

Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz¹, Piotr Wysocki^{2, 3}, Bogna Wierusz-Wysocka¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Oddział Chemioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii

³Katedra Biotechnologii Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Praktyczne wskazówki dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń metabolizmu glukozy u osób z chorobą nowotworową

Practical tips on the diagnosis and treatment of abnormalities of glucose metabolism in cancer patients

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Diabetologii
Szpital im. Fr. Raszei
ul. Mickiewicza 2
60-834 Poznań
Tel./faks: +48 (61) 847 45 79
e-mail: zozula@box43.pl

STRESZCZENIE

Wzrost liczby chorych na cukrzycę, zwiększona zapadalność i lepsza rozpoznawalność schorzeń nowotworowych oraz wzajemne powiązania etiopatogenetyczne cukrzycy i chorób nowotworowych stwarzają potrzebę wypracowania zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie zaburzeń metabolizmu glukozy w tej grupie pacjentów. Na podstawie badań eksperymentalnych i klinicznych oraz doświadczeń własnych przygotowano proste wskazówki mogące ułatwić lekarzom onkologom postępowanie u pacjentów z chorobą nowotworową ze współistniejącymi zaburzeniami metabolizmu glukozy.

Słowa kluczowe: nowotwór, cukrzyca, doustne leki przeciwhiperglykemiczne, insulina

ABSTRACT

The increasing number of patients suffering from diabetes mellitus, the increasing prevalence and improving detectability of cancer and the mutual aetiological and pathogenetic interrelations between diabetes mellitus and cancer necessitate the development of management guidelines for the diagnosis and treatment of abnormalities of glucose metabolism in this group of patients. Based on experimental and clinical studies and our own experience we have drawn up simple guidelines for oncologists aimed to facilitate the management of cancer patients with co-existent abnormalities of glucose metabolism.

Key words: cancer, diabetes mellitus, oral hypoglycaemic drugs, insulin

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 6: 343–354

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2010, tom 6, nr 6, 343–354
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Rozpoznawanie, doustne leczenie przeciwhiperglykemiczne i monitorowanie zaburzeń metabolizmu glukozy

Choroba nowotworowa a cukrzyca
— związek etiopatogenetyczny

W ostatnich latach obserwuje się stały wzrost zachorowań, zarówno na nowotwory, jak i na cukrzycę, zwłaszcza

cza typu 2. Wśród chorych na cukrzycę zapadalność na nowotwory jest istotnie większa niż w ogólnej populacji. Dotyczy to przede wszystkim raków trzustki, jelita grubego, gruczołu piersiowego, żołądka, nerki, endometrium, jajnika, prostaty oraz pierwotnego raka wątroby czy chłoniaków niezłośliwych [1]. W badaniu prospektywnym *Nurses Health Study* obejmującym prawie 120 tys. pielęgniarek ujawniono wyraźny wzrost ryzyka rozwoju raka piersi u kobiet chorych na cukrzycę typu 2, zwłaszcza w okresie pomenopauzalnym [2]. Ahn i wsp. wykazali

z kolei istnienie ścisłego związku pomiędzy rozwojem raka piersi a przyrostem masy ciała w okresie między pokwitaniem a przekwitaniem [3]. Ostatnia metaanaliza obejmująca ponad 95 tys. kobiet wykazała, że cukrzyca typu 2 zwiększa 2-krotnie, a cukrzyca typu 1 aż 3-krotnie ryzyko wystąpienia nowotworu dróg rodnych [4]. Badania epidemiologiczne ujawniły również 2–3-krotny wzrost ryzyka rozwoju pierwotnego raka wątroby u chorych na cukrzycę i to niezależnie od obecności lub braku infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) [5]. Na podstawie metaanalizy 15 badań Larsson i wsp. potwierdzili istnienie ścisłego związku raka jelita grubego z cukrzycą, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [6]. Wykazano także obecność istotnej zależności pomiędzy występowaniem podwyższonych wartości glikemii na czczo a ryzykiem rozwoju nowotworu trzustki. Przeprowadzona w 2007 roku przez Stevens i wsp. metaanaliza ujawniła, że również u chorych na cukrzycę typu 1 rośnie ryzyko rozwoju raka trzustki [7]. Cukrzyca wykazuje związek nie tylko z rozwojem procesu nowotworowego, ale także zdecydowanie nasila progresję. Podkreśla się, że u pacjentów z cukrzycą i chorobą nowotworową śmiertelność jest istotnie większa, niż u osób bez zaburzeń metabolizmu glukozy. Sugeruje się, że gorsze rokowanie u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez tego schorzenia może być spowodowane mniej agresywnym leczeniem przeciwnowotworowym, a także gorszą kontrolą metaboliczną w tej grupie osób [8].

