

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІGU ТА РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПІЗНІХ СТАДІЙ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

C.M. Пасічник

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
 Кафедра урології ФПДО (зав. - проф. Ю.Б. Борис)

Реферат

Мета. Оцінити вплив лікування пізніх стадій раку передміхурової залози (РПЗ) на розвиток та перебіг цукрового діабету (ЦД) II типу.

Матеріал і методи. У дослідженні прийшло участь 232 хворих на рак передміхурової залози ($T_3-T_4; N_x-N_0; M_x-M_1; G_1-G_3$). У 87 (37,5%) хворих на рак передміхурової залози супровідним був цукровий діабет II типу (інсулінонезалежний). Слід відзначити, що у 19 (8,18%) хворих на рак передміхурової залози, у яких була супровідна патологія цукрового діабету II типу маса тіла становила від 48 до 79 кг. (пацієнти I групи) та у 68 (29,31%) пацієнтів вага тіла становила від 80 до 123 кг. (пацієнти II групи). У 145 хворих на рак передміхурової залози при первинному зверненні не спостерігали ознак цукрового діабету. При цьому у 122 (55,58%) хворих на рак передміхурової залози вага тіла становила від 48 до 79 кг (хворі які становили III групу дослідження) та у 23 (9,91%) хворих вага тіла становила від 80 до 123 кг. (IV група). Критерії оцінки лікування були такими: розвиток цукрового діабету на тлі застосування максимальної андрогененої блокади та наростання цукрового діабету II типу на тлі застосування максимальної андрогененої блокади. Оцінку результатів досліджень проводили через 6 місяців, 1, 3 та 5 років від початку застосування максимальної андрогененої блокади.

Результати й обговорення. Протягом дослідження розвиток цукрового діабету II типу на тлі застосування максимальної андрогененої блокади у хворих на пізніх стадіях раку передміхурової залози був у пацієнтів III та IV груп. Протягом 6 місяців від початку проведення максимальної андрогененої блокади цукровий діабет II не було виявлено у жодному випадку. Через 1 рік від початку лікування було зафіковано 1 (0,81%) випадок цукрового діабету II типу у пацієнта III групи та 3 (13,04%) випадки у пацієнта IV групи. На 3-їй рік цукровий діабет II типу діагностовано 3 (2,45%) пацієнтам III групи та у 1 (4,34%) пацієнта IV групи. Через 5 років спостереження цукровий діабет II типу відмічено у 4 (3,27%) хворих III групи та у 4 (13,04%) пацієнтів IV групи. Загальна кількість хворих III та IV груп у яких спостерігали виникнення цукрового діабету II типу на тлі застосування максимальної андрогененої блокади становила 8 (6,56%) та 7 (30,43%) хворих, відповідно. Протягом періоду дослідження наростання цукрового діабету II типу на тлі застосування максимальної андрогененої блокади у хворих на пізніх стадіях раку передміхурової залози спостерігали у пацієнтів I та II груп. Протягом 6 місяців від початку проведення максимальної андрогененої блокади наростання цукрового діабету II не спостерігали у жод-

ному випадку. Через 1 рік від початку лікування наростання цукрового діабету II типу була зафікована лише у 4 (5,88%) хворих II групи. На 3-їй рік цукровий діабет II типу наростиав у 1 (5,26%) пацієнта I групи та у 11 (16,18%) пацієнтів II групи. Через 5 років спостереження наростання цукрового діабету II типу відмічено у 2 (10,52%) хворих I групи та у 17 (25%) пацієнтів II групи. Загальна кількість хворих I та II груп, у яких спостерігали наростання цукрового діабету II типу на тлі застосування максимальної андрогененої блокади становила 3 (15,79%) та 32 (47,05%) випадків, відповідно.

