

4. Тамкович С.Н. Циркулирующие ДНК крови и их использование в медицинской диагностике / С.Н. Тамкович, В.В. Власов, П.П. Лактионов – Молекулярная биология, 2008. – Т. 42, № 1. – С. 12-23.

5. Апоптотические тельца как переносчики химиопрепарата в ткань-мишень / [Кайряк О.В., Семикоз Н.Г., Лисовская Н.Ю. и др.]. – Новоу-

ворення, 2007. – № 2. – С. 129-134.

6. Heico Hermeking. P53 Enters the MicroRNA World. – Cancer cell., 2007. – № 12. – P. 414-418.

7. Sassen S. MicroRNA-implications for cancer / S. Sassen, E.A. Miska, C. Caldas // Virchows Arch. – 2008. – V. 452. – P. 1-10.

УДК 616-006+616.379-008.64]-036

Галайчук І.Й., Крайничин Н.Я.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В ОНКОХВОРИХ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В ОНКОХВОРИХ – у 32 пацієнтів, в яких поєднувалось два захворювання – рак і цукровий діабет (ЦД), було простежено динаміку гіперглікемії у часі від 3-х до 7 років. Встановлено швидке лінійне зростання рівня глюкози в крові у тих хворих, які певний період не отримували гіпоглікемічних препаратів. Під час протипухлинного лікування у хворих на цукровий діабет відмічалась тенденція до постійного «каскадоподібного» підвищення концентрації глюкози в крові.

Після радикального хірургічного видалення пухлини концентрація глюкози в крові суттєво знижується у більшості хворих. З часом у процесі протипухлинного лікування або у зв'язку із пролонгацією злоякісного захворювання у значно частини хворих було відмічено прогресування ЦД. Середній ступінь тяжкості перебігу ЦД склали усі хворі з ЦД легкого ступеня, а тяжкий ступінь – 70,5 % хворих, у яких був ЦД середнього ступеня. При лікуванні ЦД у хворих на рак треба готуватись до того, що гіперглікемія буде резистентною, і відповідно доброї компенсації ЦД добитись буде важко, а сама компенсація не буде тривалою. Невпинне зростання концентрації глюкози призводить до швидшого застосування інсуліну і відмови від таблетованих цукрознижуючих препаратів.

Для контролю перебігу цукрового діабету, оцінки ризику його ускладнень, своєчасного переходу на іншу схему терапії слід застосовувати тест на визначення глікозованого гемоглобіну HbA1c. Під час диспансерного спостереження за онкохворими потрібно визначати рівень інсуліну і глюкози натще, як можливі прогностичні критерії своєчасного виявлення рецидиву злоякісної пухлини.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ОНКОБОЛЬНЫХ – у 32 больных, у которых сочетались два заболевания – рак и сахарный диабет (СД), была прослежена динамика гипергликемии от 3-х до 7 лет. Определено линейную зависимость увеличения уровня глюкозы в крови у тех больных, которые не получали гипогликемических препаратов. В процессе противоопухолевого лечения у больных СД была отмечена тенденция к постоянному «каскадообразному» повышению концентрации глюкозы в крови.

После радикального хирургического удаления опухоли концентрация глюкозы в крови значительно уменьшается. Но со временем, на фоне противоопухолевого лечения или в связи с пролонгацией рака, у большинства больных сахарный диабет прогрессировал. В среднюю степень тяжести были переведены все больные с диабетом легкой степени, 70,5 % больных с диабетом средней тяжести были переведены в тяжелую степень. Постоянное увеличение концентрации глюкозы приводит к раннему применению инсулина, а затем к развитию инсулиновой резистентности.

Для оценки течения СД, коррекции лечения и прогнозирования осложнений необходимо периодически определять гликозированный гемоглобин HbA1c. У онкобольных уровень инсулина и концентрация глюкозы в крови могут служить прогностическими критериями рецидива злокачественной опухоли.

