

Дисметаболичні і внутрішньоклітинні механізми асоціації цукрового діабету 2-го типу та колоректального раку



Т. С. Вацеба

Івано-Франківський національний медичний університет

Злоякісні новоутворення (ЗН) товстого кишечника та прямої кишки (колоректальний рак (КРР)), є одними з найбільш поширених онкологічних захворювань. Чинниками ризику пухлин даної локалізації визнані літній вік, генетична схильність, передракові захворювання, хронічні запальні процеси кишечника. Результати новітніх наукових досліджень доводять підвищений ризик КРР у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та з ожирінням [1, 2].

Тривало некомпенсований ЦД 2-го типу негативно впливає на активність систем внутрішньоклітинної регуляції метаболізму через такі патогенетичні чинники, як ожиріння, гіперінсулінемія, гіперглікемія та цитокіновий дисбаланс.

Сигнальні системи (англ. cell signaling) включають набір механізмів, за допомогою яких клітина переводить один тип сигналів в інший та координує процеси, що визначають типи клітинних реакцій та відповідей. Здатність клітин правильно розпізнати і правильно відповісти на зміни умов навколишнього середовища — основа нормального розвитку, регенерації тканин та імунітету.

Більшість процесів передачі клітинних сигналів включають упорядковані послідовності біохімічних реакцій всередині клітини, що здійснюються ферментами, які, своєю чергою, активують інші ферменти або вторинні месенджери.

В передачі сигналу задіяна велика кількість білкових молекул, які зазнають посттрансляційних модифікацій шляхом фосфорилування. Фосфорилування і дефосфорилування субстратів є одними з найважливіших біохімічних реакцій, що регулюють функціональну

активність протеїнкіназ, які класифікують на серин/треонінові і тирозинові кінази та фосфатази. Геном людини кодує 868 протеїнкіназ [3]. Зміну активності внутрішньоклітинних регуляторних систем при ЦД зумовлюють чинники геномного стресу, серед яких важливе місце посідають продукти дисметаболізму, накопичення реактивних форм кисню, що спричиняють аберації ДНК та специфічні реакції на молекулярному рівні. Для уникнення та ліквідації молекулярного стресу взаємопов'язані регуляторні системи повинні своєчасно «відкоригувати» клітинний метаболізм, зокрема через нормалізацію анаболічних процесів, клітинних циклів та відновлення енергетичного балансу.

PI3K/Akt/mTOR — один з найважливіших внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, головними компонентами якого є ферменти фосфоінозитид-3-кіназа (PI3K), кіназа Akt (alpha serine/threonine-protein kinase) і mTOR (mammalian target of rapamycin). Це один з універсальних сигнальних шляхів, притаманний більшості людських клітин, задіяний в регуляції апоптозу, росту, проліферації та клітинного метаболізму. Головними активаторами даного шляху визнані інсулін та інсуліноподібний фактор росту (IGF), які діють через субстрат інсулінового рецептора (IRS). Тому цей шлях ще називають інсуліновим [4].

mTOR — ключова кіназа PI3K/Akt/mTOR-шляху. Це білок з родини PI3K, який кодується геном mTOR, розташованим у людини на короткому плечі 1-ї хромосоми і локалізований у цитоплазмі, ядрі, мембрані, мітохондріях, ендоплазматичному ретикулумі, лізосомах, в апараті Гольджі та мікросомах. mTOR реагує на метаболічні та генотоксичні стреси

і забезпечує адаптивні механізми підтримки виживаності клітин.