Висновки. Застосування максимальної андрогененої блокади терміном 6 місяців у лікуванні пізніх стадій раку передміхурової залози не впливає на розвиток цукрового діабету та наростання цукрового діабету II типу. Ризик розвитку цукрового діабету II типу у хворих на пізніх стадіях раку передміхурової залози із масою тіла понад 80 кг., на тлі застосування максимальної андрогененої блокади протягом 5-ти років, на 23,87% є вищим у порівнянні із тими ж хворими із масою тіла до 80 кг. Знайдений ризик наростання цукрового діабету II типу у хворих на пізніх стадіях раку передміхурової залози із масою тіла 48-79 кг. не є значимим через малий обсяг вибірки. Границя похибка цього ризику $p=16,40\%$ більша від визначеного значення $p=15,79\%$. Ризик наростання цукрового діабету II типу для хворих із масою тіла понад 80 кг. є досить високим і становить 47,05% при значенні 95% довірчого інтервалу для цієї величини у межах 35,2-58,9%. Ризик розвитку цукрового діабету II типу у хворих із масою тіла 48-79 кг. є не значимим і становить 6,56% при 95% довірчому інтервалі для цієї оцінки 2,2-10,9%. Ризик розвитку цукрового діабету II типу для хворих із масою тіла понад 80 кг. значно вищий і становить 30,4% при 95% довірчих інтервалах 11,6-49,2%.

Ключові слова: цукровий діабет, рак передміхурової залози, максимальна андрогенена блокада

Abstract

FEATURES OF THE COURSE AND DEVELOPMENT OF TYPE II DIABETES IN THE TREATMENT OF LATE-STAGE PROSTATE CANCER

S.M. PASICHNYK

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. To evaluate the effect of treatment of late-stage prostate cancer (prostate cancer) on the development and course of diabetes type II.

Materials and Methods. The study included 232 patients

with prostate cancer ($T_4 - T_3; N_x - N_0 - N_1; M_x - M_1; G_1 - G_3$). In 87 (37.5%) patients, prostate cancer was accompanied by type II diabetes (insulin). It should be noted that in 19 (8.18%) patients with prostate cancer, with comorbidity of diabetes type II, body weight ranged from 48 kg to 79 kg (Group 1); in 68 (29.31%) patients, body weight ranged from 80 to 123 kg (-Group 2). In 145 patients with prostate cancer, signs of diabetes were observed upon primary treatment. In 122 (55.58%) patients with prostate cancer, body weight ranged from 48 to 79 kg (Group 3); in 23 patients (9.91%) - body weight ranged from 80 to 123 kg (Group 4). Criteria for evaluation of treatment: 1. Development of diabetes during treatment with androgen blockade maximum (MAB); 2. Type II diabetes progression during treatment with MAB. Evaluation of the results of research was carried out in 6 months, 1, 3 and 5 years after the application of MAB.

Results and Discussion. During the study period, the development of type II diabetes during treatment with MAB in patients with advanced stages of prostate cancer was observed in patients of Groups 3 and 4. Accordingly, within 6 months from the date of the MAB, diabetes II was not detected in any case. After 1 year from the start of treatment one (0.81%) case of diabetes type II was observed in a patient of Group 3 and three cases (13.04%) in patients of Group 4. In the third year, type II diabetes was diagnosed in 3 (2.45%) patients of Group 3 and in one (4.34%) patient of Group 4. After 5 years of followup diabetes type II was found in 4 patients (3.27%) of Group 3 and in 4 (13.04%) patients of Group 4. The total number of patients of Groups 3 and 4 where the occurrence of type II diabetes was observed during treatment with MAB was 8 (6.56%) and 7 (30.43%), respectively. During the study period progression of diabetes type II in the background of MAB in patients with advanced stages of prostate cancer was observed in patients of Groups 1 and 2. Accordingly, within 6 months from the date of the MAB, progression of type II diabetes was not observed in any case. After 1 year of treatment of early progression of diabetes type II was recorded in only four 4 (5.88%) patients II group. In the third year, type II diabetes progressed in 1 (5.26%) patient of Group 1 and in 11 (16.18%) patients in Group 2. After 5 years of followup progression of diabetes type II was flagged in 2 patients (10.52%) of Group 1 and in 17 (25%) patients of Group 2. The total number of patients of Groups 1 and 2 with progression of diabetes type II in the background of the MAB was 3 (15.79%) and 32 (47.05%) cases, respectively.

Conclusions. Application of MAB during the period of 6 months in the treatment of late-stage prostate cancer does not affect the development and progression of type II diabetes. The risk of developing type II diabetes in patients with advanced stages of prostate cancer weighing more than 80 kg during treatment with MAB for five years at 23.87% is higher compared with those patients with body weight under 80 kg. The established risk of progression of diabetes type II in patients with advanced stages of prostate cancer weighing 48-79 kg is not significant due to the small sample size. The limit error of this risk $p=16.40\%$ is greater than the specified value $p=15.79\%$. The risk of progression to diabetes type II in patients weighing more than 80 kg is quite high and amounts to 47.05% at 95% confidence interval for this size

within 35.2-58.9%. The risk of developing type II diabetes in patients weighing 48-79 kg is insignificant and amounts to 6.56% at 95% confidence interval of 2.2-10.9%. The risk of developing type II diabetes for patients weighing more than 80 kg is significantly higher and equals 30.4% at 95% confidence interval of 11.6-49.2%.

