0,05$), а у пацієнтів IV групи знижені рівні фосфо-Akt ($p < 0,05$) (табл. 2).

Проведено порівняльний аналіз рівня фосфо-Akt у пацієнтів IV групи з ЦД 2-го типу та ОЗ залежно від виду ЦЗТ. Вірогідно нижчу активність фосфо-Akt виявлено лише у групі пацієнтів, які отримували монотерапію метформіном ($p < 0,05$) (табл. 3).

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між фосфо-Akt та IGF-1 у пацієнтів II групи ($r = 0,50$; $p < 0,05$), а також між фосфо-Akt та інсуліном у III групі ($r = 0,45$; $p < 0,05$).

Обговорення

Виявлена ГІ у II та IV групах пацієнтів підтверджує стан ІР при ЦД 2-го типу. Підвищений рівень IGF-1 в усіх групах дослідження вказує на активацію даного фактора росту як при ЦД 2-го типу, так і при раку. При ОЗ органів жіночої репродуктивної системи та кишечника отримані результати можливо пояснити ефектом взаємодії ГІ, гіперестрогенії та ростових факторів на фоні ожиріння.

ГІ сприяє зниженню рівня секс-гормон-зв'язуючого глобуліну, зумовлюючи гіперандрогенію, що при ожирінні призводить до надмірного периферичного синтезу естрогенів, здатних активувати клітинні рецептори до IGF-1, стимулюючи проліферативні процеси в них [16]. Підвищений рівень IGF-1 без вірогідної ГІ при раку ПШЗ може свідчити про додаткові механізми стимуляції IGF-1 та підтверджує гіпотезу про онкогенний вплив локальної інтрапанкреатичної ГІ на клітини ПШЗ [17]. У цьому дослідженні пропонується подальше вивчення випадків раку ПШЗ та ЦД 2-го типу з розумінням можливого існування ЦД як раннього, доклінічного прояву раку ПШЗ [17].

Підвищення рівня фосфо-Akt у пацієнтів III групи доводить активацію сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR при ОЗ. Отримані результати збігаються з даними інших досліджень, які підтверджують значення цієї протеїнкінази в онкогенезі і розглядають Akt як терапевтичну мішень при лікуванні раку [18, 19].

Зниження рівня фосфо-Akt у пацієнтів IV групи з поєднанням ЦД 2-го типу та раком можливо пояснити позитивними плейотропними ефектами ЦЗП, зокрема здатністю метформіну збільшувати активність AMPK — природного інгібітора mTORC1. Існує наукове припущення щодо зменшення метаболічної імунодепресії на тлі терапії метформіном у пацієнтів із ЦД 2-го типу, що може розглядатись як один із засобів протиракової профілактики [16].

Отже, проведене дослідження доводить наявність асоціативних зв'язків між патогенетичними факторами ЦД 2-го типу та раку, які реалізуються через гіперінсулінемію, IGF-1 та ожиріння. Підвищення рівня фосфо-Akt у III групі пацієнтів може бути маркером підвищеного ризику раку в осіб без ЦД.

Кореляційний зв'язок між рівнем фосфо-Akt та IGF-1 вказує на важливу роль лабораторного визначення та корекції цього показника при ЦД 2-го типу. Зниження вмісту фосфо-Akt при поєднанні раку та ЦД спонукає до аналізу ЦЗТ пацієнтів та впливу інших регуляторних систем клітинного метаболізму, беручи до уваги їх тісну взаємодію та конкурентні впливи на рівні клітинних рецепторів та субстратів.

Висновки

1. Гіперінсулінемія та підвищений рівень IGF-1 є патогенетичними факторами ЦД 2-го типу та онкологічних захворювань.
2. Підвищений рівень фосфо-Akt може бути лабораторною ознакою підвищеного онкоризику в здорових осіб.
3. Зниження рівня фосфо-Akt у хворих з ОЗ на фоні ЦД 2-го типу вказує на конкурентну взаємодію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів.
4. Терапія метформіном сприяє зниженню рівня фосфо-Akt та може розглядатись як один із засобів протиракової профілактики.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

- Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Cartensen B, Magliano DJ. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. *Diabetes Care*. 2015 Feb;38(2):264-70. doi: 10.2337/dc14-1996.
- Oberaigner W, Ebenbichler C, Oberaigner K, Juchum M, Schönherr HR, Lechleitner M. Increased cancer incidence risk in type 2 diabetes mellitus: results from a cohort study in Tyrol/Austria. *BMC Public Health*. 2014 Oct 10;14:1058. doi: 10.1186/1471-2458-14-1058.
- Vatseba TS, Sokolova LK. Pathogenegenetic mechanisms of oncogenesis in diabetes mellitus and analysis of cancer incidence in patients with diabetes mellitus in the Precarpathian region. *Endokrynologia*. 2018;2(23):128-136. (in Ukrainian).
- Jian Gang P, Mo L, Lu Y, Runqi L, Xing Z. Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer: an update and cumulative meta-analysis. *Endocr Res*. 2015;40(1):54-61. doi: 10.3109/07435800.2014.934961.
- Ray A, Fornsgaglio J, Dogan S, Hedau S, Naik D, De A. Gynaecological cancers and leptin: A focus on the endometrium and ovary. *Facts Views Vis Obgyn*. 2018 Mar;10(1):5-18.
- Li ZJ, Yang XL, Yao Y, Han WQ, Li BO. Circulating adiponectin levels and risk of endometrial cancer: Systematic review and meta analysis. *Exp Ther Med*. 2016 Jun;11(6):2305-2313. doi: 10.3892/etm.2016.3251.
- Sun XF, Shao YB, Liu MG, et al. High-concentration glucose enhances invasion in invasive ductal breast carcinoma by promoting Glut1/MMP2/MMP9 axis expression. *Oncol Lett*. 2017 May;13(5):2989-2995. doi: 10.3892/ol.2017.5843.
- Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms linking inflammation to insulin resistance. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:508409. doi: 10.1155/2015/508409.
- Jiménez CG, María Salmerón G, Calvo AC, et al. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. *Br J Cancer*. 2016 Mar 29;114(7):716-22. doi: 10.1038/bjc.2016.37.
- Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko MD. *Biochemical mechanisms connecting diabetes and cancer: Effects of methormine*. *Endokrynologia*. 2018;23(2):167-180. (in Ukrainian).
- Gristina V, Cupri MG, Torchio M, Mezzogori C, Cacciabue L, Danova M. Diabetes and cancer: A critical appraisal of the pathogenetic and therapeutic links. *Biomed Rep*. 2015 Mar;3(2):131-136. doi: 10.3892/br.2014.399.
- Semple RK. EJE PRIZE 2015: How does insulin resistance arise, and how does it cause disease? *Eur J Endocrinol*. 2016 May;174(5):R209-23. doi: 10.1530/EJE-15-1131.
- Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko MD. The role of AMPK and mTOR in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. The mechanism of metformin action (literature review). *Problemi endokrinnoi patologii*. 2016;(57):77-90. (in Russian).
- Farese RV, Sajan MP. Metabolic functions of atypical protein kinase C: "good" and "bad" as defined by nutritional status. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010 Mar;298(3):E385-94. doi: 10.1152/ajpendo.00608.2009.
- Ong PS, Wang LZ, Dai X, Tseng SH, Loo SJ, Sethi G. Judicious toggling of mTOR activity to combat insulin resistance and cancer: current evidence and perspectives. *Front Pharmacol*. 2016 Oct 25;7:395. doi: 10.3389/fphar.2016.00395.
- Anisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Sep;87(3):201-23. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.01.005.
- Andersen DK, Korc M, Petersen GM, et al. Pancreatogenic diabetes and pancreatic cancer. *Diabetes*. 2017 May;66(5):1103-1110. doi: 10.2337/db16-1477.
- Mengqiu SA, Bode M, Dong Z, Lee MH. AKT as a therapeutic target for cancer. *Cancer Res*. 2019 Mar 15;79(6):1019-1031. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2738.
- Mundi PS, Sachdev J, McCourt C, Kalinsky K. AKT in cancer: new molecular insights and advances in drug development. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Oct;82(4):943-56. doi: 10.1111/bcp.13021.

Отримано 22.04.2019 ■

Вацеба Т.С.

ГБОУ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», г. Ивано-Франковск, Украина

Активация внутриклеточных ферментных систем под влиянием патогенетических факторов канцерогенеза у больных сахарным диабетом 2-го типа

Резюме. Актуальность. У пациентов с сахарным диабетом (СД) доказан повышенный риск онкологических заболеваний. Основными факторами онкогенеза при СД признаны ожирение, цитокиновый дисбаланс, гиперинсулинемия (ГИ), гипергликемия. Указанные расстройства обуславливают дисфункцию внутриклеточных регуляторных сигнальных путей, основным из которых является путь PI3K/Akt/mTOR. **Цель.** Исследование роли фосфорилированной Akt-протеинкиназы (фосфо-Akt) в процессах онкогенеза у пациентов с СД 2-го типа. **Материалы и методы.** Обследованы 75 человек. Больные разделены на группы: I — здоровые, II — пациенты с СД 2-го типа, III — больные раком, IV — больные раком, возникшим на фоне СД 2-го типа. Были задействованы пациенты с раком молочной железы (МЖ), эндометрия