PECULIARITIES OF DIABETES MELLITUS COURSE IN CANCER PATIENTS – Hyperglycemia dynamics was observed during 3-7 years in 32 patients that had combination of two diseases: cancer and diabetes mellitus (DM). Fast linear growth of glucose level in blood of cases when patients did not receive antihyperglycemic agents was determined. Tendency of continuous “cascade-like” increase of glucose concentration in blood secondary to anticancer treatment was noticed.

In treatment of DM in cancer patients it is necessary to be prepared for resistant hyperglycemia, and, accordingly, it will be hard to achieve good DM compensation, and compensation itself will not be prolonged. Increasing growth of glucose concentration leads to fast usage of insulin and rejection of antihyperglycemic drugs in form of pills.

It is necessary to use test to measure glycated hemoglobin HbA1c for monitoring of diabetes mellitus, evaluation of its complication risk, timely transfer to other therapeutic regimen. It is necessary to determine fasting insulin and glucose level, as possible prognostic criteria of timely cancer recurrence detection.

Ключові слова: рак, цукровий діабет, гіперглікемія.

Ключевые слова: рак, сахарный диабет, гипергликемия.

Key words: cancer, diabetes mellitus, hyperglycemia.

ВСТУП Епідеміологічна статистика свідчить, що у розвинутих країнах світу цукровий діабет другого типу (ЦД-2) уражає майже 7 % дорослого населення, а серед них приблизно 15 % людей віком старше 60 років. Одночасно понад 20 % населення цих же країн страждає від ожиріння [1, 2]. Ожиріння, старший вік, ЦД-2 і рак молочної залози (РМЗ) з врахуванням генетичної схильності вважаються взаємопов'язаними факторами ризику. Порівняльні епідеміологічні дослідження показали, що ЦД-2 асоціюється з 10-20 % ризиком виникнення РМЗ, а майже 16 % хворих на РМЗ у похилому віці страждають від ЦД-2 [2-5]. Подібно до ЦД-2 захворюваність на РМЗ збільшується у кожній віковій декаді. За даними канцер-реєстру України, у жінок 40-44 років захворюваність на РМЗ становить 61,8 випадку на 100 тис. жіночого населення, цей показник значно зростає у віці 65-69 років – 152,0/100000 [6].

Не менше чотирьох спільних патофізіологічних механізмів можуть об'єднувати ЦД-2 і РМЗ: активація рецепторів інсуліну в тканині молочної залози, активація інсуліноподібних факторів росту (IGF-1), зміни регуляції ендогенних статевих гормонів та активація адипоцитокінів жирової тканини [2, 5, 7].

Гіперінсулінемія, асоційована з інсулінорезистентністю, може селективно впливати на мітотичну активність злоякісних клітин через гіперактивацію інсулінових рецепторів у пухлині [8-10]. Очевидно, що утримання тривалої нормоглікемії та редукція інсулінової резистентності в онкохворих може покращити результати лікування шляхом зниження як загальних діабетичних, так і місцевих проліферативних процесів у злоякісній пухлині.

Мета: вивчити динаміку гіперглікемії для оптимізації лікування цукрового діабету у хворих на злоякісну пухлину.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У клінічному дослідженні брали участь 32 пацієнтів, у яких поєднувалось два захворювання: рак і цукровий діабет. Серед них, у 13 пацієнток (40,7 %) був рак молочної залози (T1-2N0-2M0), у 8 (25,0 %) – рак шийки матки, у 2-х (6,25 %) – рак тіла матки, в інших хворих – рак прямої кишки (2), рак підшлункової залози (2), рак легень (2), по одному хворому – на рак гортані, рак сечового міхура і рак нирки. Жінок було 23 (72,0 %), чоловіків – 9 (28,0 %), вік хворих від 45 до 77 років, у середньому: (58,0±6,5) років.

Залежно від стадії і локалізації пухлинного процесу всі хворі отримували комбіноване або комплексне лікування, яке полягало в застосуванні циклів хіміо-, променевої терапії, радикального хірургічного втручання, гормонотерапії тощо. Ендокринолог здійснював динамічне спостереження за хворими від 3 до 7 років.

