

DIABETUL ZAHARAT LA PACIENȚII ONCOLOGICI: PARTICULARITĂȚI DE CONDUITĂ ȘI TRATAMENT (revista literaturii)

Diana Tcaciuc, medic oncolog, Larisa Sofroni, dr. hab. în medicină, conf. cercet.,
IMSP Institutul Oncologic

La începutul mileniului III Institutul Internațional de Diabetologie (IDI) prognoza o creștere vertiginoasă a numărului persoanelor ce vor suferi de diabet zaharat de la 190 mln. până la 324 mln. către anul 2025. Această creștere se va caracteriza prin următoarele particularități:

- Se va păstra prevalența netă a diabetului zaharat de tip II (de 9-10 ori) față de diabetul zaharat de tip I.
- Tendința de „întinerire” a diabetului zaharat de tip II.
- Această epidemie a diabetului zaharat va fi stimulată atât de creșterea „presului glucidic” (ce reprezintă produsul dintre indicele glicemic al alimentelor și cantitatea glucidelor ce se conțin în ele), cât și de sporirea numărului populației supraponderale.

Având în vedere datele cunoscute despre condițiile și factorii ce contribuie la dezvoltarea neformațiilor organelor hormonodependente, această informație impune necesitatea analizei relațiilor cauză/efect între morbiditatea prin diabet zaharat și cancer și, nu în ultimul rând, efectele ce apar în urma corelației dintre aceste procese.

Diabetul zaharat ca factor de risc al cancerului (insulinorezistența, genetica, tipul diabetului, genotoxicitatea etc.)

Multiplele studii randomizate au constatat că persoanele ce suferă de diabet zaharat în mare măsură sunt predispușe către dezvoltarea unui șir de tumori maligne cum ar fi cancerul hepatic, pancreatic, colorectal, CGM și al corpului uterin [1]. Studiile prospective în vederea riscului apariției tumorilor maligne la pacienții cu diabet zaharat denotă că indicele relativității nu a fost mai mic de 1.4 - 2.0, ceea ce confirmă o dublare a morbidității prin cancer. În cazul altor localizări ale cancerului (ovare, ren, pulmon), concluziile variază de la cauză moderat pozitivă cu diabetul zaharat preexistent până la absența anumitor legități.

Pentru a relata importanța problemei este necesar de a atrage atenția asupra tipului de diabet zaharat. E stabilit deja că diabetul zaharat de tip I se întâlnește mult mai rar și se caracterizează printr-o insuficiență insulinică absolută. Pe fondul acestui tip de diabet zaharat frecvența maladiilor oncologice crește, prevalând cancerul corpului uterin și cancerul gastric [2]. În cazurile „tipice”, adică în diabetul zaharat de tip II un rol important îl are asocierea acestuia cu obezitatea, unde raportul hiperinsulinemie/insulinorezistență este dereglat de schimbarea producerii peptidului C și a proinsulinei [2]. În cazul cancerului de prostată s-a stabilit o dependență inversă: riscul dezvoltării cancerului de prostată e cu atât mai mic cu cât e mai mare „vechimea” diabetului zaharat preexistent [14].

Dereglaarea toleranței față de glucoză este mai frecvent depistată la pacienții oncologici decât în alte patologii și este un factor de risc major în oncologie [2]. Una din formele dereglării toleranței față de glucoză este și diabetul zaharat gestațional, ce condiționează nașterea feților macrosomi și se califică drept un factor de risc în oncologie [3]. O formulă simplificată a legăturii calitative între riscul apariției cancerului și varianta dereglării metabolismului glucidic s-ar putea prezenta în felul următor: „Dereglaarea toleranței față de glucoză > diabet zaharat tip II > diabet zaharat gestațional > diabet zaharat de tip I”. E necesar de menționat că raportul dintre numărul cazurilor de diabet zaharat preexistent și diabet zaharat primar depistat la pacientele cu cancer este de aproximativ 4-5:1, ceea ce demonstrează nu doar factorul de stres legat de depistarea procesului oncologic, ci denotă și un hipodiagnostic considerabil al diabetului zaharat tip II [3]. În ultimul timp se pune accent pe importanța tratamentului diabetului zaharat tip II preexistent: se creează impresia că insulinoterapia prelungită a diabetului zaharat presupune un risc major în dezvoltarea CGM față de utilizarea antidiabeticelor biguanide (Metforminul) [4].

