

DOI: 10.21802/artm.2019.4.12.44.

УДК 616.379-008.64+612.349.8+616-006.6+616-056.52

## ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ОНКОЛОГІЧНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Т.С. Вацеба<sup>1</sup>, Л.К. Соколова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра ендокринології,  
м. Івано-Франківськ, Україна,

ORCID ID: 0000-0001-7849-2242, e-mail: tamara.vatseba@gmail.com;

<sup>2</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,  
Київ, Україна,

ORCID ID: 0000-0003-0011-0106, e-mail: liubov\_sokolova@ukr.net

**Резюме.** Метою дослідження було вивчити механізми формування онкологічного ризику у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу шляхом визначення залежності вмісту фосфорильованого PRAS40 (фосфо-PRAS40) від рівнів інсуліну та IGF-1.

**Матеріали та методи.** Обстежено 100 пацієнтів, які розділені на групи: I – здорові (n = 14); II – хворі з ЦД 2 типу (n = 28); III – хворі з раком без ЦД (n=34); IV – з поєднанням раку і ЦД. До III і IV груп залучені хворі з раком молочної залози (МЗ), ендометрію (ЕМ) і підшлункової залози (ПШЗ).

Імуноферментним методом в мононуклеарах периферичної крові (МНПК) визначали рівні інсуліну, IGF-1 та фосфо-PRAS40, використовуючи діагностичні набори Insulin ELISA EIA-2935, IGF-1 600 ELISA EIA-4140 (DRG, Німеччина) та ELISA KHO0421 (Invitrogen, США). Компенсацію ЦД оцінювали за рівнем HbA1c. Аналіз даних проводили за допомогою програми Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США).

**Результати.** Ожиріння та достовірна гіперінсулінемія виявлені у пацієнтів II групи з ЦД 2 типу і в хворих III і IV груп із раком МЗ та ЕМ (P < 0,05). Підвищений рівень IGF-1 виявлений у хворих II і III груп (P < 0,05), а також у жінок IV групи з раком МЗ та ЕМ (P < 0,05). Рівень фосфо-PRAS40 був підвищений у хворих II групи і в жінок III групи з раком МЗ та ЕМ (P < 0,05), а в пацієнтів IV групи – знижений (P < 0,05). Декомпенсований ЦД мали 53,4% пацієнтів II групи і 75,0% хворих IV групи.

**Висновки.** Ожиріння, гіперінсулінемія та підвищений рівень IGF-1 є факторами активації сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR у хворих із цукровим діабетом 2 типу. Вміст фосфо-PRAS40 відображає активацію PI3K/Akt/mTOR і може свідчити про схильність жінок з діабетом до раку молочної залози та ендометрію. Рак ПШЗ із тривалістю діабету до 3-х років, не асоційований з ожирінням та гіперінсулінемією, може бути проявом вторинного діабету типу T3cDM, зумовленого онкологічним процесом в залозі.

**Ключові слова:** ожиріння, гіперінсулінемія, цитокіновий дисбаланс, рак.

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) та онкологічні захворювання значимо впливають на показники інвалідності та смертності населення в усьому світі [1]. Відомо, що основною причиною смерті пацієнтів з ЦД 2 типу є серцево-судинні захворювання. Однак, новітні дослідження доводять підвищений ризик раку певних локалізацій у хворих з ЦД, зокрема раку молочної залози (МЗ) [2], ендометрію (ЕМ) [3], печінки [4], підшлункової залози (ПШЗ) [5], кишечника [6, 7]. Дані щодо раку простати у чоловіків залишаються неоднозначними [8].

Механізмами асоціації ЦД 2 типу та раку визнані ожиріння, цитокіновий дисбаланс, гіперінсулінемія, гіперглікемія, оксидативний стрес [9, 10]. В умовах ожиріння адипоцити синтезують надмірну кількість прозапальних цитокінів з онкогенними властивостями, зокрема інтерлейкін-6 (IL-6), туморнекротичний фактор-α (TNF-α) [11, 12]. Гіперлептинемія, зумовлена ожирінням та гіперінсулінемією, також сприяє розвитку та прогресуванню онкологічних захворювань при ЦД [13, 14]. Доведений вплив ожиріння на розвиток раку органів репродуктивної системи, що зумовлено надмірним перетво-