Key words: diabetes, prostate cancer, maximal androgen blockade (MAB)

Вступ

Досить часто в урологічній практиці є хворі на пізніх стадіях раку передміхурової залози (РПЗ), ускладненого цукровим діабетом (ЦД) II типу. При цьому виді діабету інсулін виробляється у нормальніх або навіть підвищених кількостях, однак порушується механізм взаємодії інсуліну із клітинами організму [1]. Головною причиною інсулінорезистентності є порушення функцій мембраних рецепторів інсуліну при ожирінні (основний фактор ризику, 80% хворих на діабет мають надлишкову масу тіла), рецептори стають не здатними взаємодіяти із гормоном через зміну їх структури або кількості. Загалом цей вид цукрового діабету вражає людей віком старше 40 років [1, 2]. Лікування пізніх стадій РПЗ полягає у проведенні максимальної андрогенної блокади (МАБ) з метою блокування синтезу тестостерона - гормону, який стимулює ріст вражених пухлинним процесом клітини передміхурової залози [8, 11]. Результати останніх досліджень показують, що при застосуванні МАБ у лікуванні пізніх стадій РПЗ у низці випадків можна спостерігати підвищення рівня цукру в крові пацієнтів та зростає ризик розвитку інсулінової резистентності [7]. Із метою ширшого вивчення цього питання ми запланували дослідження [6, 9, 10, 12], якого метою є оцінити вплив лікування пізніх стадій РПЗ на розвиток та перебіг ЦД II типу.

Матеріал і методи

У досліджені приймало участь 232 хворих на РПЗ ($T_3-T_4; N_x-N_0-N_1; M_x-M_1; G_1-G_3$). У 87 (37,5%) пацієнтів РПЗ супроводжувався ЦД II типу (інсуліно-незалежний). Слід відзначити, що у 19 (8,18%) хворих на РПЗ, у яких була наявна супровідна патологія ЦД II типу маса тіла становила від 48 до 79 кг. (пацієнти I групи), у 68 (29,31%) вага тіла становила від 80 до 123 кг. (пацієнти II групи).

У 145 хворих на РПЗ при первинному

зверненні не спостерігали ознак ЦД. При цьому 122 (55,58%) хворих на РПЗ вага тіла становила від 48 до 79 кг (хворі, які становили III групу дослідження), у 23 хворих (9,91 %) вага становила від 80 до 123 кг. (IV група).

Усіх пацієнтів обстежували та лікували у клініці урології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького у терміни від 2007 до 2013 рік. Вік хворих становив від 45 до 70 років. Усім хворим стосували стандартне лікування пізніх стадій РПЗ ($T_3-T_4; N_x-N_0; N_1; M_x-M_1; G_1-G_3$), згідно рекомендацій МОЗ України та рекомендацій Європейської асоціації урологів. Лікування містило проведення МАБ. Першим етапом усім пацієнтам було проведено хірургічну кастрацію із наступним призначенням нестероїдних антиандрогенних препаратів (фуцином, флутамід по 250 мг. х 3 р. в день).

Діагностичні критерії ЦД:

1. Визначення концентрації глюкози у крові;
2. Визначення рівня концентрації глюкози у сечі;
3. Глюкозо-толерантний тест (для визначення вираження декомпенсації вуглеводного обміну).

Критерії оцінки лікування:

1. Розвиток ЦД на тлі застосування МАБ;
2. Наростання ЦД II типу на тлі застосування МАБ.

Оцінку результатів дослідження проводили через 6 місяців, 1, 3 та 5 років від початку застосування МАБ.

Результати обговорення

Протягом періоду дослідження розвиток ЦД II типу на тлі застосування МАБ у хворих на пізніх

стадіях РПЗ спостерігався у пацієнтів III та IV груп (табл. 1).

Відповідно протягом 6 місяців від початку проведення МАБ, ЦД II не був виявлений у жодному випадку.