Na podstawie 16-letniej obserwacji obejmującej prawie 0,5 mln amerykańskich kobiet Calle i wsp. wykazali, że u kobiet otyłych ryzyko zgonu z powodu raka piersi było 2-krotnie wyższe niż u kobiet z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*). Ponadto w populacji otyłych kobiet zwiększona śmiertelność dotyczy wszystkich nowotworów, niezależnie od występowania cukrzycy [9].

Częste współistnienie chorób nowotworowych i zaburzeń metabolizmu glukozy tłumaczy się starzeniem społeczeństwa oraz prowadzeniem niehigienicznego stylu życia (mała aktywność fizyczna i nadmierne w stosunku do potrzeb organizmu spożywanie wysokoenergetycznych produktów). Wśród czynników etiopatogenetycznych tzw. chorób cywilizacyjnych wymienia się także zwiększony stopień narażenia na niekorzystne działanie czynników środowiskowych. W ostatnich latach podkreśla się znaczenie zjawisk epigenetycznych w etiopatogenezie chorób cywilizacyjnych, do których zalicza się zarówno cukrzycę, jak i nowotwory. Modyfikacja genomu, będąca następstwem metylacji DNA oraz deacetylacji histonów, ściśle wiąże się z czynnikami środowiskowymi warunkującymi małą masę urodzeniową, rozwój insulinooporności oraz zaburzeń z niej wynikających [10]. Związek między cukrzycą a zwiększonym ryzykiem występowania nowotworów może tłumaczyć wiele biologicznych mechanizmów. Najczęściej jednak podkreśla się rolę hiperinsulinemii stanowiącej ogniwo łączące niezdrowy styl życia, otyłość,

zapalenie, hiperglikemię, przyspieszoną aterosclerozę, nasiloną angiogenezę wraz z nasiloną proliferacją komórek i hamowaniem ich apoptozy. Współczesny tryb życia charakteryzuje się niewspółmiernie dużym dostarczaniem energii w żywieniu w stosunku do jej wydatkowania. Dysproporcja ta jest spowodowana dodatkowo ograniczoną do minimum aktywnością fizyczną. Ponadto zasadniczym źródłem energii we współczesnym świecie są produkty bogatowęglowodanowe. Dieta z dużą zawartością węglowodanów, zwłaszcza o wysokim indeksie glikemicznym (IG > 50, np. produkty spożywcze przygotowane z mąki pszennej, ziemniaki, biały ryż, buraki, banany, ciastki, cukier, piwo), nasila sekrecję insuliny, hormonu o silnym działaniu anabolicznym. Sprzyja to stopniowemu zwiększaniu masy ciała, z brzuszną lokalizacją odkładanego tłuszczu i prowadzi do przerostu adipocytów z zaburzoną ich funkcją. Hiperinsulinemia pośrednio, poprzez indukowanie rozwoju brzusznej tkanki tłuszczowej, wiąże się także z zaburzeniami syntezy hormonów płciowych, zwłaszcza po wygaśnięciu czynności jajników i/lub jąder. W tych warunkach zwiększa się bowiem produkcja przez adipocyty estrogenów nasilających proliferację różnych typów komórek [11, 12].

Ostatnio coraz częściej podkreśla się udział w nasileniu karcynogenezy cytokin prozapalnych uwalnianych z brzusznej tkanki tłuszczowej: czynnika martwicy guza (TNF α , *tumor necrosis factor α*), interleukiny 6 (IL-6), leptyny, rezystyny oraz przeciwzapalnej adiponektyny. Ich produkcja ściśle wiąże się z hiperinsulinemią. Jednocześnie rozwijający się pod ich wpływem przewlekły proces zapalny hamuje postreceptorowy szlak sygnałowy insuliny, a tym samym hamuje aktywację transportera glukozy GLUT-4 (*glucose transporter 4*), prowadząc do insulinooporności tkanek obwodowych i zwiększenia stężenia glukozy we krwi [12].