ренням тестостерону в естрогени під впливом ароматази вісцеральної підшкірно-жирової клітковини, що сприяє гіперестрогенії та, як наслідок, раку ЕМ та МЗ. Гіперглікемія та порушення вуглеводного метаболізму спричиняють оксидативний стрес (OS) і накопичення активних форм кисню (ROS), які сприяють окисненню структурних клітинних елементів, в тому числі ДНК, зумовлюючи мутаційні ефекти. Головним фактором онкогенезу при ЦД 2 типу визнаний вплив гіперінсулінемії. Інсулін у надмірній кількості здатний взаємодіяти не лише з власними клітинними рецепторами, а й з рецепторами інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) (через структурну подібність обох факторів), що веде до збільшення біодоступності IGF-1 та його проліферативних впливів. Окрім того, ожиріння і гіперінсулінемія знижують синтез глобуліну, який зв'язує статеві гормони (SHBG), що зумовлює підвищений рівень вільних статевих гормонів та створює умови для онкогенних процесів у залозистих органах репродуктивної системи [15, 16].

Новітні дослідження довели, що вплив патогенетичних факторів ЦД 2 типу відбувається через

зміну активності систем внутрішньоклітинної регуляції апоптозу і виживаності. Дані системи представлені великою кількістю взаємодіючих між собою сигнальних шляхів, в які залучені протеїнкінази, які регулюють метаболізм та виживаність на клітинному рівні [17].

Сигнальний шлях PI3K/Akt/mTOR є одним із основних в регуляції онкогенезу. Окрім того, він регулює вуглеводний метаболізм. PI3K/Akt/mTOR називають «інсуліновим» сигнальним шляхом, оскільки саме інсулін та IGF-1 активують протеїнкінази цієї системи. mTOR (мішень рапамцину у ссавців) є ключовим регулятором апоптозу та виживаності клітин. Гіперглікемія також активує mTOR через оксидативний стрес та стимулювання мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK), тобто через сигнальний шлях OS/ROS/MAPK [18].

Протеїнкіназа PRAS40 (багатий проліном Akt субстрат 40 кДа) є компонентом сигнального каскаду PI3K/Akt/mTORC1. PRAS40 входить до складу mTORC1 і є його негативним регулятором. Фосфорильовання PRAS40 приводить до дисоціації PRAS40 з paptor в комплексі mTORC1, що сприяє активації mTOR [19]. Підвищений рівень фосфорильованого PRAS40 (фосфо-PRAS40) було виявлено в кількох типах пухлин, зокрема ЕМ, шийки матки та яєчників [20].

При ЦД відбувається активація імунзапальної системи організму. Мононуклеари периферичної крові (МНПК), лімфоцити і макрофаги, залучені до патогенезу раку і ЦД, тому вміст фосфо-PRAS40 в цих клітинах може відображати активність сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR при обох захворюваннях.

**Обґрунтування дослідження.** Враховуючи поширеність ЦД 2 типу, який набув розмаху епідемії ХХІ століття, підвищений ризик раку у хворих з цією недугою може суттєво впливати на показники смертності від онкологічних захворювань. Дослідження механізмів впливу патогенетичних факторів ЦД 2 типу на процеси онкогенезу з метою їх подальшої корекції має велике значення для хворих з діабетом і раком.

**Метою дослідження** було дослідити механізми формування онкологічного ризику у

пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу шляхом визначення залежності вмісту фосфо-PRAS40 від рівнів інсуліну та IGF-1.

**Матеріали і методи.** Обстежено 88 пацієнтів. Хворі розділені на групи: I – здорові (контрольна група) (n = 14); II – хворі з ЦД 2 типу (n = 26); III – хворі з онкологічними захворюваннями без ЦД: з раком МЗ (n = 8), ЕМ (n = 8), ПШЗ (n = 8); IV – хворі з поєднанням раку і ЦД: з раком МЗ (n = 8), ЕМ (n = 8), ПШЗ (n = 8). Терапія хворих на ЦД II і IV груп включала різні комбінації таблетованих цукрознижувальних препаратів (ЦЗП) та інсуліну. Пацієнти з раком МЗ та ЕМ відповідали II-III клінічним групам, з раком ПШЗ – III і IV клінічним групам.

