

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Кашинцев, Н.Ю. Коханенко

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Центральная, д. 57,
e-mail: akashincev@list.ru*

Обобщен опыт лечения 183 больных раком поджелудочной железы. У пациентов исследовались частота нарушения углеводного обмена, а также временная зависимость между началом сахарного диабета и выявлением опухоли поджелудочной железы. Установлено, что у 133 (72,7 %) пациентов наблюдалось нарушение метаболизма глюкозы, сахарный диабет установлен у 49 (26,8 %), причем у 28 (57,2 %) был впервые выявленным.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, сахарный диабет, повышение уровня глюкозы.

RELATIONSHIP BETWEEN DIABETES MELLITUS AND PANCREATIC CANCER

A.A. Kashintsev, N.Yu. Kokhanenko

*Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
57, Central Street 197758- St. Petersburg, Russia, e-mail: akashincev@list.ru*

Experience of treating 183 pancreatic cancer patients was summarized. The frequency of carbohydrate metabolism disorder and time dependence between the onset of diabetes and pancreatic cancer detection were examined. It was found that 133 (72.7 %) patients had glucose intolerance. Diabetes mellitus was detected in 49 (26.8 %) patients and 28 of them (57.2 %) had new-onset diabetes. In the latter group of patients, it can be considered that detection of endocrine disease was an early sign of pancreatic cancer.

Key words: pancreatic cancer, diabetes mellitus, increased blood glucose level.

Рак поджелудочной железы является одной из наиболее злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, занимает четвертое место среди причин смерти от онкологических заболеваний в мире, пятилетняя выживаемость составляет менее 5% [3]. Несмотря на развитие современных методов диагностики, выявление заболевания происходит на последних стадиях, поэтому резектабельность составляет не более 15–20 % [2, 6]. Связь сахарного диабета (СД) и рака поджелудочной железы отмечена давно [4, 5, 9]. Исследования последнего десятилетия показали, что среди пациентов с диабетом частота опухолей поджелудочной железы составляет 1,6 – 2 %, при этом превалирует впервые выявленный СД [8, 11, 15].

Риск развития злокачественных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом в 2 раза выше при длительности заболевания менее 5 лет. Ряд работ показывает, что риск рака поджелудочной железы увеличивается при длительно существующем СД [2, 17, 19]. Частота диабета среди больных РПЖ, по разным данным, колеблется от 5 до 40 % [8, 11], однако все авторы едины во мнении, что периодическая гипергликемия наблюдается в 80 %

случаев [8, 14]. Отмечено также, что течение и лечение диабета у пациентов до и после панкреатодуоденальной резекции по поводу РПЖ имеет свои особенности: до операции зачастую проводится заместительная терапия, после оперативного лечения нередко уровень глюкозы крови снижается, уменьшаются дозировки при инсулинотерапии, а иногда бывает достаточно лишь сахароснижающих препаратов.

Целью исследования являлось выявление распространенности сахарного диабета среди больных раком поджелудочной железы, степени нарушений углеводного обмена при этом заболевании, а также определение диабета как раннего симптома опухоли.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базах СПб ГУЗ «Городская Мариинская больница», НИИ скорой помощи им. Ю.Ю. Джанелидзе, СПб ГУЗ «Городская Покровская больница», СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», «Ленинградский областной онкологический диспансер» с 2009 по 2011 г. Изучены истории болезни 183 больных раком поджелудочной железы в возрасте

от 43 до 87 лет, средний возраст составил 71,3 года. Из них 85 (46,5 %) мужчин и 98 (53,6 %) женщин. Диагноз устанавливался на основании клинических данных, биохимических показателей, определения онкомаркеров, результатов инструментальных исследований: УЗИ, спиральной компьютерной томографии (СКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), эндоскопического УЗИ. Гистологическая верификация диагноза была у 113 (61,8%) пациентов. Причиной отсутствия морфологического подтверждения в остальных случаях явились поздняя стадия заболевания, несомненное подтверждение диагноза по данным всех методов исследования.

Диагноз сахарный диабет был поставлен пациентам согласно рекомендациям ВОЗ, 9 пересмотра [1]. Характер течения и длительность заболевания, а также данные о колебании уровня глюкозы оценивались по дневникам пациента, амбулаторным медицинским картам, выписным справкам из стационаров в течение 60 мес. Определяли индекс массы тела (ИМТ= вес (кг)/рост² (м)), при сборе анамнеза особое внимание обращали на наличие предшествующих онкологических заболеваний; случаи сахарного диабета и рака поджелудочной железы среди членов семьи.