Існують два структурно і функціонально відмінні багатопотеїнові комплекси mTOR: mTORC1 і mTORC2. mTORC2 містить mTOR, Rictor (DEPTOR, Protor 1/2, mSin1) та mLST8. mTORC2 у ссавців опосередковує просторовий контроль росту клітин через регулювання цитоскелета актину.

mTORC1 містить mTOR, Raptor (PRAS40, DEPTOR), FKBP12 та mLST8. mTORC1 у ссавців контролює ріст клітин шляхом регулювання трансляції, транскрипції, біогенезу рибосом, транспорту поживних речовин та аутофагії. Активаторами mTORC1 є ростові фактори та поживні речовини і, зокрема, амінокислоти. У фізіологічних умовах нормальні концентрації вказаних речовин забезпечують анаболічні процеси через субстрат mTORC1 — p70S6K-протеїнкіназу, яка відповідає за синтез білка в рибосомах. Окрім того, p70S6K регулює ріст, проліферацію, апоптоз, виживаність, метастазування та інвазію ракових клітин. p70S6K залучена і до вуглеводного метаболізму, оскільки її фосфорилування приводить до деградації IRS, знижуючи його чутливість [5].

За даними багатьох досліджень надмірна активність mTORC1 є однією з головних причин виникнення раку [6, 7].

PRAS40 є субстратом Akt, а також компонентом і природним інгібітором mTORC1. Фосфорилування PRAS40 приводить до його дисоціації з Raptor та до активації mTORC1. Тому, вміст фосфорильованого PRAS40 може слугувати біохімічним маркером активації mTORC1 [8].

Таким чином, PI3K/Akt/mTOR при ЦД задіяний в регуляції не лише метаболізму, а й процесів онкогенезу.

Відомо, що при обох захворюваннях відбувається активація імунзапальної системи організму, в якій безпосередню участь беруть мононуклеари периферичної крові (МНПК), лімфоцити і макрофаги, тому вміст фосфо-PRAS40 в цих клітинах може відображати активність сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR при ЦД і онкологічних захворюваннях.

Мета роботи — дослідити механізми асоціації ЦД 2-го типу та КРР шляхом визначення вмісту фосфо-PRAS40, інсуліну та IGF-1.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено відповідно до керівних принципів Гельсінської декларації (1975р.) і її переглянутого варіанта 1983 р. Всі пацієнти підписали

інформовану згоду на подальшу діагностичну та дослідницьку роботу.

Обстежено 36 пацієнтів, яких розділили на групи: I (контрольну) склали 10 здорових осіб, II — 10 хворих на ЦД 2-го типу, III — 8 хворих на рак сигмоподібної кишки без ЦД, IV — 8 хворих з поєднанням раку сигмоподібної кишки і ЦД 2-го типу. В дослідження були залучені хворі хірургічних відділень та ендокринологічного відділення ОКЛ м. Івано-Франківськ, а також Прикарпатського клінічного онкологічного центру. Терапія хворих II і IV груп із ЦД включала різні комбінації таблетованих цукрознижувальних препаратів (ЦЗП) та інсуліну. Забір крові у хворих на КРР проводили до призначення хіміо- 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 виробництва компанії DRG (Німеччина). Компенсацію ЦД оцінювали шляхом визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) методом іонообмінної хроматографії, використовуючи аналізатор BIO-RAD D-10 та реактиви фірми BIO-RAD (США). Вказані лабораторні дослідження виконані в міжкафедральній науковій лабораторії кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є. М. Нейка ІФНМУ.

За допомогою методу ІФА в МНПК визначали рівень фосфо-PRAS40, використовуючи діагностичний набір ELISA KHO0421 (Invitrogen, США), на мікропланшетному рідері фірми Bio-tek Instruments (США) за довжини хвилі 450 нм, в лабораторії відділу фундаментальних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» згідно з угодою про співпрацю.

