

Материалы конгрессов и конференций  
X РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ:  
КАК ЭТО ВЛИЯЕТ НА ИХ ЛЕЧЕНИЕ И ЕГО РЕЗУЛЬТАТЫ?

*Л.М. Берштейн<sup>1</sup>, Д.А. Васильев<sup>1</sup>, Е.В. Цырлина<sup>1</sup>, М.П. Бояркина<sup>1</sup>, Н.В. Семенова<sup>2</sup>, Мерабишвили В.М.<sup>1</sup>, Ю.М. Улыбина<sup>1</sup>, Е.В. Братчиков<sup>1</sup>*  
*<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;*

*<sup>2</sup>Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр*

**Введение.** В начале нынешнего столетия Международный Институт Диабета (IDI) предсказал, что к 2025 г. число больных диабетом возрастет в мире от нынешних 190 млн. до 324 млн. человек [1]. Не углубляясь в причины этого, ныне считающегося закономерным и, в то же время, оглушающего своими масштабами роста, отметим, что, как полагают:

- сохранится примерно 9-10-кратное превалирование сахарного диабета 2-ого типа (СД2) над его 1-ым типом (СД1);
- проявится не только упрочение позиций СД2 в старших возрастных группах, но и его экспансия в сторону более молодого возраста;
- эта, по сути, эпидемия сахарного диабета будет и дальше стимулироваться параллельным увеличением как «углеводного пресса»/glycemic load (представляющего собой производное от умножения гликемического индекса пищи на содержание в ней углеводов), так и доли лиц, имеющих избыточную массу тела [2].

С учетом сравнительно хорошо известных данных об условиях и факторах, способствующих возникновению новообразований гормонозависимых тканей, подобная информация в очередной раз подталкивает к необходимости анализа связей между заболеваемостью

диабетом и раком и тех, к сожалению, значительно реже обсуждаемых последствий, которые могут быть результатом сочетания этих процессов.

**Диабет как фактор риска рака, возможные механизмы (инсулинорезистентность, генетика, генотоксичность, тип диабета и др.).** Поскольку основная задача настоящего сообщения состоит именно в том, чтобы сосредоточиться как раз на второй части данной проблемы, лишь кратко укажем, что лица, страдающие сахарным диабетом, в большей степени, чем популяция в целом, предрасположены к развитию, по крайней мере, ряда злокачественных новообразований. Среди этих опухолей необходимо упомянуть, в первую очередь, рак печени, рак поджелудочной железы, колоректальный рак и рак тела матки [3]. Несмотря на определенные расхождения в отношении конкретных данных, характеризующих величину относительного риска возникновения этих опухолей у больных диабетом, практически ни в одном из проведенных проспективных исследований (считающихся в плане проверки гипотез такого рода наиболее надежными) упомянутый показатель не был ниже 1.4-2.0, свидетельствуя не менее чем о 40%-ном, а то и двукратном (и более) приросте заболеваемости. При некоторых других локализациях злокачественных новообразований (включая рак молочной железы, яичника, почки и, отчасти, бронхокарциному) опубликованные заключения варьируют от указания на наличие умеренной позитивной взаимосвязи с предсуществовавшим СД до отрицания каких-либо четких закономерностей. Наконец, при раке предстательной железы (РПЖ) в подавляющем числе исследований были обнаружены инверсные взаимоотношения с заболеванием диабетом, причем, риск развития РПЖ был тем ниже, чем больше лет прошло с момента выявления СД [4]. Соответственно, постепенно уточняющуюся картину не следует рисовать лишь одной краской, а при попытке истолкования накопленных сведений желательно обращать внимание на различные аспекты проблемы.

Необходимо, в частности, отметить значение типа СД, поскольку, несмотря на то, что СД1 встречается значительно реже и, в

противоположность СД<sub>2</sub>, с самого начала характеризуется абсолютной инсулиновой недостаточностью, частота ряда злокачественных новообразований на его фоне все же возрастает, но при этом преобладают такие заболевания как рак шейки матки и желудка [5]. В «типичном» же случае, т.е. при СД<sub>2</sub>, среди факторов, способствующих повышению онкологического риска, в первую очередь отмечается значение превышающей нормальную величину массы тела, центрального или верхнего типа жировоголожения и инсулинорезистентности/гиперинсулинемии (включая изменения продукции С-пептида и проинсулина); пока менее ясно, какое место в этом отношении следует отводить системе инсулиноподобных факторов роста (ИПФР), которые обладают и многочисленными эффектами, не связанными с нарушениями углеводного обмена.