Методом імуноферментного аналізу (ІФА) в МНПК визначали рівень фосфо-PRAS40, використовуючи діагностичний набір ELISA KHO0421, (Invitrogen, США), на мікропланшетному рідері фірми «Biotek Instruments» (США) при довжині хвилі 450 нм., в лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», згідно з угодою про співпрацю. У міжкафедральній науковій лабораторії ІФНМУ імені академіка Є. М. Нейка визначали рівні інсуліну та IGF-1 на автоматичному аналізаторі Stat fax 303+ (США), використовуючи діагностичні набори Insulin ELISA, EIA-2935 та IGF-1 600 ELISA, EIA-4140 (DRG, Німеччина). Компенсацію ЦД оцінювали за рівнем HbA1c визначеним методом іонообмінної хроматографії, на автоматичному аналізаторі BIO-RAD D-10 (США).

Аналіз даних проводили за допомогою програми Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Відмінності між значеннями в контрольній і експериментальних групах визначали з використанням One-Way-ANOVA та методу Стьюдента. Відмінності вважали достовірними при P < 0,05.

**Результати дослідження.** За результатами дослідження виявлено, що онкологічні захворювання притаманні особам віком понад 60 років. Ожиріння виявлено в пацієнтів II групи з ЦД 2 типу, а також у жінок III і IV груп із раком МЗ та ЕМ, у хворих з раком ПШЗ ожиріння не виявлено. Середня тривалентність ЦД у пацієнтів з раком МЗ та ЕМ була достовірно вищою, ніж у хворих з раком ПШЗ (P < 0,05) (табл. 1).

Таблиця 1

## Характеристика пацієнтів, залучених в дослідження

Показники	I група контроль n = 14	II група ЦД 2 типу n = 26	III група, хворі на рак n = 24	IV група ЦД 2 типу + рак n = 24
Вік, (р.)	59,16 ± 7,46	58,24 ± 6,28	61,47 ± 9,54	63,07 ± 8,56
ІМТ, (кг/м <sup>2</sup> )	30,31 ± 4,92	31,98 ± 5,41	30,25 ± 2,86 31,52 ± 2,01 (МЗ) 32,42 ± 4,03 (ЕМ) 26,82 ± 2,54 (ПШЗ)**	28,88 ± 3,89 29,12 ± 3,21 (МЗ) 31,81 ± 6,12 (ЕМ) 25,62 ± 2,34 (ПШЗ)**
Стаж ЦД	- #	13,05 ± 10,86	- #	6,4 ± 3,14 9,5 ± 4,37 (МЗ) 7,2 ± 3,34 (ЕМ) 2,5 ± 1,7 (ПШЗ)**

**Примітки:** \* – різниця достовірна у порівнянні з I групою (P < 0,05); \*\* – різниця достовірна у порівнянні з показниками хворих з раком МЗ і ЕМ; # – хворим без ЦД стаж не визначався.

Рак ПШЗ переважно діагностований у хворих на пізніх стадіях, що відповідає III-IV клінічним групам. 62,0% пацієнтів III групи з онкологічними захворюваннями без ЦД мали ожиріння, з них лише 3,0% хворих на рак ПШЗ. У 55,0% пацієнтів IV групи з поєднанням раку та ЦД також виявлене ожиріння, з них тільки в 5,0% у хворих з раком ПШЗ.

Достовірну гіперінсулінемію виявлено у пацієнтів II групи з ЦД 2 типу та в хворих III і IV груп, за рахунок підвищених показників у жінок з раком МЗ ( $P < 0,05$ ) та ЕМ ( $P < 0,05$ ), у хворих з раком ПШЗ гіперінсулінемії не виявлено ( $P > 0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

**Рівень інсуліну, IGF-1 і фосфо-PRAS40 у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та раком залежно від локалізації**