Аналіз отриманих даних проводили за допомогою програми Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Дані представлені в таблицях як $\bar{x} \pm SD$ ($\bar{x}$ ± стандартне відхилення). Відмінності між значеннями в контрольній і експериментальній групах визначали, використовуючи t-критерій Ст'юдента. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами дослідження було виявлено, що середній вік пацієнтів з КРР без ЦД становив ($67,3 \pm 10,57$) року, а хворих з поєднанням обох захворювань ($65,50 \pm 7,96$) року, що збігається з даними

IMT, рівень інсуліну, IGF-1, фосфо-PRAS40 та HbA1c у пацієнтів із ЦД 2-го типу та KPP

Показник	I (контрольна) група (n = 10)	II група, хворі на ЦД 2-го типу (n = 10)	III група, хворі на KPP (n = 8)	IV група, хворі з ЦД 2-го типу + KPP (n = 8)
IMT, кг/м ²	28,47 ± 3,82	32,49 ± 6,99	31,18 ± 4,36	32,05 ± 3,13*
Інсулін, мкМО/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*
Фосфо-PRAS40, од/мл	1,194 ± 0,059	1,591 ± 0,310*	1,623 ± 0,398*	0,451 ± 0,143**
HbA1c, %	— #	7,75 ± 1,81	— #	8,02 ± 1,31

Примітка. * — показник достовірно вищий порівняно з таким у I групі (p < 0,05); ** — показник достовірно нижчий порівняно з таким у I групі (p < 0,05); # — рівень HbA1c у хворих без ЦД не визначали.

інших досліджень, в яких доведене зростання частоти раку даної локалізації в осіб старше 60 років [9].

За антропометричними показниками пацієнти всіх досліджуваних груп незалежно від статі мали IMT > 30 кг/м², що підтверджує гіпотезу про вплив ожиріння на розвиток раку даної локалізації [10] (таблиця).

Згідно з висновками M. Bardou та співавт., у чоловіків з вісцеральним ожирінням на 30—70 % вищий ризик розвитку KPP порівняно з показником в осіб нормостенічної тілобудови [10]. В іншому дослідженні доведено, що ожиріння підвищує ризик розвитку KPP у жінок у більш ранньому віці — до 50 років [11].

Одним з пояснень схильності осіб з ожирінням до KPP є вплив цитокінового дисбалансу. Жирова тканина через недостатню васкуляризацію та гіпоксію інфільтрується макрофагами і лімфоцитами, які продукують велику кількість прозапальних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлин альфа (TNF-α), інтерлейкін IL-6, IL-8, IL-18 та ін. Кожен з цих чинників має вплив на злоякісну трансформацію та прогресування раку [12].

За отриманими результатами у пацієнтів усіх груп дослідження виявлено достовірну гіперінсулінемію та підвищений рівень IGF-1 порівняно з такими в осіб контрольної групи (p < 0,05) без гендерних відмінностей (p > 0,05).

Отримані результати також можна пояснити впливом ожиріння, цитокінового дисбалансу та дисліпідемії на рецепторну чутливість інсулінозалежних тканин. Інсулінорезистентність, зумовлена дисметаболічними процесами, спричиняє компенсаторну гіперінсулінемію — важливий чинник онкогенезу. У високих концентраціях інсулін проявляє виражені мітотичні та мутаційні ефекти. Доведено, що гіперін-

сулінемія сприяє швидкому переходу клітин з G1-періоду в S-період інтерфази клітинного циклу, стимулюючи процеси поділу та проліферації [13].

Крім безпосереднього впливу інсуліну на здорові та ракові клітини, гіперінсулінемія спричиняє канцерогенез через ефекти IGF-1. Інсулін та IGF-I розглядають як єдину сигнальну систему регуляції метаболізму, процесів клітинного росту та диференціації. Біологічні ефекти IGF-I модулюються шістьма специфічними зв'язувальними білками. На рівень IGF-I найбільшою мірою впливає вміст IGF-1-зв'язувального білка (IGF-1BP). Інсулін зменшує вироблення IGF-1BP і збільшує біодоступність фактора росту.

IGF-I має більш потужні мітогенні і антиапоптичні властивості порівняно з інсуліном і може бути тригерним проонкогенним чинником [14].

Рівень HbA1c підтверджував відсутність компенсації у хворих з ЦД обох груп і був вище 7,5 % без достовірної різниці між групами (див. таблицю).