Для контроля гликемии в стационаре определяли уровень глюкозы капиллярной и венозной крови

пациентов и оценивали эффективность антидиабетической терапии.

Диагноз сахарного диабета ставили, если уровень глюкозы плазмы крови натощак был выше 7 ммоль/л или в случае приема пациентом сахароснижающих препаратов. Ситуация, при которой значения гликемии были выше 6,1 ммоль/л, но ниже 7,0 ммоль/л, расценивали как нарушенную гликемию натощак или нарушенную толерантность к глюкозе. Длительно текущим считался диабет, если уровень сахара был выше критерия на протяжении более чем 24 мес, впервые выявленный – менее 24 мес, и неопределенной давности, если у больного повышение уровня глюкозы крови отмечалось в течение 24 мес, но более ранние данные не известны.

В зависимости от того, сколько времени прошло между дебютом сахарного диабета и установлением диагноза опухоли поджелудочной железы, выделили 5 групп с интервалом в 12 мес: I группа – от 1 до 12 мес; II группа – от 12 до 24 мес; III группа – от 24 до 36 мес; IV группа – от 36 до 48 мес; V группа – от 48 до 60 мес.

Результаты и обсуждение

У 161 (88 %) пациента опухоль локализовалась в головке поджелудочной железы. Первая стадия РПЖ не была выявлена. Вторая стадия – у 27 пациентов (14,8 %), ИМТ составил 26,9; III стадия – у 108 (59 %) пациентов, ИМТ – 24,1, средняя потеря

Таблица

Частота сахарного диабета у больных раком поджелудочной железы и наличие при этом отягчающих наследственности

| Показатель | Число больных (%) |
|--|-------------------|
| Стадия заболевания (ст): | |
| I ст | 0 |
| II ст | 27 (14,8%) |
| III ст | 108 (59%) |
| IV ст | 48 (26,2%) |
| Онкологический семейный анамнез ¹ : | |
| Да | 102 (55,7%) |
| Нет | 81 (44,3%) |
| Наличие сахарного диабета: | |
| Да | 49 (26,8%) |
| Нет | 134 (73,2%) |
| Наличие сахарного диабета у родственников ¹ : | |
| Да | 15 (8,2%) |
| Нет | 168 (91,8%) |

Примечание: * – только среди прямых родственников.

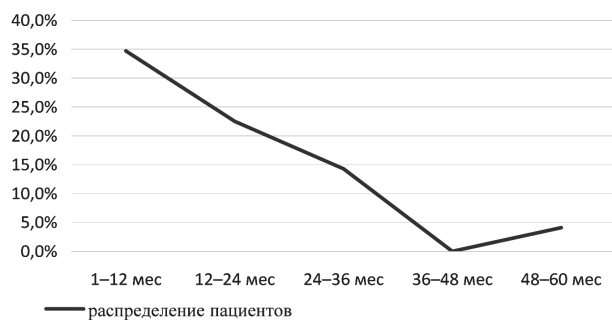


Рис. 1. Распределение пациентов по срокам развития сахарного диабета и выявления рака поджелудочной железы

массы тела составила 3,4 кг; IV стадия – у 48 пациентов (26,2 %), ИМТ – 21,5, потеря массы тела – 7,9 кг. Средний уровень глюкозы капиллярной крови составил 7,3 ммоль/л, среди больных с сахарным диабетом – 10,4 ммоль/л, среди больных с НТГ – 6,7 ммоль/л. У 15 пациентов (8,2 %) выявлены близкие родственники с сахарным диабетом, с онкологической патологией – 102 (55,7 %), при этом рак поджелудочной железы был у 3 (1,6 %) (таблица).