(РЭ), поджелудочной железы и кишечника. Определяли уровни инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и фосфо-Akt. **Результаты.** Пациенты II и IV групп имели декомпенсированный СД с уровнем HbA1c > 8,0 %. Достоверная ГИ выявлена у больных СД II и IV групп ($p < 0,05$), а повышенный уровень IGF-1 — во всех группах исследования ($p < 0,05$). Показатели фосфо-Akt у пациентов III группы были повышенными ($p < 0,05$), а в IV группе — сниженными ($p < 0,05$). В III группе выявлена ГИ у больных РЭ, МЖ и кишечника ($p < 0,05$) и повышение уровня IGF-1 независимо от локализации ($p < 0,05$). В IV группе повышенные уровни инсулина и IGF-1 выявлены у больных раком МЖ и РЭ ($p < 0,05$). У женщин III группы, больных раком МЖ и РЭ, уровень IGF-1 был выше показателей IV группы

($p < 0,05$). У пациентов IV группы, получавших монотерапию метформином, уровень фосфо-Акт был достоверно ниже ($p < 0,05$). Обнаружена прямая корреляционная связь между фосфо-Акт и IGF-1 у пациентов II группы ($r = 0,50$; $p < 0,05$) и между фосфо-Акт и инсулином в III группе ($r = 0,45$; $p < 0,05$). **Выводы.** ГИ и повышение IGF-1 являются общими патогенетическими факторами СД 2-го типа и онкологических заболеваний. Повышенный уровень фосфо-Акт может служить лабораторным

признаком онкологического риска у здоровых лиц. Сочетание СД 2-го типа и онкологических заболеваний приводит к снижению уровня фосфо-Акт из-за конкурентного взаимодействия внутриклеточных сигнальных путей. Терапия метформином способствует снижению уровня фосфо-Акт и может рассматриваться как одно из средств противораковой профилактики.

Ключевые слова: сахарный диабет; гиперинсулинемия, онкологический риск; сигнальные пути

T.S. Vatseba

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Activation of intracellular enzyme systems under the influence of pathogenetic factors of oncogenesis in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. It is proved that patients with diabetes mellitus (DM) have an increased risk of cancer. The main factors of oncogenesis in DM are obesity, cytokine imbalance, hyperinsulinemia (HI), hyperglycemia. These disorders cause dysfunction of the intracellular regulatory signaling pathways, the main of which is PI3K/Akt/mTOR. The purpose of the work was to study the role of phosphorylated Akt-protein kinase (phospho-Akt) in the oncogenesis processes in patients with type 2 DM. **Materials and methods.** Seventy-five people were examined. Patients were divided into groups: I — healthy, II — persons with DM type 2, III — patients with cancer, IV — patients with cancer and DM type 2. Patients with breast, endometrial, pancreatic and intestinal cancer were included in the study. The levels of insulin, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and phospho-Akt were determined. **Results.** Patients of groups II and IV had a decompensated DM with HbA1c level $> 8.0\%$. Reliable HI was found in patients with DM in groups II and IV ($p < 0.05$), IGF-1 level was increased in all study groups ($p < 0.05$). Levels of phospho-Akt in patients from groups II and III were elevated ($p < 0.05$) and in group IV — reduced ($p < 0.05$). In the third group, HI in patients

with breast, endometrial and intestinal cancer ($p < 0.05$) was detected, as well as elevation of IGF-1 regardless of localization ($p < 0.05$). In group IV, increased content of insulin and IGF-1 were detected in patients with breast and endometrial cancer ($p < 0.05$). In women from group III with breast and endometrial cancer, the level of IGF-1 was higher than that of group IV ($p < 0.05$). In patients treated with metformin monotherapy, phospho-Akt level was significantly lower ($p < 0.05$). There was a direct correlation between phospho-Akt and IGF-1 in patients of group II ($r = 0.50$; $p < 0.05$) and between phospho-Akt and insulin in group III ($r = 0.45$; $p < 0.05$). **Conclusions.** HI and IGF-1 are common pathogenetic factors of type 2 DM and cancer. The elevated level of phospho-Akt can serve as a laboratory indicator of cancer risk in healthy individuals. The combination of type 2 DM and cancer causes a decrease in phospho-Akt due to the competitive interaction of intracellular signaling pathways. Metformin therapy helps to reduce phospho-Akt level and can be considered as one of the ways to prevent cancer.

Keywords: diabetes mellitus; hyperinsulinemia; risk of cancer; signaling pathways