Показник	I група конт роль n = 14	II група Хворі на ЦД 2 типу n = 26	III група Хворі на рак без ЦД n = 24			IV група Хворі на ЦД 2 типу + рак n = 24		
			Рак МЗ n = 8	Рак ЕМ n = 8	Рак ПШЗ n = 8	Рак МЗ n = 8	Рак ЕМ n = 8	Рак ПШЗ n = 8
Інсулін мкМОд /мл	7,76± 2,14	24,25± 10,32*	9,54± 1,45*	11,79± 2,02*	8,72± 3,74	17,93± 4,08*	13,55± 6,97*	11,24± 9,87
IGF-1, нг/мл	138,12±2 4,26	177,39±2 6,4*	235,72 ±43,57*	480,91± 292,07*	205,40 ±61,22*	177,85 ±20,27*	183,66 ±36,01*	148,16 ±30,69
Фосфо- PRAS40 од/мл	1,161± 0,087	1,714± 0,364*	1,355± 0,171*	1,629± 0,778*	1,184± 0,554	0,578± 0,261 <sup>#</sup>	0,542± 0,487 <sup>#</sup>	0,276± 0,123 <sup>#</sup>

**Примітка:** \* – показник достовірно вищий у порівнянні з I групою ( $P < 0,05$ ), <sup>#</sup> – показник достовірно нижчий у порівнянні з I групою ( $P < 0,05$ ).

Підвищений рівень IGF-1 виявлений у хворих II групи ( $P < 0,05$ ), III групи (незалежно від локалізації раку) ( $P < 0,05$ ) та в пацієнтів IV групи з раком МЗ та ЕМ ( $P < 0,05$ ) (Табл. 2).

Достовірно вищий порівняно з контрольною групою рівень фосфо-PRAS40 виявлений у хворих II групи з ЦД 2 типу і в пацієнтів III групи з раком МЗ та ЕМ ( $P < 0,05$ ) (Табл. 2). У обстежених пацієнтів IV групи рівень фосфо-PRAS40 був достовірно нижчим, незалежно від форм раку ( $P < 0,05$ ) (Табл. 2).

Відповідно до рівня HbA1c, 13,3% хворих II групи мали компенсований ЦД, субкомпенсований – 23,3%, декомпенсований – 53,4% пацієнтів. В IV групі компенсований діабет був виявлений у 5,0%, субкомпенсований – у 20,0%, декомпенсований – у 75,0% хворих.

**Обговорення результатів.** Наявність ожиріння у переважній більшості пацієнтів з раком МЗ та ЕМ доводить його значення в потенціюванні онкологічних процесів репродуктивних органів. Негативний вплив ожиріння пояснюється проонкогенними ефектами прозапальних цитокінів, а також гіперестрогенією, зумовленою надмірною активністю ароматази в жінок постклімактеричного віку з надмірною масою тіла. Доведений загальний і локальний канцерогенний вплив гіперестрогенії на клітини МЗ та ЕМ при ожирінні [21, 16].

Гіперінсулінемія в пацієнтів II і IV груп може вказувати на стан інсулінорезистентності при ЦД 2 типу. У пацієнтів III групи гіперінсулінемію можливо пояснити впливом ожиріння та метаболічними порушеннями, що з ним пов'язані.

Відсутність достовірної гіперінсулінемії у пацієнтів з раком ПШЗ III і IV груп вказує на інший

механізм виникнення раку в обстежених пацієнтів. Можливо, пацієнти мають вторинний ЦД типу 3c (Т3сDM), який може бути ознакою раку ПШЗ, який не був виявлений раніше, оскільки відомо, що рак цієї локалізації має прихований агресивний перебіг без специфічних проявів хвороби. На користь такого припущення служить стаж діабету до 3-х років, відсутність ожиріння та відсутність інсулінорезистентності. Тому, пацієнтам з вперше виявленим ЦД 2 типу без ожиріння та інсулінорезистентності необхідно рекомендувати додаткове обстеження та спостереження щодо раку ПШЗ [5].

Підвищений рівень IGF-1 у пацієнтів II групи з ЦД 2 типу зумовлений підвищеною біодоступністю цього фактора росту в умовах гіперінсулінемії за рахунок можливого конкурентного зв'язування інсуліну з рецепторами IGF-1. Відомо, що ожиріння та гіперінсулінемія сприяють гіперандрогенії, стійкій ановуляції та проліферативним процесам в ЕМ. Наслідком гіперінсулінемії є зниження рівня SHBG та зростання концентрації вільних статевих гормонів, а зниження синтезу IGF-зв'язуючого глобуліну призводить до підвищеного рівня IGF-1. Такими механізмами можливо пояснити підвищення рівня IGF-1 у хворих III групи. Окрім того, важливим чинником онкогенезу в ендометрії визнаний вплив лептину – гормону жирової тканини [15]. Відсутність підвищеного рівня IGF-1 у хворих IV групи з раком ПШЗ можливо пов'язати з відсутністю ожиріння, гіперінсулінемії, а також як наслідок зниженого синтезу фактора росту печінкою на пізніх стадіях раку.