В группе из 183 пациентов у 50 не было повышения уровня сахара, у 133 (72,7%) наблюдали нарушение метаболизма глюкозы, среди них у 49 (26,8%) установлен диагноз сахарного диабета, а у 84 (45,9%) имелась нарушенная гликемия натощак. У больных СД (n=49) рак поджелудочной железы был выявлен в следующие сроки: I группа (1–12 мес) – 17 (34,7 %); II группа (12–24 мес) – 11 (22,5 %); III группа (24–36 мес) – 7 (14,3 %); IV группа (36–48 мес) – 0; V группа (48–60 мес) – 2 (4,1 %) (рис. 1). В группу с неопределенной длительностью течения СД были включены 12 (24,5 %) больных. Таким образом, установлено, что чаще диагностировали впервые выявленный сахарный диабет (28 пациентов, 57,2 %). Потребность в инсулине была у 19 (38,7 %) больных, причем срок перехода с сахароснижающих препаратов на заместительную терапию составил в среднем 4,2 мес. Возраст этих больных колебался от 52 до 67 лет, средний возраст составил 57,4 года. Из них III стадии установлен у 13, IV стадии – у 15 больных. В целом в группе больных СД только 7 в семейном анамнезе имели родственников с сахарным диабетом.

Среди пациентов с нарушенной гликемией натощак повышение уровня глюкозы крови у 4 (24,6 %) больных было выявлено впервые во время госпитализации, у 13 (7,1 %) отмечалось

повышение её уровня в течение 6–24 мес, а у 26 (14,2 %) менее 6 мес.

Основным симптомом дебюта рака поджелудочной железы являлась желтуха – 173 (94,5 %) больных, в 51 (27,9 %) случае она была единственным симптомом заболевания; боли отмечали 167 (91,3 %) пациентов, снижение массы тела – 161 (88 %). Временной интервал между появлением симптомов и выявлением опухоли был следующим: при желтухе – 0,5 мес, при потере массы тела – 2,75 мес, при абдоминальных болях – 3,1 мес, при болях в пояснице – 7,5 мес.

Для подтверждения диагноза всем пациентам выполняли УЗИ, информативность которого зачастую зависела от квалификации специалиста, чувствительность метода составила 85,2 %. КТ применили у 115 (62,8 %) пациентов, у 7 (6,1 %) не выявлено образование, у 11 (9,6 %) не выявлены имеющиеся отдаленные и/или регионарные метастазы, чувствительность его составила 93,9 %. МРТ использовали у 146 (79,8 %) больных, в 6 случаях (4,1 %) получен ложноположительный результат, чувствительность метода составила 95,9 %. ЭндоУЗИ проведено 54 пациентам, чувствительность – 98,1 %.

Многие исследования показывают, что факторами риска развития рака поджелудочной железы является курение, повышенный вес, высококалорийная диета [21]. На связь сахарного диабета и рака поджелудочной железы указывали разные авторы, однако в литературе уделяется мало внимания этой проблеме. В последнее время периодически стал появляться термин «сахарный диабет, ассоциированный с бластомой поджелудочной железы», так как опыт показывает, что в комбинации эти две нозологии имеют характерные особенности [8, 15]. Причины такого взаимоотношения до конца не ясны. Существует два взгляда на данный вопрос. Согласно первой теории, опухоль является причиной развития диабета. В подтверждение этой теории авторы показывают, что у пациентов после панкреатодуоденальной резекции часто колебания сахаров крови приходят к норме [16, 18, 20]. Причиной развития опухоли ассоциированного сахарного диабета считают вещества, секретируемые раковыми клетками, которые вызывают перестройку и деструкцию островкового аппарата железы, влияют на метаболизм глюкозы, а также изменяют структуру самого инсулина, с последующим развитием

резистентности к нему [7, 13, 20]. Согласно второй теории, сахарный диабет является причиной развития рака поджелудочной железы. По мнению авторов, у пациентов на протяжении длительного времени имеется повышенный уровень инсулина. Он обладает перmissивным эффектом, схожим с влиянием фактора роста. Клетки поджелудочной железы при этом находятся в условиях, стимулирующих их активный рост и деление. В результате увеличивается вероятность возникновения дефектов в генетическом аппарате клеток, что в конечном итоге приводит к их малигнизации [9, 10].

Таким образом, полученные результаты позволяют считать, что для улучшения диагностики заболевания на ранней стадии следует формировать группу больных с повышенным риском развития рака поджелудочной железы. В эту группу включают пациентов с внезапным появлением сахарного диабета, особенно в возрасте старше 51 года (средний возраст группы составил 57,4 года), не имеющих семейного анамнеза данного заболевания (только у 7 (3,8 %) имелись родственники с диабетом), но с отягощенным онкологическим семейным анамнезом (102 больных, 55,7 %). За пациентами данной группы необходимо тщательное наблюдение, особенно в течение первых 24 мес от начала заболевания (28 больных 57,2 %). Дополнительно, при обследовании, помимо УЗИ, этим больным требуется проведение эндоУЗИ, спиральной КТ, МРТ в динамике. Переход на заместительную инсулинотерапию, появление болей в области живота или поясницы, снижение массы тела являются дополнительными симптомами, которые позволят установить диагноз рак поджелудочной железы на ранних стадиях, что увеличит резектабельность опухоли и приведет к улучшению результатов лечения.