W warunkach fizjologicznych insulina poprzez receptor (IR, *insulin receptor*), a następnie aktywację kinazy tyrozynowej i fosforylację szlaku kinazy PI3K uruchamia wewnątrzkomórkowe odpowiedzi metaboliczne zależne od kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Przy jej zwiększonym stężeniu we krwi zostają uruchamiane także inne, mitogenne szlaki sygnałowe (takie jak m.in. szlak Ras-Raf-MAPK). W warunkach hiperinsulinemii insulina może się wiązać również z receptorami dla insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF-1 i IGF-2, *insulin-like growth factor 1 and 2*), których budowa w około 80% jest homologiczna z receptorem dla insuliny [13]. Posiadają one jednak, w odróżnieniu do receptora insulinowego (odpowiedź metaboliczna), przede wszystkim mitogenną i transformacyjną aktywność. Receptor dla insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R) stymuluje wzrost i różnicowanie komórek przez aktywację szlaku Ras-MAPK, wpływającego na regulację ekspresji genów [12].

W warunkach hiperinsulinemii zmniejsza się także stężenie białek wiążących IGF-1 (IGFBP, *insulin-like*

growth factor binding protein). W efekcie zwiększa się biodostępność aktywnej biologicznie formy IGF-1. Zmiany na osi insulina-IGF-1 promują przetrwanie i rozwój wczesnych, subklinicznych zmian nowotworowych. Zmienne nowotworowo komórki nie wydzielają insuliny, posiadają natomiast zdolność do produkcji IGF-1 i IGF-2. W mikrośrodowisku komórek nowotworowych i w płynie zewnątrzkomórkowym obecne są białka wiążące IGF i ich proteazy. Układ ten pozwala na regulację biodostępności insulinopodobnych czynników wzrostu. Specyficzne dla IGF receptory obecne są w komórkach narządów objętych procesem nowotworowym, zwłaszcza u osób z zaburzeniami metabolizmu glukozy. W czasie transformacji nowotworowej komórki stają się samowystarczalne w zakresie dostępności czynników wzrostu, niewrażliwe na czynniki hamujące wzrost, odporne na apoptozę, zdolne do angiogenezy, nieograniczonych podziałów, przekraczania barier międzykomórkowych i międzytętnkowych [14].

Zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów u chorych na cukrzycę może się również wiązać z rodzajem stosowanej terapii. Dowiedziono, że ryzyko rozwoju raka jelita grubego, a także raka piersi u kobiet jest szczególnie wysokie u osób z cukrzycą typu 2 leczonych insulną [15]. Sugeruje się, że nie sama insulinoterapia, lecz raczej duże dawki insuliny egzogennej mogą przyspieszać rozwój zmian nowotworowych. Nie można również wykluczyć, że zależność ta jest następstwem dłuższego niż przy stosowaniu doustnych leków hipoglikemizujących czasu trwania cukrzycy. Ostatnie badania wskazują na przeciwnowotworowe własności metforminy. Lek ten, poprzez zwiększanie insulinowrażliwości tkanek obwodowych, pośrednio wpływa zarówno na obniżenie stężenia insuliny endogennej we krwi, jak i na zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na insulinę egzogenną [16].

Hiperinsulinemia, niezależnie od pochodzenia (endo-, egzogenna), sprzyja podziałom komórkowym. Analogi insuliny, charakteryzujące się nieco innymi od insuliny zdolnościami wiązania z receptorami, mogą przyspieszać wzrost i podziały komórkowe oraz zmniejszać podatność komórek na apoptozę. Dane uzyskane z dotychczasowych badań nad prawidłowymi i nowotworowymi liniami komórkowymi *in vitro* oraz wyniki uzyskane z badań przeprowadzonych na zwierzętach nie pozwalają wysunąć jednoznacznych wniosków na temat wpływu analogów insuliny na rozwój nowotworów u ludzi. Pojedyncze dotąd badania sugerują zwiększone ryzyko nowotworzenia u ludzi stosujących długotrwale terapię z użyciem długodziałającego analogu insuliny (glargina), jednakże większość dostępnych danych pochodzących z piśmiennictwa nie potwierdza tego związku [17–19]. Należy zauważyć, że okres obserwacji pacjentów leczonych analogami insuliny jest stosunkowo krótki. Potrzebne są więc dalsze badania w celu dokładniejszej oceny, a negatywne lub pozytywne opinie na ich temat powinny być niezwykle ostrożne. Należy ponadto pamiętać, że karcynogeneza

jest procesem przebiegającym bezobjawowo przez wiele lat. Możliwe jest także, że wyniki badań wskazujące na zwiększone ryzyko nowotworzenia przy leczeniu insulną mogą świadczyć bardziej o przyspieszeniu rozwoju już istniejących ognisk nowotworowych niż o nowej transformacji nowotworowej. Hipotezę tę mogą potwierdzać badania autopsyjne wykonane u osób w podeszłym wieku, stwierdzające istnienie w tej grupie wiekowej wczesnych ognisk nowotworowych w odsetku 50–80% [20].

