

თაბუკაშვილი რ., კაპეტივაძე ვ., ყუფარაძე მ., ლაზაშვილი თ., მაღლაფერიძე ზ.

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი-2-ის როლი სხვადასხვა ლოკალიზაციის სიმსივნეების პათოგენეზში

თსსუ, შინაგან დაავადებათა პროპედევტიკის დეპარტამენტი

თანამედროვე მედიცინისთვის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან სამედიცინო პრობლემას წარმოადგენს ონკოლოგიური დაავადებები და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2. დღეისთვის მსოფლიოს ჯანდაცვის ორგანიზაციის მონაცემებით ონკოლოგიურ დაავადებათა გავრცელება შეადგენს ყოველწლიურად 14 მილიონს (1), ხოლო შაქრიან დიაბეტით დაავადებულია 500 მილიონამდე ადამიანი. ყოველწლიურად დაავადებულთა რიცხვი იზრდება, რაც აქტუალურს ხდის დაავადებების ეტიოლოგიის და პათოგენეზის შესწავლას. არსებული პრობლემის კვლევამ გამოავლინა შესაძლო კავშირი ონკოლოგიურ დაავადებებსა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ს შორის (2). მნიშვნელოვანია, რომ ამ ორ დაავადებას მსგავსი აქვს ისეთი რისკის ფაქტორები, როგორცაა: ჭარბი წონა, არარაციონალური კვება, ფიზიკური აქტივობის შემცირება, ასაკი, სქესი, ინსულინორეზისტენტობა, ჰიპერინსულინემია, გენეტიკური წინასწარგანწყობა. ყველა ამ ფაქტორს პოტენციურად შეუძლია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულებში სიმსივნური პროცესების ინიცირება ან პროგრესირება. ბევრი მკვლევარი სიმსივნური პროცესების განვითარების მნიშვნელოვან რისკის ფაქტორად განიხილავს ინსულინორეზისტენტობას, ჰიპერინსულინემიას და ჭარბ წონას (3).

ინსულინი, ინსულინმსგავსი ზრდის ფაქტორები IGF-1 და IGF-2 იწოდებიან, როგორც ინსულინის მსგავსი პეპტიდები (ILPs). ინსულინისა და IGF-1 რეცეპტორები, თავიანთ შესაბამის ლიგანდებთან დაკავშირებით, უზრუნველყოფენ უჯრედის პროლიფერაციას, გლუკოზის ტრანსპორტსა და ენერჯის მეტაბოლიზმის პროცესთა რეგულაციას, შემაკავშირებელი ცილა-3 განაპირობებს აპოპტოზს. ინსულინმსგავსი ზრდის ფაქტორების მონაწილეობა სიმსივნურ პროცესებში განპირობებულია მათი მნიშვნელოვანი როლით ჭარბი ენერჯის მოხმარების, გაზრდილი უჯრედული პროლიფერაციის და აპოპტოზის სუპრესიის პროცესებში. სწორედ ეს პროცესები მიიჩნევა ინსულინორეზისტენტობისა და სიმსივნური პროცესების მთავარ დამაკავშირებელ ჯაჭვად.

ჰიპერინსულინემიის პირობებში ინსულინს შეუძლია დაუკავშირდეს და გააქტიუროს ინსულინმსგავსი ზრდის ფაქტორი IGF-1. ჭარბი ინსულინი ზრდის ღვიძლიდან ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის IGF-1-ის ექსპრესიას. ვინაიდან ჭარბი ინსულინი ამცირებს შემაკავშირებელი ცილა 3-ის სინთეზს, რომელიც ბოჭავს ინსულინის მსგავს ზრდის ფაქტორს IGF-1, შესაბამისად, ზრდის მის ბიოლოგიურად აქტიურ ფრაქციას (4), რაც შემდეგ ააქტიურებს მის მიმართ მგრძნობიარე IGF-1 რეცეპტორებს, რომლებსაც გაცილებით ძლიერი მიტოგენური და პროლიფერაციული აქტივობა აქვს, ვიდრე თვით ინსულინურ რეცეპტორს (5). ცუდად კომპენსირებული შაქრიანი დიაბეტის ფონზე, დარღვეული მეტაბოლიზმი იწვევს ქრონიკულ პროანთებით მდგომარეობას, ინტერლეიკინ 6-ის (IL-6), სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორის (TNF-a), C-რეაქტიული ცილის და სხვა ქრონიკული ანთებითი მარკერების მატებას. ქრონიკული ანთებითი პროცესები განაპირობებენ გენეტიკურ