Выводы

1. Впервые выявленный сахарный диабет может быть первым и ранним симптомом опухоли поджелудочной железы.

2. Следует формировать группу риска среди пациентов с впервые выявленным СД, при этом необходимы активное наблюдение за больными и инструментальное обследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанов Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. М.: Медицина, 2002. С. 345–457.
2. Калинин А.П., Майстренко Н.А., Ветшев П.С. Хирургическая эндокринология. СПб., 2004. С. 641–715.
3. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб.: ИПК «Бионт», 2006. С. 153–155.
4. Никитин Ю.П., Опенко Т.Г., Симонова Г.И. Метаболический синдром и его компоненты как возможные модифицируемые факторы риска рака (литературный обзор) // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 2 (50). С. 68–72.
5. Путов Н.В., Артемьева Н.Н., Коханенко Н.Ю. Опухоли поджелудочной железы. СПб., 2005. С. 5–127.
6. Сулаев М.А., Селиванова М.В., Новиков П.В. и др. Опухоли поджелудочной железы: диагностика, лечение, прогноз // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 2 (18). С. 51–55.
7. Basso D., Valerio A., Mazza S. et al. Putative pancreatic cancer-associated diabetogenic factor: 2030 MW-peptide // *Pancreas*. 2002. Vol. 24. P. 8–14.
8. Chari S.T., Leibson C.L., Rabe K. G. et al. Pancreatic cancer associated with diabetes mellitus, prevalence and temporal association with diagnosis of cancer // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134. P. 95–101.
9. Everhart J., Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis // *JAMA*. 1995. Vol. 273. P. 1605–1609.
10. Fisher W.E., Muscarella P., Boros L.G., Schirmer W.J. Variable effect of streptozotocin-diabetes on the growth of hamster pancreatic cancer in the Syrian hamster and nude mouse // *Surgery*. 1998. Vol. 123. P. 315–320.
11. Hong S.G., Jung S.J., Joo M.K. et al. Association between pancreatic cancer and diabetes mellitus // *Korean J. Gastroenterology*. 2009. Vol. 54. P. 167–173.
12. Huxley R., Ansary-Moghaddam A., Berrington de Gonzalez A. et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer a meta- analysis of 36 studies // *British Journal of Cancer*. 2005. Vol. 92. P. 2076–2083.
13. Isaksson B., Friess H. Impaired insulin action on phosphatidylinositol-3-kinase and glucosae transport in skeletal muscles pancreatic cancer patients // *Pancreas*. 2003. Vol. 26. P. 173–177.
14. Noy A., Beilezikian J.P. Clinical review 63: Diabetes and pancreatic cancer: clues to the early diagnosis of pancreatic malignancy // *The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*. 1994. Vol. 79. P. 1223–1231.
15. Pannala R., Leibson C.L., Chari S. T. et al. Temporal association of changes in fast blood glucosae and body mass index with diagnosis of pancreatic cancer // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 104. P. 2318–2325.
16. Permert J., Ihse I. Pancreatic cancer is associated with impaired glucosae metabolism // *Eur. J. Surgery*. 1993. Vol. 159. P. 101–107.
17. Renehan A., Smith U., Kirkman M.S. et al. Linking diabetes and cancer: a consensus on complexity // *The Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 2201–2202.
18. Schwarts S., Zeidler A. A prospective study of glucosae tolerance, insulin, C-peptide and glucagone responses in patients with pancreatic adenocarcinoma // *Am. J. Diagnosis and Disease*. 1978. Vol. 23. P. 1107–1114.
19. Silverman D.T., Schiffman M., Everhart J. et al. Diabetes mellitus other medical conditions and familial history of cancer as risk factors of pancreatic cancer // *Br. J. Cancer*. 1999. Vol. 80. P. 1830–1837.
20. Wang F., Herrington M., Jørgen L., Permert J. The relationship between diabetes and pancreatic cancer // *Molecular Cancer*. 2003. Vol. 36. P. 2–4.
21. Yamaguchi K. How to define patients at high risk for pancreatic cancer // *Pancreatology*. 2011. Vol. 2. P. 3–6.