Підвищений рівень фосфо-PRAS40 у пацієнтів II групи можливо пояснити стимулюючим впливом інсуліну та IGF-1, які визнані основними

тригерами сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR. Відсутність активації PRAS40 у пацієнтів з поєднанням онкологічних захворювань та ЦД 2 типу може свідчити про конкурентні взаємовідносини між цими захворюваннями на рівні внутрішньоклітинних сигнальних шляхів [23].

Погіршення компенсації ЦД у хворих IV групи вказує на “взаємообтяжливий” вплив обох захворювань на вуглеводний обмін при їх поєднанні, що безумовно впливатиме на ефективність терапії та виживаність пацієнтів [22].

Таким чином, отримані результати доводять активацію сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR не тільки у хворих з онкологічними захворюваннями, а також в пацієнтів з ЦД 2 типу. Визначення вмісту фосфо-PRAS40 може мати важливе діагностичне і прогностичне значення для хворих на рак і ЦД 2 типу.

#### Висновки:

1. Ожиріння, гіперінсулінемія та підвищений рівень IGF-1 є факторами активації сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR у хворих із цукровим діабетом 2 типу.

2. Фосфорилування PRAS40 відображає активацію сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR та може свідчити про схильність жінок з цукровим діабетом 2 типу до раку молочної залози та ендометрію.

3. Рак ПШЗ в обстежених пацієнтів із тривалістю діабету до 3-х років, не асоційований з ожирінням та гіперінсулінемією, може бути проявом вторинного діабету типу Т3сDM, спричиненого пошкодженням паренхіми залози.

#### Перспективи подальших досліджень.

Наступні дослідження будуть спрямовані на вивчення впливу цукрознижувальних препаратів на активність внутрішньоклітинних регуляторних систем у хворих із ЦД 2 типу.

#### References:

- Liu X, Hemminki K, Försti A, Sundquist K, Sundquist J, Ji J. Cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus and their relatives. *Int J Cancer*. 2015; 137(4):903-10. doi: 10.1002/ijc.29440.
- Vatseba TS, Sokolova LK. Breast cancer in women with diabetes mellitus type 2. *World of Med and Biol*, 2019; 2(68):30-33. doi: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-2-68-30-34>.
- Luo J, Beresford S, Chen Cetal. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014; 111(7):1432-9. doi: 10.1038/bjc.2014.407.
- Li X, Wang X, Gao P. Diabetes Mellitus and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:5202684. doi: 10.1155/2017/5202684.
- Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, Chari ST, Abbruzzese JL. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. 2017; 66(5):1103-1110. doi: 10.2337/db16-1477.
- 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; 14:1058. doi: 10.1186/1471-2458-14-1058.

7. Zhu B, Wu X, Wu B, Pei D, Zhang L, Wei L. The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies. *PLoS One*. 2017; 12(4):e0176068. doi: 10.1371/journal.pone.0176068.

8. Wang M, Hu RY, Wu HB, Pan J, Gong WW, Guo LH, Zhong JM, Fei FR, Yu M. Cancer risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a populationbased prospective study in China. *Sci Rep*. 2015;5:11503. doi: 10.1038/srep11503.

9. Matyszewski A, Czarnecka AM, Korzen P, Safir IJ, Kukwa W, Szczylik C. The Role of Diabetes in Molecular Pathogenesis of Cancer. *Curr Sign Transduct Ther*. 2015; 10(10). doi:10.2174/1574362410666150507220448.

10. Zak KP, Tronko MD, Popova VV, Butenko AK. Diabetes mellitus. *Immunity. Cytokines. Kniga-plyus*. 2015:488.

11. Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res*. 2014;2014:149185. doi:10.1155/2014/149185.

12. García-Jiménez C, Gutiérrez-Salmerón M, Chocarro-Calvo A, García-Martínez JM, Castaño A, De la Vieja A. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. *Br J Cancer*. 2016; 114(7):716-722. doi:10.1038/bjc.2016.37.