Згідно з отриманими результатами у пацієнтів II групи з ЦД 2-го типу і III групи з KPP виявлено підвищений рівень фосфо-PRAS40 порівняно з таким в осіб контрольної групи (p < 0,05). У хворих IV групи з поєднанням ЦД та KPP рівень фосфо-PRAS40 був достовірно нижчим, ніж в осіб контрольної групи (p < 0,05) (див. таблицю).

Підвищення рівня фосфо-PRAS40 вказує на активацію mTORC1 при обох захворюваннях. Це означає, що хронічний метаболічний стрес при ЦД 2-го типу є сприятливим чинником і проонкогенним фоном. Таку «схильність до раку» В. М. Дильман запропонував назвати канкрофілією. Синдром канкрофілії включає гормонально-метаболічні зсуви і порушення в системі імунітету, які підвищують вірогідність злоякісної трансформації клітин під впливом екзогенних чинників, створюють сприятливі умови для

виживаності та прогресії пухлинних клонів. Синдром канкрофілії має відношення до розвитку раку будь-якої локалізації [15, 16].

Комплекс гормонально-метаболических порушень, які послідовно розвиваються при ЦД 2-го типу і відіграють важливу роль в розвитку синдрому канкрофілії, включає інсулінорезистентність, гіперінсулінемію, дисліпідемію, стан хронічної метаболічної імунодепресії [17].

Стимулювання патологічної проліферації при ЦД 2 типу можливо пов'язати також із порушенням аутофагії – процесом, який відбувається в лізосомах і спрямований на підтримку балансу між синтезом та деградацією клітинних елементів шляхом видалення зайвих, ушкоджених органел чи старих протеїнів. Це так зване внутрішньоклітинне «прибирання», дефекти його виявлені і при ЦД і при онкологічних захворюваннях [18]. Гіперінсулінемія інгібує кіназу, що стимулює аутофагію ULK1 (unc-5 like autophagy activating kinase 1) [19]. Пригнічення аутофагії викликає запалення, загибель клітин і пошкодження генома [20, 21], а в умовах гіперінсулінемії при ЦД може бути важливим фактором онкогенезу і прогресування раку.

Окрім того, доведено, що стресові чинники ЦД, такі як гіперглікемія, гіперінсулінемія, високий рівень IGF-1, гіпоксія, стрес ендоплазматичного ретикулуму, оксидантний стрес і запальні фактори, посилюють експресію стресіндукованого білка (Tribbles homolog 3 — TRB3) в багатьох органах. Пригнічення аутофагії через вплив TRB3 вважають сполучною ланкою між ЦД і онкологічними захворюваннями [23].

ВИСНОВКИ

Дисметаболическі порушення у хворих на ЦД 2-го типу — ожиріння, гіперінсулінемія, підвищений рівень IGF-1 та гіперглікемія — зумовлюють розвиток молекулярного стресу та стану канкрофілії — «схильності до раку». Підвищений вміст фосфорильованого PRAS40 є відображенням активації mTORC1 та наслідком хронічного метаболічного стресу при ЦД 2-го типу.

Подяка. Автор висловлює подяку адміністрації та працівникам ОКЛ м. Івано-Франківськ та Прикарпатського клінічного онкологічного центру за сприяння та допомогу в підборі пацієнтів для наукового дослідження, керівнику та працівникам міжкафедральної наукової лабораторії ІФНМУ імені академіка

Є. М. Нейка за допомогу в проведенні лабораторних обстежень хворих, а також керівнику та працівникам лабораторії відділу фундаментальних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України».

Конфлікт інтересів. Автор повідомляє про відсутність конфлікту інтересів при написанні статті.