По ряду данных, нарушенная толерантность к глюкозе не только более часта у онкологических больных, чем явный СД, но и более опасна (по сравнению с последним) как фактор онкологического риска [6]. Среди объяснений этого не совсем понятного феномена можно упомянуть накопление при СД некоторых продуктов углеводного обмена (например, метилглиоксаля), обладающих антипролиферативным действием, а также изменение метаболизма стероидов (увеличение соотношения эстрогены/андрогены), чем, не исключено, определяется уменьшение при явном диабете риска возникновения рака предстательной железы. Одной из форм нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) является так называемый гестационный диабет, приводящий среди прочего к родам крупным плодом и имеющий самостоятельное значение как фактор повышенного онкологического риска [7]. В упрощенном виде количественные закономерности между потенциальной опасностью возникновения злокачественных новообразований и вариантом нарушения углеводного обмена могут быть представлены формулой «НТГ $\geq$ СД<sub>2</sub>>гестационный диабет>СД<sub>1</sub>». Попутно следует отметить, что, по собственным наблюдениям, соотношение между числом случаев обнаруженного ранее и впервые

выявленного сахарного диабета у онкологических больных равняется примерно 4-5:1, что свидетельствует не только (как обычно принято считать) о роли стресса, связанного с поступлением в онкологический стационар, но и о хорошо известной эндокринологам гиподиагностике СД2 [8]. В последнее время привлекают к себе внимание также сведения о значимости применявшегося варианта лечения СД2: складывается впечатление, что продолжительная инсулинотерапия диабета в большей степени предрасполагает к развитию опухолей, чем применение антидиабетических бигуанидов (метформина) [9].

Не переоценивая – прежде всего, применительно к СД2 - важность генетического фактора, необходимо указать на оправданность поиска связи между риском возникновения злокачественных новообразований и вариациями генов, ассоциированных с продукцией инсулина, чувствительностью к нему и переходом от нарушенной толерантности к глюкозе к явному диабету (например, гены PPAR $\gamma$ , субстратов рецепторов инсулина (IRS), рецепторов лептина, фактора некроза опухоли, ИЛ-6 и т.д.). Аллельный полиморфизм присущ и ряду генов, контролирующих процесс образования активных форм кислорода (АФК) и окислительного стресса. Это имеет несомненную важность применительно к двойственной или джокерной функции глюкозы, характеризующейся способностью вызывать как эндокринный (секреция инсулина), так и прогенотоксический (генерация АФК) эффект [10], ассоциированный с повреждением митохондриального аппарата и являющийся разновидностью так называемой глюкозотоксичности. Не исключено, что последняя должна рассматриваться не только как компонент в цепи скрытых и явных расстройств углеводного обмена, но и как модификатор состояния ткани-мишени, подвергающейся истинному канцерогенному воздействию. Тот же, отмеченный несколько выше, факт, что, несмотря на вовлечение значительного числа потенцирующих стимулов, заболевание СД не всегда повышает риск развития

рака, лишь придает дополнительную значимость важности оценки связи между диабетом и клиническими проявлениями онкологических заболеваний.

**Сахарный диабет и диагностика злокачественных новообразований.** Вопрос о частоте сахарного диабета у онкологических больных (которая, как понятно из сказанного ранее, в среднем выше, чем в популяции в целом и может достигать, по разным данным и с учетом возраста обследуемых, до 5-17%) смыкается с целым рядом чисто практических проблем, начиная уже с вопросов диагностики. Не говоря о диагностическом скрининге среди больных СД как группе повышенного онкологического риска (что использовалось, в частности, в целях более раннего выявления рака эндометрия в странах Скандинавии и России), следует, в качестве примера, иметь в виду, что применение столь высокотехнологичной процедуры как позитронно-эмиссионная томография может, в случае гипергликемии, чаще давать ложно-положительные и ложноотрицательные заключения, например, при раке поджелудочной железы [11], а, по некоторым сведениям, и при раке шейки матки.