Цукровий діабет легкого ступеня було діагностовано у 11 (34,4 %) хворих, середнього ступеня – у 17 (53,1 %) і тяжкого – у 4 (12,5 %) хворих.

Концентрацію глюкози в крові визначали за глюкозооксидазним методом (норма: 3,89-5,83 ммоль/л), інсулін в плазмі крові визначали за імунохемілюмінесцентним методом (1,9-23,0 мкМО/мл), глюкозований гемоглобін (HbA1c) – за методом хроматографії (4,8-5,9 %) [11].

Для оцінки результатів дослідження використовували методи описативної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ

У 22 (68,8 %) хворих спочатку було виявлено онкозахворювання, а через певний проміжок часу (від 4-6 місяців до чотирьох років) діагностовано цукровий діабет. У 10 (31,2 %) хворих злоякісна пухлина виникала на фоні цукрового діабету через 2-5 років антидіабетично терапії. Усім пацієнтам було поставлено діагноз: цукровий діабет другого типу.

При поєднанні цукрового діабету і раку, незалежно від локалізації пухлини і ступеня морфологічно диференціації, спостерігалось швидке лінійне зростання рівня глюкози в крові у тих випадках, коли хворі певний час не отримували гіпоглікемічних препаратів.

Під час протипухлинного лікування у хворих на цукровий діабет відмічалась тенденція до постійного поступового підвищення концентрації глюкози в крові. "Каскадоподібну криву" залежності рівня гіперглікемії від часу тривалості цукрового діабету і раку представлено на рис. 1.

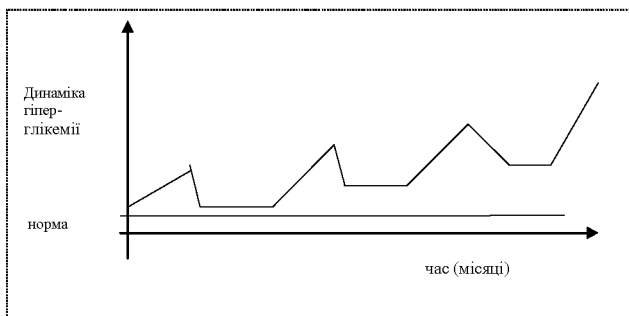


Рисунок 1. Динаміка концентрації глюкози в крові у хворих на цукровий діабет і рак під час антидіабетично та антинеопластично терапії.

Антидіабетичне лікування, починаючи з дієти № 9 і відварів цукрознижуючих трав, та переходячи до таблетованих цукрознижуючих препаратів, а пізніше до інсуліну, або при ЦД-2 до комбінації інсуліну з таблетками, не дозволяло досягти стійкої і тривалої компенсації в онкохворих. Після короточасного зниження (нормалізації) рівня глюкози, концентрація знову починала наростати і тоді потрібно було збільшувати дозу препарату або призначати інший. Однак не завжди це можливо: наприклад, збільшення дози бігуанідів підвищує ризик виникнення кетоацетодотичних станів, що й примушує застосовувати інсулін. У зв'язку з тим, що інсулін вже неможливо нічим замінити, залишалось лише збільшувати його дозу. Інколи добова доза інсуліну у таких пацієнтів перевищувала 100-150 од., що вказувало на інсулінорезистентність.

Перед початком лікування необхідно враховувати конституцію хворого, індекс маси тіла (ступінь ожиріння), вік, функціональний стан нирок (кліренс креатиніну), пізніше – контролювали ефективність вибраної схеми антидіабетич-

ного лікування, тобто досягнення рівня компенсації ЦД протягом 1-3 місяців.