Робота є фрагментом наукового дослідження на тему «Епідеміологія онкологічних захворювань у пацієнтів з цукровим діабетом та вплив цукрознижуючих препаратів на маркери онкогенезу» (номер держреєстрації 0117U005263), яке включене в тематику комплексної НДР Івано-Франківського національного медичного університету «Патогенетичні механізми розвитку змін в органах дихальної, ендокринної, нервової систем при змодельованих патологічних станах та їх корекція» (номер держреєстрації 0117U001758).

Протокол дослідження розглянуто та схвалено Комісією з питань етики ВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (протокол № 97/17 від 19.10.2017 р.).

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Carstensen B, Jørgensen ME, Friis S. The epidemiology of diabetes and cancer. *Curr Diab Rep.* 2014;14(10):535.
2. Paul JHL, Peeters, Marloes T, Bazelier, Hubert GM, Leufkens et al. The Risk of Colorectal Cancer in Patients With Type 2 Diabetes: Associations With Treatment Stage and Obesity. *Diab Care.* 2015;38(3):495-502. doi: 10.2337/dc14-1175.
3. Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of human genome. *Science.* 2001;16;291(5507):1304- 51. doi: 10.1126/science.1058040.
4. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease [published correction appears in *Cell.* 2017;169(2):361-371]. *Cell.* 2017;168(6):960-976. doi:10.1016/j.cell.2017.02.004.
5. Karlsson E, Magić I, Bostner J et al. Revealing Different Roles of the mTOR-Targets S6K1 and S6K2 in Breast Cancer by Expression Profiling and Structural Analysis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145013. doi:10.1371/journal.pone.0145013.
6. Tian T, Li X, Zhang J. mTOR Signaling in Cancer and mTOR Inhibitors in Solid Tumor Targeting Therapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):755. doi:10.3390/ijms20030755.
7. Paquette M, El-Houjeiri L, Pause A. mTOR Pathways in Cancer and Autophagy. *Cancers (Basel).* 2018;10(1):18. doi:10.3390/cancers10010018.
8. Lv D, Guo L, Zhang T, Huang L. PRAS40 signaling in

- tumor. *Oncotarget*. 2017;8(40):69076–69085. doi:10.18632/oncotarget.17299.
9. Федоренко ЗП, Колеснік ОО, Михайлович Ю.Й. та ін. Епідеміологічні передумови доцільності впровадження скринінгу колоректального раку в Україні. *Клінічна онкологія*. 2018;4 (32):258–263.
 10. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*; 2013. Jun;62(6):933–47. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304701.
 11. Po-Hong Liu, Kana Wu, Kimmie Ng et al. Association of Obesity With Risk of Early-Onset Colorectal Cancer Among Women. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):37–44. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4280.
 12. Мисникова ИВ. Сахарный диабет и рак. *Российский медицинский журнал*. 2016;20:1346–1350.
 13. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1674–1685. doi:10.2337/dc10-0666.
 14. Журавльова ЛВ, Пивоваров ОВ. Інсуліноподібний фактор росту 1 та метаболічні показники у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії і цукрового діабету 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2016;1:12–18.
 15. Никитин ЮП, Опенко ТГ, Симонова ГИ. Метаболический синдром и его компоненты как возможные модифицируемые факторы риска рака (литературный обзор). *Сибирский онкологический журнал*. 2012;2(50):68–72.
 16. Щепотін ІБ, Зотов ОС, Енгел ОТ. Первинно-множинні злоякісні пухлини органів жіночої репродуктивної системи. *Онкологія*. 2009;11(4):249–253.
 17. Анисимов ВН. Молекулярные и физиологические механизмы старения. М.: Наука, 2003:468.
 18. Takamura A, Komatsu M, Hara T et al. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev*. 2011;25(8):795–800. doi:10.1101/gad.2016211.
 19. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*. 2011;13(2):132–141. doi:10.1038/ncb2152.
 20. Hua F, Yu JJ, Hu ZW. Diabetes and cancer, common threads and missing links. *Cancer Lett*. 2016;374(1):54–61. doi:10.1016/j.canlet.2016.02.006.
 21. Пушкарєв ВМ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Тронько НД. Биохимические механизмы, связывающие диабет и рак. Действие метформина. Проблемы эндокринной патологии. 2018;23(2):167–179.
 22. Vatseba TS. Activation of intracellular enzyme systems under the influence of pathogenetic factors of oncogenesis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2019;15(3):38–43. DOI 10.22141/141/2224-0721.15.3.2019.171107
 23. Hua F, Li K, Yu JJ et al. TRB3 links insulin/IGF to tumour promotion by interacting with p62 and impeding autophagic/proteasomal degradations. *Nat. Commun*. 2015;6:7951. doi:10.1038/ncomms8951.