**Диабет и особенности клинического течения онкологических заболеваний (рецидивирование, выживаемость), опосредующие факторы.** В середине 80-х годов у ряда исследователей сложилось впечатление, что сочетание СД2 с раком молочной железы и эндометрия является благоприятным параметром, ассоциированным (по крайней мере, на протяжении первых 5 лет после операции) с более длительным безрецидивным периодом и лучшим прогнозом *quo ad vitam* [12, 13]. В последнее время такая точка зрения, в том числе и при упомянутых локализациях опухолей, постепенно подвергается пересмотру. Так, по нашим собственным данным, у страдающих СД больных раком молочной железы с сохраненным менструальным циклом чаще, чем у больных без диабета, обнаруживаются новообразования, не содержащие рецепторов прогестерона (прежде всего, опухоли с фенотипом ЭР+/ПР-) [14], а, по другим наблюдениям, такой маркер инсулинорезистентности как гиперинсулинемия

при той же локализации опухолевого роста повышает риск рецидивов и смерти при 5-летнем проспективном наблюдении [15]. Гиперинсулинемия сочетается также с более злокачественным течением рака предстательной железы [16]. При наличии явного СД, помимо более частых послеоперационных осложнений [17], выявлено снижение 5-летней выживаемости при раке толстой кишки [18] и гепатоцеллюлярной карциноме [19] и достоверно повышена смертность при раке тела матки [20]. Хотя точка зрения о возможной «позитивной роли» диабета при раке молочной железы и эндометрия логически понятна (предположительно такие новообразования могли бы лучше отвечать на гормонотерапию и т.д.), выясняется, что существует немалое число факторов, действующих против подобной концепции. Помимо упоминавшегося гормонально-метаболического аспекта (включая и стероидную его составляющую), сюда можно отнести присущее диабету угнетение иммунологической реактивности и – шире – противоопухолевой резистентности, более выраженное повреждение ДНК (как ядерной, так и митохондриальной), влияние на процессы ангиогенеза и метастазирования, а также индукцию дополнительной, ассоциированной с соответствующими нарушениями углеводного обмена, коморбидности, включая сердечно-сосудистую и почечную патологию. Кроме того, на практике, как уже говорилось, рецепторный фенотип новообразований у больных диабетом не всегда демонстрирует признаки гормонозависимости, да и реакция на гормонотерапевтические средства – что пока изучено явно недостаточно – менее благоприятна, чем на это можно было бы надеяться (см. ниже).

**Химиотерапия опухолей и диабет, кортикостероидное сопровождение.** Проведенный нами опрос нескольких опытных химиотерапевтов выявил их различное отношение к необходимости модификации химиотерапии у онкологических больных, страдающих диабетом; основная точка зрения сводилась к тому, что в отсутствие декомпенсации диабета нет нужды что-либо менять в химиотерапии. Между

тем, уже достаточно давно сложилось мнение о том, что оптимальное ограничение роста опухоли может быть достигнуто лишь в том случае, если пациент(ка) получит не менее 85% запланированной дозы химиотерапевтического средства [21]. С этих позиций заболевание диабетом создает серьезные ограничения даже в отсутствие декомпенсации и, главным образом, благодаря тем осложнениям (прежде всего, кардио-, нефро- и нейропатии), которые присущи СД [22]. Действительно, поскольку многие химиотерапевтические средства или их метаболиты экскретируются через почки и могут дополнительно утяжелять диабетическую нефропатию (например, производные платины), обладают кардиотоксичностью (антрациклины) или вызывают нейропатию (производные платины, таксаны, винкаалкалоиды), все это, в принципе, должно приводить к уменьшению их доз и, как следствие, к ухудшению результатов лечения и снижению выживаемости. Если же дозы химиотерапевтических препаратов не подвергаются корректировке, обратной и менее заметной стороной этого может быть обострение диабетических осложнений с теми же, по сути, последствиями для выживаемости [22]. Некоторые осложнения, присущие химиотерапии и не свойственные диабету (типа лейко- или тромбоцитопении, диареи и т. д.), могут у больных СД протекать в более серьезной форме, а само использование химиотерапевтических средств иногда является толчком для стимуляции гипергликемии. Индуцирующим фактором в этом отношении является самостоятельное или сочетанное с химиотерапией использование кортикостероидов, иногда приводящее к т.н. стероидному диабету и вынуждающее применять впервые или интенсифицировать инсулинотерапию [22]. В данном случае представляют важность как тип стероида и способ его введения, так и длительность приема и суммарная дозировка препарата. Значимость контроля «кортикостероидного сопровождения» существенно возрастает в современных условиях, когда все чаще в комбинации с химиотерапией применяются большие дозы дексаметазона, обладающего заметным влиянием на углеводный обмен.