Після радикального хірургічного видалення пухлини концентрація глюкози в крові суттєво знижується у більшості хворих. З часом у процесі протипухлинного лікування (хіміо-, променевої, гормонотерапії) або у зв'язку із пролонгацією злоякісного захворювання у значно частини хворих було відмічено прогресування ЦД-2. Середній ступінь тяжкості становили усі хворі, в яких був ЦД-2 легкого ступеня, відповідно тяжкий ступінь склали 12 (70,5 %) хворих, у яких був ЦД-2 середнього ступеня.

Клінічний приклад. Хворий С., 51 рік, було діагностовано вперше (у 2003 році) цукровий діабет 2 типу, середньо тяжкості. Лікування: сіофор 850 (Берлін-Хемі) по 1 табл. 2 рази на день. Протягом трьох років ці дози вистачало для задовільної компенсації ЦД-2 (HbA1c 7,2 %). У 2006 році було відмічено значне збільшення концентрації глюкози (16,3 ммоль/л) в крові, після чого змінено схему лікування: амарил (Санofi-Авентіс) 4 мг/добу в поєднанні з сіофором 1000 по 1,5 табл. двічі на добу, яка дозволила досягти компенсації (HbA1c 7,5 %). Однак компенсація ЦД-2 тривала не більше 12-14 місяців, після чого знову була проведена корекція антидіабетично терапії. У 2008 році (через п'ять років після виявлення діабету) у хворого було діагностовано рак лівої молочної залози (T2N0M0). Супутній діагноз: цукровий діабет 2 типу, середньо тяжкості, некомпенсований, діабетична периферична полінейропатія. Лікування: передопераційна променева терапія на ліву молочну залозу (37,1 Гр.-екв.) і на зони регіонарного лімфовідтоку (лімфовузли пахові і підключичні зліва: 31,0-37,4 Гр.-екв.; гамма-апарат "Рокус"), операція – радикальна лівобічна мастектомія за Пейті. Патогістологічний висновок – інфільтруюча протокова карцинома, pT2pN0. У післяопераційний період хворій було призначено променеву терапію на ретростернальні лімфовузли та шийно-надключичну зону зліва (по 36,0 Гр.-екв.) і чотири цикли поліхіміотерапії за схемою CMF (циклофосфан, 5-ФУ, метотрексат). Тамоксифен було призначено з моменту встановлення онкодіагнозу. Увесь період протипухлинного лікування (майже 6 місяців) хвора отримувала інсулін коротко дії "Хумодар Р" (3АТ "Індар"): перед сніданком – 8 од., перед обідом – 10 од., перед вечерею – 4-6 од., о 24 год. – 4-6 од. (добова доза 26-30 од.), що дозволяло утримувати концентрацію глюкози в крові на рівні 7,5-6,7 ммоль/л.

Через рік після операції добова доза інсуліну "Хумодар Р" у хворого становила 46 од. При контрольному визначенні HbA1c становив 9,1%, що вказувало на недостатню компенсацію ЦД-2 і необхідність збільшення дози інсуліну. Під час клінічного та інструментальних методів обстеження хворого ознак рецидиву або метастазів злоякісно пухлини на той момент не було виявлено.

Знаючи особливість невпинного зростання глікемії при поєднанні цукрового діабету і раку, можна запідозрити і почати діагностичний пошук онкопатології у діабетика. З іншого боку, коли у хворого на цукровий діабет виявлена ще й онкопатологія, то треба готуватись до того, що гіперглікемія буде резистентною, і відповідно доброї компенсації ЦД добитись буде важко, а сама компенсація не буде тривалою. Крім того, у онкохворих на фоні резистентної гіперглікемії швидше розвиваються різні ускладнення ЦД.

Для хворих на діабет характерні гормонально-метаболічні зміни, пригнічення імунологічної реактивності, додаткова коморбідність, включаючи серцево-судинну і ниркову патологію (діабетичні ангіопатії та ін.). У діабетичних пацієнтів наявні субклінічні зміни у більшості органів і систем. Ожиріння, гіперінсулінемія інсулінової резистентності – важливі фактори неінсулінзалежного цукрового діабету (ЦД-2), які асоціюючись із метаболічними і кардіоваскулярними порушеннями (дисліпідемія, гіпертензія), створюють загальну клінічну картину так званого "метабо-

лічного синдрому". Епідеміологічні дані свідчать, що цукровий діабет на фоні метаболічного синдрому є незалежним індикатором смертності щодо раку товстої кишки, підшлункової і молочної залози, печінки і раку сечового міхура [1, 3, 4, 12].