Через 1 рік від початку лікування було зафіковано 1 (0,82%) випадок ЦД II типу у пацієнта III групи та 3 (13,04%) випадки у пацієнта IV групи. На 3-ій рік, ЦД II типу було діагностовано у 3 (2,46%) пацієнтів III групи та у 1 (4,35%) пацієнта IV групи. Через 5 років спостереження ЦД II типу був відмічений у 4 (3.28%) хворих III групи та у 3 (13,04%) пацієнтів IV групи.

Загальна кількість хворих III та IV груп, у яких спостерігали виникнення ЦД II типу на тлі застосування МАБ становила 8 (6,56%) та 7 (30,43%) пацієнтів, відповідно.

Протягом терміну дослідження наростання ЦД II типу на тлі застосування МАБ у хворих на пізніх стадіях РПЗ спостерігали у пацієнтів I та II груп (табл. 2). Протягом 6 місяців від початку проведення МАБ наростання ЦД II не спостерігали у жодному випадку.

Через 1 рік від початку лікування наростання ЦД II типу було зафіковано лише у 4 (5,88%) хворих II групи. На 3-ій рік ЦД II типу наростиав у 1 (5,26%) пацієнта I групи та у 11 (16,18%) пацієнтів II групи. Через 5 років спостереження наростання ЦД II типу було відмічено у 2 (10.53%) хворих I групи та у 17 (25%) пацієнтів II групи.

Загальна кількість хворих I та II груп, у яких спостерігали наростання ЦД II типу на тлі застосування МАБ становила 3 (15,79%) та 32

Таблиця 1

Розвиток ЦД II типу у хворих на пізніх стадіях РПЗ, на тлі застосування МАБ (термін спостереження 5 років)

Групи хворих Період спостереження	III гр. (n=122)	IV гр. (n=23)
1 р.	1 (0,82%)	3 (13,04%)
3 р.	3 (2,46%)	1 (4,35%)
5 р.	4 (3,28%)	3 (13,04%)
Загальна кількість хворих за 5 р.	8 (6,56%)	7(30,43%)

Таблиця 2

Наростання ЦД II типу у хворих на пізніх стадіях РПЗ на тлі застосування МАБ (термін спостереження 5 років)

Групи хворих Період спостереження	I гр. (n=19)	II гр. (n=68)
1 р.	-	4(5,88%)
3 р.	1(5,26%)	11(16,18%)
5 р.	2(10,53%)	17(25%)
Загальна кількість хворих за 5 р.	3(15,79%)	32(47,05%)

(47,05%) хворих, відповідно.

Будь-який результат, отриманий у результаті експерименту, згідно із теорією математичної статистики, має свою помилку. Таку помилку мають і отримані нами відсотки. Р%: 15,79%; 47,05%; 6,56; 30,43.

Середню квадратичну помилку S_p , кожного із наведених відсотків визначають за формuloю [4]:

$$S_p = \sqrt{\frac{p \times q}{n}} \quad (1)$$

де n - обсяг вибірки (число хворих у групі; p - знайдена частка. Наприклад, похибка частки 0,1579 є такою:

$$S_p = \sqrt{\frac{0,1579(1-0,1579)}{19}} = 0,0837 = 8,37\% \quad (2)$$

Привикористанні формули (1) слід пам'ятати, що $q=1-p$. На основі S_p обраховують граничну похибку частки p за формuloю:

$$\Delta p = t_{\alpha} \times S_p = t_{\alpha} \sqrt{\frac{pq}{n}} \quad (3)$$

де t_{α} - квантиль закону Гаусса, який обраховують залежно від заданого рівня ризику α , який при медичних до спідженнях, як правило, становить 5% [5]. Якщо задано α , то t_{α} знаходять за допомогою функції Лапласа ($\varphi(t_{\alpha}) = 1 - 0,005/2 = 0,47500$). За значенням половиної ймовірності 0,47500 із таблиць функції Лапласа [3] знаходимо: $t_{\alpha}=1,96$. Обчислені значення середньої квадратичної похибки результату S_p подано у табл. 3. За закордонними канонами S_p називають Standart (Standart Deviation). У табл. 3 також подано значення граничних похибок S_p , обчислені за формuloю (3); 95% довірчі інтервали для p . Якщо довірчий інтервал є нуль (правий і лівий бік мають різні знаки), то це значить, що $p\%$ знаходиться нижче рівня незасваних нескінченних факторів, тобто, значення $p=15,79$ не свідчить про

те, що є якийсь реальний ризик. Іншими словами, $p=15,79\%$ менше його граничної похибки $S_p=16,40\%$ - реальність ризику не доказана. Але вона може бути доказана при збільшенні та лише у такому випадку.