Fără a exagera importanța factorului genetic, mai ales în cazul diabetului zaharat tip II, se menționează totuși necesitatea cercetării relațiilor dintre riscul apariției CGM și variația genelor asociate cu producerea insulinei, a sensibilității față de insulină și convertirea de la dereglarea toleranței față de glucoză către diabet zaharat clinic manifest. Glucoza, care posedă funcție dublă – endocrină (reglarea secreției insulinice) și efect progenotoxic (generarea radicalilor liberi) – se asociază cu afectarea aparatului mitocondrial și astfel manifestă fenomenul de glucozotoxicitate, care se prezintă ca un component important în lanțul dereglărilor metabolismului glucidic și ca un modificador al stării „țesutului-țintă”, expuse acțiunii cancerigene.

Diabetul zaharat și particularitățile evoluției clinice a proceselor oncologice (recidivarea, supraviețuirea)

La mijlocul anilor '80 ai secolului trecut mulți cercetători au presupus că asocierea diabetului zaharat tip II cu CGM sau endometrial ar putea avea un rol în evoluția clinică a procesului oncologic, care s-ar caracteriza printr-o perioadă prelungită fără recidive, prognostic mai favorabil "quo ad vitam" [6]. În ultimul timp o asemenea poziție pare a fi discutabilă.

Conform unor cercetători, la pacientele cu CGM și diabet zaharat cu funcția menstruală păstrată mai frecvent se depistează tumori maligne, ce nu conțin receptori progesteronici (tumori cu fenotipul PR – și ER+) [7]. Conform altor autori, hiperinsulinemia (ca un marker al insulinorezistenței) mărește riscul progresării proceselor tumorale și al deceselor în primii 5 ani cu 10% [8]. Diabetul zaharat preexistent condiționează mărirea frecvenței complicațiilor postoperatorii și se soldează cu o micșorare a supraviețuirii de 5 ani. Cu toate că "rolul pozitiv" al diabetului zaharat în apariția CGM și a corpului uterin ar părea explicabil (se presupune că asemenea tumori ar răspunde mai eficace la tratamentul hormonal), se constată că există mai mulți factori controversați pentru un asemenea concept. În afară de aspectul hormonal-metabolic (inclusiv cel steroidian), se poate atribui și scăderea reactivității imune, reducerea rezistenței antitumorale, alterarea manifestă a ADN-ului (atât nuclear, cât și mitocondrial), dereglarea proceselor de angiogeneză și metastazare. E necesar de luat în considerație și inducerea comorbidității asociate cu dereglările metabolismului glucidic: a patologiei cardiovasculare și renale.

Aspecte ale tratamentului bolnavilor oncologici și cu diabet zaharat

Actualmente există opinii controversate referitoare la necesitatea modificării tratamentului chimioterapic la pacienții oncologici care suferă de diabet zaharat. În cazul diabetului zaharat compensat, practic unanim se acceptă conceptul inutilității modificării tratamentului chimioterapic. Se consideră că o eficacitate optimă în tratament se poate obține în cazul administrării unei doze >85% de preparate chimioterapice programate. De pe poziția respectivă, prezența diabetului zaharat la pacienții oncologici condiționează restricții vădite chiar în lipsa decompensării acestuia, datorită complicațiilor specifice (cardio-, nefro- și neuropatie) [9]. Unele preparate chimioterapice se metabolizează și se excretă prin sistemul renal și pot agrava nefropatia diabetică (derivații platinei), altele prezintă efecte cardiotoxice (antracilinele) sau pot condiționa neuropatii (derivații platinei, taxanii, vincaalcaloizii). Toate efectele menționate ar necesita micșorarea dozelor preparatelor chimioterapice, prin urmare, s-ar reduce rezultatele și supraviețuirea la distanță. Pe de altă parte, dacă dozele preparatelor chimioterapice nu se vor corecta, pot apărea complicațiile diabetice, cu aceleași efecte asupra supraviețuirii la distanță [9]. Unele complicații specifice tratamentului chimioterapic (leuco- sau trombocitopenia, diareea etc.) la pacienții cu diabet zaharat pot decurge într-o formă mai gravă, iar administrarea preparatelor chimioterapice poate servi ca un imbold pentru hiperglicemie. Terapia concomitentă cu preparate corticosteroide poate conduce la dezvoltarea diabetului steroid, impunând administrarea primară a insulinei sau intensificarea insulinoterapiei preexistente [9].

În cazurile respective se va lua în considerație tipul steroidului, modul de administrare, durata tratamentului și doza sumară a preparatului. Importanța tratamentului cu corticosteroizi crește considerabil, deoarece tot mai frecvent chimioterapia se efectuează cu combinarea dexametazonului în doze mari, ceea ce are un impact asupra metabolismului glucidic.