13. Sánchez-Jiménez F, Pérez-Pérez A, de la Cruz-Merino L, Sánchez-Margalet V. Obesity and Breast Cancer: Role of Leptin. *Front Oncol*. 2019;9:596. doi:10.3389/fonc.2019.00596.

14. Kim HR. Obesity-Related Colorectal Cancer: The Role of Leptin. *Ann Coloproctol*. 2015;31(6):209-210. doi:10.3393/ac.2015.31.6.209.

15. Fortunatia N, Catalanob MG., Boccuzziab G, Frairiab R. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG), estradiol and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(1):86-92. doi: 10.1016/j.mce.2009.09.012.

16. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol*. 2016; 34(35):4225-4230. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4638.

17. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1674-85. doi: 10.2337/dc10-0666.

18. Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko MD. Biochemical mechanisms connecting diabetes and cancer. effects of methormine. *Endokrynologia* 2018; 23(2):167-179.

19. Malla R, Ashby CR Jr, Narayanan NK, Narayanan B, Faridi JS, Tiwari AK. Proline-rich AKT substrate of 40-kDa (PRAS40) in the pathophysiology of cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 463(3):161-6. doi:10.1016/j.bbrc.2015.05.041.

20. Lv D, Guo L, Zhang T, Huang L. PRAS40 signaling in tumor. *Oncotarget*. 2017; 8(40):69076-69085. doi: 10.18632/oncotarget.17299.

21. Suba Z. Diverse pathomechanisms leading to the breakdown of cellular estrogen surveillance and breast

cancer development: new therapeutic strategies. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8:1381-90. doi: 10.2147/DDDT.S70570. PMID: 25246776; PMCID: PMC4166254.

22. Misnikova IV. Sakharnyy diabet i rak. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2016; 20:1346-50.

23. Martini M, De Santis MC, Braccini L, Gulluni F, Hirsch E. PI3K/AKT signaling pathway and cancer: an updated review. *Annals of Medicine.* 2014; 46(6):372-383. doi: 10.3109/07853890.2014.912836.

УДК 616.379-008.64+612.349.8+616-006.6+616-056.52  
**ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Т.С. Вацеба<sup>1</sup>, Л.К. Соколова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра эндокринологии, г. Ивано-Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0001-7849-2242, e-mail: tamara.vatseba@gmail.com;

<sup>2</sup>ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0003-0011-0106, e-mail: liubov\_sokolova@ukr.net

**Резюме.** Целью исследования было изучить механизмы формирования онкологического риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем определения зависимости содержания фосфорилированного PRAS40 (фосфо-PRAS40) от уровней инсулина и IGF-1.

**Материалы и методы.** Обследовано 88 пациентов, которые разделены на группы: I – здоровые (n = 14); II – больные с СД 2 типа (n = 26); III – больные с раком без СД (n = 24); IV – с сочетанием рака и диабета (n = 24). В III и IV группы вовлечены больные с раком молочной железы (МЖ), эндометрия (ЭМ) и поджелудочной железы (ПЖЖ).

Иммуноферментным методом в мононуклеарах периферической крови определяли уровни инсулина, IGF-1 и фосфо-PRAS40, используя диагностические наборы Insulin ELISA EIA-2935, IGF-1600 ELISA EIA-4140 (DRG, Германия) и ELISA KNO0421 (Invitrogen, США). Компенсацию СД оценивали по уровню HbA1c. Анализ данных проводили с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США).

**Результаты.** Ожирение и достоверная гиперинсулинемия выявлены у пациентов II группы и у больных III и IV групп с раком МЖ и ЭМ (P < 0,05). Повышенный уровень IGF-1 обнаружен у больных II и III групп (P < 0,05), а также у женщин IV группы с раком МЖ и ЭМ (P < 0,05). Уровень фосфо-PRAS40 был повышен у больных II группы и у женщин III группы с раком МЖ и ЭМ (P < 0,05), а у пациентов IV группы – понижен (P < 0,05). Декомпенсированный СД имели 53,4% пациентов II группы и 75,0% больных IV группы.