Цукровий діабет може мати пряму біологічну вплив як фактор ризику на патофізіологічні механізми розвитку та клінічні прояви РМЗ. Механізм зв'язку постменопаузального раку молочної залози і ожиріння полягає у зміні регуляції естрогену й активації адипоцитокінів на фоні підвищеного синтезу інсуліну. Інсулін, як гормон росту, може сприяти проліферації пухлин шляхом активації естрогенних рецепторів або завдяки тому, що у багатьох пухлинах містяться інсулінові та інсуліноподібні рецептори [7, 8, 10]. Незважаючи на фізіологічно короткий період півжиття інсуліну, необхідно намагатись утримувати низький його рівень в крові для того, щоб мінімізувати ризик стимулюючого росту інсуліну на "дрімаючі" клітини злоякісної пухлини [13, 14].

Численні дослідження показують, що підвищення рівня таких прозапальних маркерів, як С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, TNF- α та ін. асоціюються із інсуліновою резистентністю [2, 3, 5]. А підвищений рівень окремих прозапальних цитокинів (VEGF, С-реактивний протеїн) є факторами несприятливого прогнозу у хворих на рак [4, 12]. У той же час гіперінсулінемія, як результат інсулінової резистентності, може сприяти ангіогенезу в пухлині. Інсуліноподібний фактор росту (IGF-1) стимулює ангіогенез шляхом підвищення синтезу раковими клітинами судинного ендотеліального фактора росту [2, 8, 10].

Для корекції вуглеводного та ліпідного обміну на фоні різних варіантів ад'ювантно протиракової терапії важливим є застосування засобів (медикаментів) метаболічно реабілітації (бігуанідів, статинів та ін.). Сучасний підхід вимагає досягнення нормоглікемії, що забезпечує оптимізацію результатів лікування онкохворих. З іншого боку, тривала інсулінотерапія діабету може опосередковано сприяти розвитку пухлини [9, 14]. Доведено, що гіперінсулінемія, як маркер інсулінорезистентності, при тій же локалізації пухлини підвищує ризик рецидиву і смерті при 5-річному проспективному спостереженні [15].

При відсутності декомпенсації діабету немає потреби змінювати режими протипухлинної хіміотерапії. Однак діабет створює серйозні обмеження, навіть, при відсутності декомпенсації, головним чином завдяки його ускладненням – діабетичній кардіо-, нефро- і нейропатії [9, 12]. Більшість цитостатиків та їх метаболіти виділяються нирками і можуть впливати додатково, поглиблюючи діабетичну нефропатію (похідні платини), мають кардіотоксичну дію (антрацикліни: доксорубіцин, епірубіцин), спричиняють нейропатію (платина, таксани, вінкристин). При зменшенні дози цитостатиків слід очікувати погіршення результатів у лікуванні онкохворого. З іншого боку, якщо під час хіміопротерапії не врахувати зміни в органах і системах, спричинених цукровим діабетом, то може бути загострення діабетичних ускладнень, які перебували на субклінічному рівні. Після інтенсивної хіміотерапії із застосуванням високих доз кортикостероїдів нерідко вперше діагностується стероїдний діабет. Гамма-терапія є потенційним модифікатором вуглеводного обміну у хворих на ЦД-2. Це необхідно враховувати при одночасному застосуванні хіміопротерапії. У свою чергу, окремі антидіабетичні препарати, ймовірно, мають опосередковану, а можливо й пряму протиракову активність [2, 3, 13].