РЕЗЮМЕ

Дисметаболическі і внутрішньоклітинні механізми асоціації цукрового діабету 2-го типу та колоректального раку

Т. С. Вацеба

Івано-Франківський національний медичний університет

За результатами новітніх досліджень встановлено, що в пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу підвищений ризик онкологічних захворювань, у тому числі колоректального раку (КРР), який є однією з головних причин смертності від злоякісних захворювань серед населення України. Некомпенсований ЦД спричиняє стан хронічного метаболічного стресу, що зумовлює порушення регуляторних властивостей внутрішньоклітинних сигнальних систем та активацію процесів онкогенезу.

Мета роботи — дослідити механізми асоціації ЦД 2-го типу та КРР шляхом визначення рівня фосфо-PRAS40, інсуліну та IGF-1.

Матеріали та методи. Обстежено 36 пацієнтів, яких розділили на групи: I склали 10 здорових осіб (контрольна група), II — 10 хворих на ЦД 2-го типу, III — 8 хворих на КРР без ЦД, IV — 8 хворих з поєднанням КРР та ЦД 2-го типу. За допомогою методу імуноферментного аналізу в сироватці крові визначали рівні інсуліну та IGF-1, а в мононуклеарах периферичної крові — фосфо-PRAS40. Вміст глікованого гемоглобіну (HbA1c) визначали методом іонообмінної хроматографії.

Результати та обговорення. Виявлено, що КРР виникає в осіб старше 60 років з ожирінням. У досліджуваних групах діагностовано достовірну гіперінсулінемію та підвищений рівень IGF-1 порівняно з показниками в осіб контрольної групи ($p < 0,05$) без гендерних відмінностей ($p > 0,05$). У пацієнтів II групи з ЦД 2-го типу і III групи з КРР виявлено підвищений рівень фосфо-PRAS40 порівняно з показником в осіб контрольної групи ($p < 0,05$), а у хворих IV групи з поєднанням ЦД та КРР рівень фосфо-PRAS40 був достовірно нижчим, ніж в осіб контрольної групи ($p < 0,05$). Рівень HbA1c в хворих II і IV груп із ЦД був вище 7,5 % без достовірної різниці між групами ($p > 0,05$).

Висновки. Дисметаболические нарушения у больных с СД 2-го типа: ожирение, гиперинсулинемия, повышенный уровень IGF-1 та гиперглікемія зумовлюють розвиток молекулярного стресу та стану канкрофілії — «схильності до раку». Підвищений вміст фосфорильованого PRAS40 є відображенням активації mTORC1 та наслідком хронічного метаболічного стресу при СД 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, PRAS40, колоректальний рак.

РЕЗЮМЕ

Дисметаболические и внутриклеточные механизмы ассоциации сахарного диабета 2-го типа и колоректального рака

Т. С. Вацеба

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

По результатам новейших исследований установлено, что у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа повышен риск онкологических заболеваний, в том числе колоректального рака (КРР), который является одной из главных причин смертности от злокачественных заболеваний среди населения Украины. Некомпенсированный СД вызывает состояние хронического метаболіческого стресса, что приводит к нарушению регуляторных свойств внутриклеточных сигнальных систем и активации процессов онкогенеза.

Цель работы — изучить механизмы ассоциации СД 2-го типа и КРР путем определения уровня фосфо-PRAS40, инсулина и IGF-1.