არასტაბილურობას და კიბოს განვითარების რისკის მატებას (6). ქრონიკული ანთების შედეგად გამოყოფილი ციტოკინები იწვევენ ლიპიდების, ცილების და DNA დაზიანებას, შემდეგ კანცეროგენუზის ინიცირებას (7). სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორის (TNF-a) მაღალი კონცენტრაცია ააქტიურებს ბირთვის კაპა B ფაქტორს (NF-kB), რომელიც კიდევ უფრო აძლიერებს სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციას, ვასკულარიზაციასა და მეტასტაზირებას (8). ასე რომ, ქრონიკული ანთება და ჟანგვითი სტრესი უჯრედებს ხდის უფრო მიმღებს ავთვისებიანი ტრანსფორმაციისადმი (9).

აქედან გამომდინარე ეს საკითხი თანამედროვე მედიცინის გლობალურ პრობლემას წარმოადგენს. ონკოლოგიურ დაავადებათა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის შესწავლა გააუმჯობესებს დაავადების პრევენციას, ხელს შეუწყობს დაავადებულთა მკურნალობისა და რეაბილიტაციის ოპტიმიზაციას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მეოთხე კლინიკური ჯგუფის სიმსივნური დაავადებებისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ს შორის კორელაციის დადგენა, სხვადასხვა ლოკალიზაციის სიმსივნური დაავადებების დროს გლიკემიის და ინსულინის მაჩვენებლების შესწავლა.

კვლევა ჩატარდა საქართველოს საპატრიარქოს თერაპიული კლინიკის ბაზაზე. კვლევაში ჩართული იყო 202 პაციენტი (118 კაცი და 84 ქალი,) პაციენტთა ასაკი მერყეობდა 37-84 წლის ფარგლებში. ყველა პაციენტში შესწავლილ იქნა გლიკემიის და ინსულინის მაჩვენებლები. ინსულინის და გლუკოზის დონის შეფასება ხდებოდა ორალურ გლუკოზოტოლერანტული ტესტით (ოგტტ) უზმოდ და საკვების მიღებიდან 120 წუთის შემდეგ. ინსულინის განსაზღვრისთვის გამო-ყენებულ იქნა მაღალსპეციფიკური რადიოიმუნოლოგიური მეთოდი ფირმა „CEA-SEN-SORIN“ (საფრანგეთი) ნაკრებით.

გამოკვლეული პაციენტები დაიყო ორ ძირითად ჯგუფად: პირველი ჯგუფი - 107 პაციენტი, რომელსაც სიმსივნესთან ერთად აღმოაჩნდა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2. მეორე ჯგუფის პაციენტებს აღენიშნებოდათ სიმსივნე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის გარეშე. კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტი მეოთხე კლინიკურ ჯგუფს მიეკუთვნებოდა. ყველა მათგანს აღენიშნებოდა მეტასტაზები ერთ ან მეტ ორგანოში.

კვლევის მასალები სტატისტიკურად დამუშავდა სტატისტიკური პროგრამით Epi-info-7.2.2.6 ვერსიით.

კვლევაში მონაწილე ორივე ჯგუფის პაციენტთა განაწილება ნოზოლოგიის მიხედვით მოცემულია №1 ცხრილში.

**ცხრილი №1. პაციენტთა განაწილება ნოზოლოგიების მიხედვით**

	პირველი ჯგუფი	მეორე ჯგუფი	სულ	%
სასუნთქი სისტემის სიმსივნეები	43	37	80	39.6
საჭმლის მომწელებელი სისტემის სიმსივნეები	37	23	60	29.7
ქალთა სასქესო ორგანოების სიმსივნეები	22	18	40	19.8
საშარდე სისტემის სიმსივნეები	5	17	22	10.90
	107	95	202	100