Наразі наявний матеріал не дає змоги зробити позитивний висновок про дійсну наявність знайденого ризику $p=15,79\%$.

Висновки

- Застосування МАБ терміном 6 місяців у лікуванні пізніх стадій РПЗ не впливає на розвиток ЦД та наростання ЦД II типу.
- Ризик розвитку ЦД II типу у хворих на пізніх стадіях РПЗ із масою тіла понад 80 кг. на тлі застосування МАБ протягом п'яти років на 23,87% є вищим у порівнянні з тими ж хворими із масою тіла до 80 кг.
- Знайдений ризик наростання ЦД II типу у хворих на пізніх стадіях РПЗ із масою тіла 48-79 кг не є значимим через малій обсяг вибірки. Границя похибка цього ризику $S_p=16,40\%$ більше від визначеного значення $p=15,79\%$.
- Ризик наростання ЦД II типу для хворих із масою тіла понад 80 кг. є досить високим і становить 47,05% при значенні 95% довірчого інтервалу для цієї величини у межах 35,2-58,9%.
- Ризик розвитку ЦД II типу, у хворих із масою тіла 48-79 кг. є незначимим і становить 6,56% при такому 95% довірчому інтервалі для цієї оцінки 2,2-10,9%.
- Ризик розвитку ЦД II типу для хворих із масою тіла понад 80 кг. значно вищий і становить 30,4% при 95% довірчих інтервалах 11,6-49,2%.

Література

- Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? Cancer Cell 2009 Dec;16(6):458-62.

Таблиця 3

Розрахунок ризику розвитку прогресії ЦД II типу у хворих на пізніх стадіях РПЗ, їх стандартизовані граничні похибки та йнтервалі довірі

Із групи	Обсяг вибірки (n)	Нижній стадії ЦД II типу	Стат	Маса тіла (kg)	МАБ					Стандартна похибка S_p %	Фактична похибка p %	95% довірчий інтервал для значення p %
					6 рік.	1р.	3р.	5р.	P%			
I	n19	+	Протрек	48-79	-	-	11,11	20,00	31,79	8,37	14,40	-0,4-32,9
II	n18	+	Протрек	50-123	-	+0,33	11,11	27,27	32,70	4,03	11,94	+33,2-58,9
III	n12	-	Регр.	48-79	0	10,00	11,11	43,33	34,56	1,24	4,39	+2,2-10,9
IV	n13	-	рекл.	50-123	0	31,50	11,11	31,00	30,43	9,59	18,30	+11,4-49,2

2. Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol* 2009 Oct;56(4):594-605.
3. Jun J.A. Fundamentals of Mathematical Physics statystykyu trained and physical rehabilitation. Exactly: Tethys, 2010 - 88 p. Ukrainian (Джуњ Й.В. Основи математичної статистики у фізичному вихованні та фізичній реабілітації. Рівне: Тетіс, 2010 - 88 с.).
4. ErinA., Palyan Z.O. Theory of Statistics: Workshop. - K.: Society "Knowledge" flat co, 1947. - 325 p. Ukrainian (Еріна А.М., Пальян З.О. Теорія статистики: Практикум. - К.: - Товариство "Знання", КОО, 1947. - 325 с.).
5. Hubler EV Vichyslytelnie methods of analysis and raspoznavanyya patologicheskikh protsesov. L.: Medicine. 1978. - 296 p. Russian: (Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина. 1978. - 296 с.).
6. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, et al. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013 Nov;14(12):1165-74.
7. Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL, Loots B, Linder B, Mardilovich K, Pankratz SL, Shaw L: Expression and function of the insulin receptor substrate proteins in cancer. *Cell Commun Signal* 2009; 7: 14.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in Oncology. Prostate Cancer, version I.2014. NCCN.org [Access date March 2014].
9. Novikov IF, Alexandrov VP, VV Mickle Twenty years of experience TOUR prostate cancer // Proceedings of the plenary session of the Russian society urologov.-Moscow-1999.- S.235-236. Russian: (Новиков И.Ф., Александров В.П., Михайличенко В.В. Двадцатилетний опыт ТУР рака предстательной железы // Материалы Пленума Правления российского общества урологов. - М. - 1999. - С. 235-236).
10. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R: Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 1103-1123.
11. Vozianov S. Prostate cancer. - K., 1994. 87 p. Ukrainian (Возіанов С. О. Рак передміхурової залози. - К., 1994. 87 с.).