**Выводы.** Ожирение, гиперинсулинемия и повышенный уровень IGF-1 являются факторами активации сигнального пути PI3K/Akt/mTOR у больных с сахарным диабетом 2 типа. Содержание фосфо-PRAS40 отражает активацию PI3K/Akt/mTOR и может свидетельствовать о склонности женщин с диабетом к раку молочной железы и эндометрия. Рак ПЖЖ с продолжительностью диабета до 3-х лет, не ассоциированный с ожирением и гиперинсулинемией, может быть проявлением вторичного диабета типа T3cDM, обусловленного онкологическим процессом в железе.

**Ключевые слова:** ожирение, гиперинсулинемия, цитокиновый дисбаланс, рак.

UDC 616.379-008.64+612.349.8+616-006.6+616-056.52  
**RESEARCH OF ONCOLOGICAL RISK MECHANISMS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES**

T.S. Vatseba<sup>1</sup>, L.K. Sokolova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University, department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-7849-2242, e-mail: tamara.vatseba@gmail.com;

<sup>2</sup>SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Sci. of Ukraine», Kiev, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-0011-0106, e-mail: liubov\_sokolova@ukr.net

**Abstract.** The aim of the study was to investigate the mechanisms of forming of oncological risk in patients with diabetes mellitus (DM) type 2 by determining the dependence of content of phosphorylated PRAS40 (phospho-PRAS40) from levels of insulin and IGF-1.

**Material and methods of the research.** 88 patients were investigated and were divided into groups: I – healthy (control group) (n = 14); II – patients with DM type 2 (n = 26); III – patients with cancer without DM (n = 24); IV - with a combination of cancer and diabetes (n = 24). The therapy of the patients with DM of the II and the IV group included different combinations of antidiabetic pills and insulin.

The level of phospho-PRAS40 in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a diagnostic kit ELISA KNO0421 (Invitrogen, USA). Insulin and IGF-1 levels were determined on a Stat fax 303+ automatic analyser (US) using diagnostic kits Insulin ELISA, EIA-2935 and IGF-1 600 ELISA, EIA-4140 (DRG, Germany). Compensation of DM was assessed by the HbA1c level, determined on the BIO-RAD D-10 automatic analyser (USA).

Data analysis was performed using Statistica 12.0 (StatSoft Inc., USA). Differences between values in control and experimental groups were determined using One-Way-ANOVA and Student's t test. The differences were considered significant at P < 0.05.

**Results of research.** Obesity was detected in patients with type 2 DM of group II as well as in women of

groups III and IV with breast and endometrial cancer, in patients with pancreatic cancer obesity was not detected. The average duration of diabetes in patients with breast and endometrial cancer was higher than in patients with pancreatic cancer ( $P < 0.05$ ). Significant hyperinsulinemia was detected in patients of group II with type 2 DM and in patients of groups III and IV in women with breast cancer ( $P < 0.05$ ) and endometrial cancer ( $P < 0.05$ ), in patients with pancreatic cancer no hyperinsulinemia was detected ( $P > 0.05$ ). Increased levels of IGF-1 were detected in patients in groups II ( $P < 0.05$ ), III (regardless of cancer localization) ( $P < 0.05$ ) and IV in patients with breast and endometrial cancer ( $P < 0.05$ ). Significantly higher phospho-PRAS40 levels were found in patients with type 2 DM and in patients of group III with breast and endometrial cancer ( $P < 0.05$ ) compared to the control group. Phospho-PRAS40 levels were significantly lower in the examined patients of group IV, regardless of the forms of cancer ( $P < 0.05$ ). According to the level of HbA1c, 13.3% of patients in group II had compensated

diabetes, 23.3% had subcompensated, 53.4% - decompensated. In group IV compensated DM was detected in 5.0%, subcompensated in 20.0%, decompensated in 75.0% of patients.

**Conclusions.** Obesity, hyperinsulinemia and increased levels of IGF-1 are factors of the activation of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway and mechanisms of oncogenesis in patients with type 2 DM. Phosphorylation of PRAS40 reflects activation of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway and may indicate a predisposition of women with type 2 diabetes to breast and endometrial cancer. Pancreatic cancer in patients with diabetes with the duration of up to 3 years that is not associated with obesity and hyperinsulinemia may be a manifestation of secondary type 3c diabetes mellitus (T3cDM), which is caused by the oncological process in the pancreas.

**Keywords:** obesity, hyperinsulinemia, cytokine imbalance, cancer.

Стаття надійшла в редакцію 06.12.2019 р.