**Гормонотерапия у онкологических больных, страдающих диабетом.** Помимо кортикостероидов, в лечении онкологических больных используется большая группа иных гормональных и антигормональных препаратов, в отношении которых также вполне допустимо поставить вопрос, не модифицирует ли наличие диабета их противоопухолевую эффективность или иные свойства и, наоборот, не оказывают ли они сами какого-либо влияния на течение диабета. Следует отметить, что эта проблема до недавнего времени достаточно редко привлекала внимание и еще ждет своего исследователя. Из того, что известно, отметим, в частности, что метаболизм антиэстрогена тамоксифена при СД существенно не меняется, но риск рецидивов у больных раком молочной железы в данной ситуации более высок, чем у больных, получающих тамоксифен и не страдающих диабетом [23]; влияние тамоксифена на гиперпластические процессы в эндометрии также выражено в большей степени на фоне сахарного диабета [24]. С другой стороны, в последние годы все чаще указывается на развитие инсулинорезистентности и нарушенной толерантности к глюкозе у больных раком предстательной железы, подвергающихся полной андрогенной блокаде [25]. Существенно оценить, как в данном отношении «проявят» себя ингибиторы ароматазы, поскольку, например, известно, что длительный прием эстроген-содержащих препаратов в менопаузе приводит к снижению риска развития СД2.

**Таргетная и лучевая терапия при диабете.** Облучение даже в лечебных целях – один из потенциальных модификаторов углеводного обмена, что требует дополнительной настороженности у больных диабетом. С другой стороны, в качестве типичной иллюстрации укажем, что наличие диабета способствует задержке мочи и большей длительности катетеризации после завершения брахитерапии рака предстательной железы [26]. СД2, наряду с гиперлипидемией и курением, является фактором риска кардиопатии при лечении больных раком молочной железы трастузумабом, а антитела к рецептору VEGF (бевацизумаб) у части больных способствуют гипертензии и

протеинурии и могут аgravировать почечную недостаточность, присущую диабету [27].

**Критические состояния и гипергликемия.** В послеоперационном периоде и в целом ряде других клинических ситуаций в онкологических стационарах возможно развитие критических состояний, устранение которых не достигается в течение относительно короткого времени. Как в остром периоде, так и при переходе таких состояний в хроническую фазу, высока вероятность неблагоприятных исходов, риск которых дополнительно возрастает при наличии или присоединении гипергликемии. Вопреки прежним воззрениям (приписывавшим стресс-гипергликемии определенное позитивное значение как средству энергетического обеспечения жизненно важных органов), современный подход требует обязательного достижения нормогликемии, что обеспечивает оптимизацию результатов лечения за счет, как полагают, ликвидации под влиянием интенсивной инсулинотерапии воспалительного и оксидативного стресса, гиперкоагуляции, вазоконстрикции и повреждения митохондриальной функции [28].

**Ключевые принципы коррекции и профилактики.** По сути дела, только что упомянутый подход с ориентацией на нормогликемию (возможно, лишь с несколько меньшей долей «жесткости» и настойчивости) в стратегическом плане должен применяться по отношению к онкологическим больным, страдающим сахарным диабетом, далеко не только в критических состояниях, но и на всех этапах болезни, начиная от амбулаторного периода, поступления в стационар, перед, во время и после операции, до и в ходе кортикостероидного сопровождения, при проведении химио-, радио- и гормонотерапии и т.д. Существенно, что и среди людей, переживших онкологическое заболевание (т.н. cancer survivors), частота СД выше, чем в общей популяции [22]. Это является дополнительным свидетельством важности использования, наряду с различными вариантами адъювантной терапии, средств метаболической реабилитации (бигуанидов, статинов, глитазонов, фибратов, некоторых гипотензивных препаратов и т.д.), которые

не только устраняют нарушения углеводного и липидного обмена, но и обладают рядом иных свойств, ограничивающих склонность к развитию и рака и других основных неинфекционных заболеваний человека [29]. В данном отношении симптоматична общая программа по предупреждению злокачественных новообразований, кардиоваскулярной патологии и диабета, принятая недавно тремя ведущими научно-клиническими ассоциациями [30]. В целом, предупреждение СД, его оптимальное лечение у лиц, страдающих злокачественными новообразованиями, и строгий контроль гликемии являются существенным резервом и должны быть важной целью онкопрофилактики и терапии в онкологии.

#### **Список литературы:**

1. Sicree R. The prevalence of diabetes worldwide. In: Diabetes Atlas. 2nd edition, (ed. D. Gan). International Diabetes Federation, Brussels. 2003. P. 15-71.
2. Zimmet P., Alberti K., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // Nature. - 2001. - Vol. 414. - P. 782-787.
3. Janket S.J., Manson J.E., Sesso H. et al. A prospective study of sugar intake and risk of type 2 diabetes in women // Diabetes Care – 2003. – Vol.26. – P.1008-1015.
4. Rodriguez C., Patel A.V., Mondul A.M. et al. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men // Am. J. Epidemiol. - 2005. - Vol. 161. - P. 147-152.
5. Zendejdel K., Nyren O., Ostenson C.G. et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden // J. Natl. Cancer Inst. - 2003. - Vol. 95. - P. 1797-1800.
6. Saydah S.H., Loria C.M., Eberhardt M.S., Brancati F.L. Abnormal glucose tolerance and the risk of cancer death in the United States // Amer. J. Epidemiol. - 2003. - Vol.157. -1092-1100.
7. Dawson S.I. Long-term risk of malignant neoplasm associated with gestational glucose intolerance. // Cancer. - 2004. - Vol. 100. - P. 149-155.

8. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблишинг. 2003. 455с.

9. 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.

10. Berstein L.M., Tsyrlina E.V., Vasilyev D.A. et al. The phenomenon of the switching of estrogen effects and joker function of glucose. Similarities and relation to age-associated pathology and approaches to correction // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2005. – Vol.1057. – P.235 – 246.

11. Diederichs C.G., Staib L., Glatting G. et al. FDG PET: elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies // *J. Nucl. Med.* – 1998. – Vol. 39. – P.1030-1033.

12. Куницына М.А. Некоторые особенности течения рака молочной железы у больных сахарным диабетом. // *Вопр. онкол.* – 1987. – Т.33(9). – С.78-81.

13. Бохман Я.В. Руководство по гинекологической онкологии. Л.: Медицина. -1989. - 463с.

14. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Коваленко И.Г., Васильев Д.А. Рецепторный статус опухолей у курящих и страдающих диабетом больных раком молочной железы // *Вопр. онкол.* - 2005. -Т.51. - С.187-191.

15. 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.

16. Lehrer S., Diamond E.J., Stagger S. et al. Serum insulin level, disease stage, prostate specific antigen (PSA) and Gleason score in prostate cancer // *Brit. J. Cancer.* - 2002. - Vol.87. - P.726-728.

17. Братчиков Е.В., Берштейн Л.М. Сахарный диабет у больных колоректальным раком // *Мат. межгосуд. симпозиума «Современное состояние проблемы колоректального рака».* – Тверь/СПб. – 1993. – С.18-19.

18. Meyerhardt J.A., Catalano P.J., Haller D.G. et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer // J. Clin. Oncol. - 2003. - Vol.21. - P.433-440.

19. Huo T.I., Wu J.C., Lui W.Y. et al. Differential mechanism and prognostic impact of diabetes mellitus on patients with hepatocellular carcinoma undergoing surgical and nonsurgical treatment // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P.1479-1487.

20. Folsom A.R., Anderson K.E., Sweeney C., Jacobs D.R., Jr. Diabetes as a risk factor for death following endometrial cancer // Gynecol. Oncol. – 2004. – Vol. 94. – P. 740-745.

21. Bonadonna G., Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer // New Engl. J. Med. – 1981. – Vol. 304. - P.10-15.

22. 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.

23. Song E.Y., Banerjee M., Du W. et al. Diabetes but not obesity is a prognostic factor for disease free survival in women with stages I-III breast carcinoma receiving tamoxifen // Breast Cancer Res. Treat. – 2000. –Vol. 64 (Suppl.1) – P.40.

24. Семиглазов В.Ф., Максимов С.Я., Булгатова Е.А. и др. Риск возникновения гиперпластических процессов и рака эндометрия у больных раком молочной железы, подвергшихся адьювантному лечению тамоксифеном // Вопр. онкол. – 2003. - Т.49. – С.198-203.

25. Basaria S., Muller D.C., Carducci M.A. et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy // Cancer. – 2006. – Vol. 106. – P.581-588.

26. Bucci J., Morris W.J., Keyes M. et al. Predictive factors of urinary retention following prostate brachytherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2002.- Vol. 53. – P.91-98.

27. Boige V., Malka D., Ducreux M. Therapeutic strategies using VEGF inhibitors in colorectal cancer // Bull. Cancer. – 2005. – Vol. 92 (Suppl.). - S29-S36.

28. Dandona P., Mohanty P., Chaudhuri A. et al. Insulin infusion in acute illness // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 2069-2072.

29. Берштейн Л.М. Гиполипидемические и антидиабетические препараты как средство предупреждения и терапии злокачественных опухолей // Тр. 8 Росс. онкол. конгр. - М. – 2004. - С.106-108.

30. Eyre H., Kahn R., Robertson R.M., ACS/ADA/AHA Collaborative Writing Committee. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association and the American Heart association // CA Cancer J. Clin. – 2004. – Vol. 54. – P.190-207.