როგორც ცხრილიდან ჩანს, პაციენტთა მესამედზე მეტი წარმოდგენილი იყო სასუნთქი სისტემის სიმსივნის მქონე პაციენტებით (39.6%), მესამედზე ნაკლებს - საჭმლის მომწელებელი და ქალთა სასქესო ორგანოების სიმსივნეები დაუდგინდა (შესაბამისად 29.7% და 19.8%), ხოლო 10.9% იყო საშარდე სისტემის სიმსივნეების მქონე პაციენტები. პაციენტების 58.4% იყო მამაკაცი, ხოლო ქალთა ხვედრითი წილი შეადგენდა 41.6%-ს. პირველი ჯგუფის 90 პაციენტს (84.1%-ს), შაქრიანი დიაბეტი დადგენილი ჰქონდა სიმსივნის განვითარებამდე.

№2 ცხრილში წარმოდგენილია კავშირი სხვადასხვა გენეზის სიმსივნურ დაავადებებსა და შაქრიან დიაბეტეს შორის, რომლისთვისაც გამოთვლილ იქნა OR და 95%-იანი სარწმუნობის ინტერვალი (CI).

**ცხრილი №2. კორელაცია სიმსივნურ დაავადებებსა და შაქრიან დიაბეტი ტიპი-2 შორის**

	OR	CI for 95 % of conf.
სასუნთქი სისტემის სიმსივნეები	5.32	2.92-9.72
საჭმლის მომწელებელი სისტემის სიმსივნეები	9.35	4.92-17.78
ქალთა სასქესო ორგანოების სიმსივნეები	5.34	2.90-9.81
საშარდე სისტემის სიმსივნეები	1.05	0.54-1.71

გლიკემიის საშუალო მაჩვენებელი პირველი ჯგუფის პაციენტებში შეადგენდა უზმოდ 157 მგ/დლ ( $\pm 18$ ); კვებიდან 120 წუთის შემდეგ - 204 მგ/დლ ( $\pm 22$ ). ინსულინის მაჩვენებლები პირველი ჯგუფის პაციენტებში შეადგენდა 34,3 micU/ml ( $\pm 1.2$ ); სხვადასხვა ლოკალიზაციის სიმსივნეებს შორის აღნიშნული მონაცემები მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა.

სარწმუნო შედეგები იქნა მიღებული სასუნთქი სისტემის სიმსივნეებს (OR=5.32), საჭმლის მომწელებელი სისტემის სიმსივნეებს (OR=9.35), ქალთა სასქესო ორგანოების სიმსივნეებსა (OR=5.34) და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ს შორის კორელაციის შესწავლისას. რაც შეეხება საშარდე სისტემის სიმსივნეების კავშირს შაქრიან დიაბეტი ტიპი 2-თან, მიღებული შედეგები არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო.

საინტერესოდ ჩაითვალა, ასევე, მეტასტაზების არსებობასა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ს შორის კავშირიც. მიღებულმა კვლევამ გვიჩვენა, რომ მათ შორის კავშირი სარწმუნოა, თუმცა არც ისეთი მნიშვნელოვანი (OR=1.8 CI (1.02-3.23)). პირველ ჯგუფში პაციენტების მდგომარეობა უფრო მძიმე იყო, მეორე ჯგუფთან შედარებით.

პრობლემის აქტუალობამ განსაზღვრა საკითხის ირგვლივ სამეცნიერო საზოგადოების ინტერესი. რიგი კვლევები ადასტურებს შაქრიანი დიაბეტის კავშირს სიმსივნეების პათოგენეზთან. მაგალითად, Ruying Hu 1, Jin Pan 1 კვლევის შედეგად აღინიშნა სარძევე ჯირკვლისა და კოლორექტული კიბოს განვითარების რისკის ზრდა დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში (10).

Edvard Giovannucci-ის კვლევის თანახმად, შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში იზრდება კოლორექტული, ღვიძლის, სარძევე ჯირკვლის, პანკრეასის სიმსივნეების განვითარების რისკი (11).

J Res Med Sci კვლევაში, ასევე, აღნიშნულია შაქრიანი დიაბეტის როლი სიმსივნის განვითარებაში, თუმცა მკვლევარები მიუთითებენ საკითხის ბუნდოვანებაზე, ვინაიდან, ზოგ შემთხვევაში, მაჩვენებლები ურთიერთსაწინააღმდეგოა, ამიტომ გამოთქვამენ მოსაზრებას შემდგომი კვლევების აუცილებლობის შესახებ (12).

ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ სიმსივნის დაავადების რისკი სარწმუნოდ იზრდება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი-2-ით დაავადებულ პაციენტებში. ეს მაჩვენებელი განსაკუთრებით სარწმუნოა კოლორექტული კიბოს განვითარებისას.

მიღებულმა შედეგებმა გვიჩვენა, რომ სასუნთქი სისტემის, საჭმლის მომწელებელი სისტემის, ქალთა სასქესო ორგანოების სიმსივნეებსა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ს შორის არსებობს სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი, რაც მიუთითებს, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 არის ერთ-ერთი რისკის ფაქტორი სიმსივნეების განვითარებაში.

#### ლიტერატურა:

1. <https://m2b.ge/post/184157-yovelwliurad-msofliosi-ki-boti-14-milioni-kaci-avaddeba-da-8-200-000-kvdeba->
2. GDM. A Statistical Study in Cancer Death Rates. *Biometrika*. 1910; 7:276304.
3. Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P., Johnson J.A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin// *Diabetes Care*. 2006. N 29(2). -P 254258.
4. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L., Pandini G., Vignery R. Diabetes and cancer // *Endocrine-Related Cancer*. -2009. N 16 (4). -P. 1103-1123. *Cancer Causes Control* 2012;23: 967-981
5. El-Serag H.B., Hampel H., Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006. N 4. P. 369680.

6. Kundu JK, Surh YJ. Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat Res* 2008; 659: 15-30 [PMID: 18485806 DOI: 12.1016/j.mrrev.2008.03.002]
7. Pitocco D, Zaccardi F, Di Stasio E, Romitelli F, Santini SA, Zuppi C, Ghirlanda G. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. *Rev Diabet Stud* 2010; 7: 15-25 [PMID: 20703435 DOI: 10.1900/RDS.2010.7.15]
8. DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF- $\kappa$ B and the link between inflammation and cancer. *Immunol Rev* 2012; 246: 379-400 [PMID: 22435567 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01099.x]
9. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 1103-1123 [PMID: ]
10. Ruying Hu 1, Jin Pan 1, Feng Lu 1, Qingfang He 1, Naxin Cao 2, Yong Wang 2, Zhen Ye 1, Min Yu 3, Guang Ning 4 Study on the relationship between level of glucose metabolism and risk of cancer incidents][Article in Chinese]
11. Edward Giovannucci, David M. Harlan, Michael Pollak, Judith G. Regensteiner, Douglas Yee Diabetes and Cancer. A consensus report.
12. *J Res Med Sci.* 2019; 24: 94. Published online 2019 Oct 25. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_242\_19 PMCID: PMC6856544 PMID : 31741666 Diabetes and cancer: A comprehensive review Manal Abudawood.

## SUMMARY

**Tabukashvili R., Kapetivadze V., Kuparadze M., Lazashvili T., Maglapheridze Z.**

### **The role of type 2 diabetes in the pathogenesis of different cancers**

**TSMU, Department of Propedeutics of Internal Diseases**

To determine the possible causal relation between T2D and cancer has been the aim of our research, to study glycemic and insulin levels in patients with tumors of different localization. **Methods:** 202 patients were included in the study, 118 males and 84 females. Patients were divided into two groups: The first group - 107 patients who had diabetes and one of the cancers. Individuals in the second group were diagnosed with cancer without diabetes type 2. Glycemia and insulin levels were determined in patients in both groups.

The mean glycemic index in the first group was 157 mg /dL ( $\pm$ 18); 204 mg / dl ( $\pm$ 22) 120 minutes after feeding. Insulin levels in first group were 34.3 micU / ml ( $\pm$ 1.2); These data did not differ significantly between tumors of different localization. The study revealed the association of diabetes mellitus with tumor pathologies of various localizations. Reliable results were obtained between

respiratory tumors (OR = 5.32), digestive tumors (OR = 9.35), female genital tumors (OR = 5.34), and the presence of diabetes. As for the association of urinary tract tumors with diabetes, the obtained results were not statistically reliable.

There is a statistically reliable link between respiratory system, digestive system and female genital cancers and diabetes.