Таким чином, цукровий діабет і рак – два захворювання, які на певному етапі свого розвитку тісно переплітаються спільними патогенетичними механізмами. Строгий контроль гіперглікемічного статусу, інсулінової резистент-

ності є необхідною умовою подовження тривалості життя онкохворих на фоні метаболічних і функціональних змін, спричинених цукровим діабетом.

ВИСНОВКИ Лікування ЦД-2 у хворих на рак при невинному зростанні гіперглікемії призводить до швидшого застосування інсулінотерапії і відмови від таблетованих цукрознижуючих препаратів.

У лікуванні хворих на рак, асоційований з ЦД-2, доцільно на початку підбирати адекватну дозу бігуанідів, які стабілізують розвиток ЦД-2 і сприяють тривалішій ремісії злоякісного захворювання. Для контролю перебігу цукрового діабету, оцінки ризику його ускладнень, своєчасного переходу на іншу схему терапії слід застосовувати тест на визначення глікозованого гемоглобіну HbA1c.

У хворих на рак молочної залози і ЦД-2 з метаболічним синдромом необхідно визначити рецепторно-гормональний статус пухлини молочної залози для вибору адекватної схеми лікування ЦД і гормонотерапії РМЗ.

В процесі диспансерного спостереження за онкохворими потрібно визначити рівень інсуліну і глюкози натще, як можливі прогностичні критерії своєчасного виявлення рецидиву злоякісної пухлини.

У перспективі подальші дослідження будуть спрямовані на в'яснення механізмів інсулінорезистентності з метою ефективно корекції гіперглікемії у діабетиків, хворих на рак.

ЛІТЕРАТУРА

- Coughlin S.S., Calle E.E., Teras L.R. et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1160-1167.
- Wolf I., Rubinek T. Diabetes Mellitus and Breast Cancer // *Front Diabetes.* – 2008. – Vol. 19. – P. 97-113.
- Берштейн Л.М., Васильев Д.А., Цырлина Е.Б., Бояркина М.П. и соавт. Сахарный диабет у онкологических больных: как это влияет на их лечение и его результаты? // X российский онкологический конгресс. Материалы конгресса. – М., 2006. – С. 32-35.
- Семиглазов В.Ф., Берштейн Л.М., Семенова Н.В., Карпова И.А., Мерабишвили В.М. Новые доказательства связи онкопатологии с сахарным диабетом // *Мед. акад. журн.* – 2008. – Т. 8 (1). – С. 139-144.
- Rose D.P., Komninou D., Stephenson G.D. Obesity, adipocytokines and insulin resistance in breast cancer // *Obes Rev.* – 2004. – Vol. 5. – P. 153-165.
- Рак в Україні, 2005-2006. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 8. – К., 2007. – 94 с.
- Surmacz E., Bartucci M. Role of estrogen receptor alpha in modulating IGF-I receptor signaling and function in breast cancer // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 23(3). – P. 385-394.
- Augustin L.S., Dal Maso L., Franceschi S. et al. Association between components of the insulin-like growth factor system and endometrial cancer risk // *Oncology.* – 2004. – Vol. 67. – P. 54-59.
- 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. – Vol. 29. – P. 254-258.
- Yang Y.X., Hennessy S., Lewis J.D. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 12. – P. 1044-1050.
- Лабораторные тесты (клинические исследования). Справочник врача. Мед. лаб. «Дила». – К.: ТОВ Доктор-Медіа, 2008. – 288 с.
- Richardson L.C., Pollack L.A. Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer // *Nature Clin. Pract. Oncol.* – 2005. – Vol. 2. – P. 48-53.
- Берштейн Л.М. Гиполипидемические и антидиабетические препараты как средство предупреждения и терапии злокачественных опухолей // VIII российский онкологический конгресс. – М., 2004. – С. 106-108.
- Zanker K.S., Erxleben-Neis J., Gottschalk G., Schweig N. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer – a Nutrition-oriented Intervention Study // *Deutsche Zeitschrift für Onkologie.* – 2005. – Vol. 37. – P. 114-121.
- Goodwin P.J., Ennis M., Pritchard K.I. et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 42-51.