Tratamentul hormonal al bolnavilor oncologici cu diabet zaharat

Problemele ce țin de asocierea tratamentului hormonal administrat pacienților oncologici cu diabet zaharat și acțiunea acestuia asupra evoluției procesului malign nu sunt elucidate definitiv. Din datele existente reiese că metabolismul Tamoxifenului (preparat antiestrogenic) administrat pacientelor cu CGM și diabet zaharat nu se modifică considerabil, iar riscul progresării maladiei la aceste paciente e mai mare decât la cele care nu suferă de diabet zaharat [10]. La pacientele cu CGM ce suferă de diabet zaharat acțiunea Tamoxifenului asupra proceselor hiperplastice depistate în endometriu se majorează semnificativ [11]. Ar fi important de studiat și manifestarea inhibitorilor aromatazei, deoarece empiric se cunoaște că administrarea prelungită a acestor preparate la pacientele în menopauză conduce la micșorarea riscului de dezvoltare a diabetului zaharat de tip II.

Terapia target și radioterapia în diabetul zaharat

Tratamentul radioterapeutic efectuat în scopuri curative este unul din modificatorii potențiali ai metabolismului glucidic și impune o vigilență sporită în cazul bolnavilor de diabet zaharat. Diabetul zaharat de tip II, paralel cu hiperlipidemia și tabagismul, este un factor de risc pentru dezvoltarea cardiopatiei ischemice la pacientele cu CGM, supuse tratamentului cu Trastuzumab. Anticorpul la receptorul VEGF (Bevacizumab) la o parte din paciente contribuie la dezvoltarea hipertensiunii arteriale și a proteinuriei, prin urmare, conduce la acutizarea patologiei renale, caracteristică pentru diabetul zaharat [12].

Tactica strategică de normalizare a glicemiei constituie principiul de bază în tratamentul pacienților oncologici care suferă de diabet zaharat la toate etapele asistenței medicale specializate.

Este cert faptul că la persoanele care au supraviețuit un proces oncologic (așa-numitul “cancer survivors”), frecvența cazurilor de diabet zaharat este mai înaltă decât în restul populației [9]. Acest fapt demonstrează necesitatea utilizării preparatelor cu acțiune metabolică (biguanidelor, statinelor, glitazonilor, fibratilor, preparatelor hipotensive etc.) [13]. În general, atât profilaxia, cât și tratamentul diabetului zaharat la pacienții cu neoplazii prezintă o rezervă de bază și se impune ca o directivă principală în profilaxia patologiei oncologice.

Bibliografie selectivă

1. 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.
2. 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.
3. Dawson S.I., *Long-term risk of malignant neoplasm associated with gestational glucose intolerance.* // Cancer., 2004, vol. 100., p. 149-155.
4. 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.
5. 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.
6. Куницына М.А., *Некоторые особенности течения рака молочной железы у больных сахарным диабетом.* // Вопр. онкол. 1987, Т.33(9), с.78-81.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Семиглазов В.Ф., Максимов С.Я., Булгадова 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.
12. Voige V., Malka D., Ducreux M., *Therapeutic strategies using VEGF inhibitors in colorectal cancer* // Bull. Cancer., 2005; vol. 92 (Suppl.), p.29-36.
13. Берштейн Л.М., *Гиполипидемические и антидиабетические препараты как средство предупреждения и терапии злокачественных опухолей* // Тр. 8 Росс. онкол. конгр., М., 2004, с.106-108.
14. 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.

Summary

Diabetes Mellitus might considered a major risk factor in development of oncological diseases. The strategy is oriented in stabilisation of tight glycemetic control, this being the basic principle in the treatment of patients with Brest cancer associated with diabetes mellitus, and it is imposed as the main directive in the prophylaxis and treatment of oncological diseases.

РОЛЬ ЭКОНОМНЫХ ОПЕРАЦИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Петр Пихут, др. хаб. мед. наук, Анатолий Кучиеру, др. мед. наук, Елена Кудина, др. мед. наук,
Александр Котруцэ, научный сотр., Институт Онкологии

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей формой злокачественного новообразования во всем мире, в том числе и в Молдове. Заболеваемость в 2007 году составила 40,2%. Несмотря на то, что по теории Фишера РМЖ является заболеванием всего организма, основным специальным методом лечения на сегодня остается хирургический метод. Классической операцией является радикальная мастэктомия по Холстеду, которая применяется по нашим данным в 1% случаев. Последние 30 лет распространена радикальная мастэктомия по Мадден, которая позволяет несколько улучшить функциональные и профессиональные возможности руки, но нисколько не устраняет психоэмоциональные и эстетические особенности радикальной мастэктомии.