Материалы и методы. Обследованы 36 пациентов, которых разделили на группы: I составили 10 здоровых лиц (контрольная группа), II — 10 больных СД 2-го типа, III — 8 больных КРР без СД, IV — 8 больных с сочетанием КРР и СД 2-го типа. С помощью метода иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли уровни инсулина и IGF-1, а в мононуклеарах периферической крови — фосфо-PRAS40. Содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом ионообменной хроматографии.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что КРР возникает у лиц старше 60 лет с ожирением. В исследуемых группах определены достоверная гиперинсулинемия и повышенный уровень IGF-1 в сравнении с покателями у лиц контрольной группы ($p < 0,05$) без гендерных различий ($p > 0,05$).

У пациентов II группы с СД 2-го типа и III группы с КРР выявлен повышенный уровень фосфо-PRAS40 в сравнении с показателем у лиц контрольной группы ($p < 0,05$), а у больных IV группы с сочетанием СД и КРР уровень фосфо-PRAS40 был достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Уровень HbA1c у больных II и IV групп с СД был выше 7,5 % без достоверной разницы между группами ($p > 0,05$).

Выводы. Дисметаболические нарушения у больных СД 2-го типа: ожирение, гиперинсулинемия, повышенный уровень IGF-1 и гиперглікемія обуславливают развитие молекулярного стресса и состояния канкрофілії — «предрасположенности к раку». Повышенное содержание фосфорильованного PRAS40 является отражением активации mTORC1 и следствием хронического метаболіческого стресса при СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, PRAS40, колоректальный рак.

SUMMARY

Dysmetabolic and intracellular mechanisms of type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer association

T. S. Vatsaba

Ivano-Frankivsk National Medical University

According to the results of modern research, patients with diabetes mellitus (DM) have an increased risk of oncological diseases, including colorectal cancer (CRC) that is one of the main reasons of mortality from malignant diseases among the population of Ukraine. Uncompensated diabetes is a reason of chronic metabolic stress, which causes defections of regulatory properties of intracellular signalling systems and activation of oncogenesis processes.

Objective — to investigate the mechanisms of association between type 2 DM and colorectal cancer by determining the content of phospho-PRAS40, insulin and IGF-1.

Materials and methods. 36 persons were examined. Patients were divided into groups: I — healthy (control group) ($n = 10$), II — patients with type 2DM ($n = 10$), III — patients with CRC without DM ($n = 8$), IV — patients with a combination CRC and type 2DM ($n = 8$). Using enzyme-linked immunosorbent assay the levels of insulin and IGF-1 in serum, and phospho-PRAS40 levels in peripheral blood mononuclear cells were determined. The level of glycosylated haemoglobin (HbA1c) was determined using ion exchange chromatography.

Results and discussion. It was found that CRC occurs in people with obesity older than 60 years. Significant hyperinsulinemia and increased IGF-1 levels were found in the study groups compared to the control group ($p < 0.05$), with no gender differences ($p > 0.05$). Patients of group II with type 2 DM and group III with CRC had an increased level of phospho-PRAS40 compared to the control group ($p < 0.05$); in patients of group IV with combination of DM and CRC the level of phospho-PRAS40 was significantly lower than in the control group ($p < 0.05$). The level of HbA1c in patients with DM of the II and IV groups was

more than 7.5 %, with no significant difference between these two groups ($p > 0.05$).

Conclusions. Dysmetabolic disorders by type 2 DM, namely obesity, hyperinsulinemia, elevated IGF-1 levels, and hyperglycemia cause the development of molecular stress and syndrome of cancrphilia (a «cancer susceptibility») in patients with type 2 DM. The increased level of phosphorylated PRAS40 is a reflection of mTORC1 activation and a consequence of chronic metabolic stress caused by type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, PRAS40, colorectal cancer.

Дата надходження до редакції 12.01.2020 р.