Również podwyższone stężenia glukozy we krwi biorą bezpośredni udział w zjawisku transformacji nowotworowej, przede wszystkim przez indukowanie nasilonej angiogenezy. Dlatego też, aby poprawić rokowanie chorych na cukrzycę i nowotwór, konieczne jest wczesne rozpoznanie, monitorowanie i prawidłowe leczenie zaburzeń metabolizmu glukozy.

Rozpoznawanie zaburzeń metabolizmu glukozy u pacjentów z chorobą nowotworową

Osoby z rozpoznaną chorobą nowotworową ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń metabolizmu glukozy, czyli nadwagą lub otyłością brzuszna, nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią, wywiadem rodzinnym obciążonym cukrzycą, chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym, powinny być poddane dokładnej diagnostyce zaburzeń metabolizmu glukozy. Według zaleceń klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2010 roku rozpoznanie cukrzycy ustala się na podstawie dwóch niezależnych oznaczeń stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo wyższych od 125 mg/dl (6,8 mmol/l). Przy występowaniu klasycznych objawów klinicznych cukrzycy można postawić diagnozę na podstawie jednego oznaczenia stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej, jeżeli jej wartość jest równa lub przekracza 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Przeprowadzenie testu doustnego obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) zaleca się wtedy, gdy glikemia na czczo wynosi 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l).

Choroba nowotworowa predysponuje do zaburzeń metabolizmu glukozy, a ich wczesne wykrycie i optymalne leczenie poprawia rokowanie u osób nią dotkniętych. Doświadczenie kliniczne autorów opracowania pozwala na zaproponowanie schematu postępowania diagnostycznego: w momencie rozpoznania choroby nowotworowej zaleca się oznaczenie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo, wykonanie OGTT z użyciem 75 g glukozy lub oznaczenie odsetka glikowanej hemoglobiny (HbA_{1c}). Badanie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej powinno się wykonać u każdego pacjenta z podejrzeniem lub z rozpoznaniem choroby nowotworowej. Przeprowadzenie OGTT i oznaczenie HbA_{1c} może mieć ograniczoną wartość diagnostyczną w wybranych sytuacjach klinicznych.

Wykonanie OGTT u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, z ciężką dysfunkcją wątroby nie

Tabela 1. Kryteria rozpoznania cukrzycy**Table 1. Criteria for diagnosis of diabetes**

1.	Objawy cukrzycy + przygodne stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
lub	
2.	Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)*
lub	
3.	Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej w 2. godzinie testu doustnego obciążenia glukozą (75 g glukozy) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
lub	
4.	HbA _{1c} $\geq 6,5\%$ w teście standaryzowanym do badania Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)**

*Kryterium 2 — u pacjentów, u których nie występują objawy, wymaga potwierdzenia w dwóch wynikach; **Kryterium 4 — zaproponowane przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, w wybranych sytuacjach klinicznych u pacjentów z chorobą nowotworową może być przydatne diagnostycznie

zawsze jest możliwe ze względu na często obserwowaną u nich nietolerancję stężonego roztworu glukozy. W tej sytuacji alternatywnym rozwiązaniem może być oznaczenie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo i w 2. godzinie po posiłku. Wartość diagnostyczna HbA_{1c} z kolei jest zaniżona u chorych z niedokrwistością, znaczną hiperbilirubinemią oraz z hipertriglicydemią (tab. 1).

Dwukrotne stwierdzenie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo powyżej 100 mg/dl (5,6 mmol/l) i/lub w 2. godzinie po obciążeniu glukozą 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l) stanowi podstawę rozpoznania stanu przedcukrzycowego [21].

Nowo rozpoznana cukrzyca a rak trzustki

Rak trzustki należy do nowotworów o najwyższym wskaźniku 5-letniej umieralności. Dane epidemiologiczne wskazują, że mniej niż 5% osób z rozpoznaniem rakiem trzustki przeżywa 5 lat [22, 23]. Tak złe rokowanie wynika przede wszystkim z trudności diagnostycznych powodujących zbyt późne rozpoznawanie tego typu nowotworu. Do czynników ryzyka raka trzustki należą: wiek powyżej 50 lat, palenie tytoniu, przewlekłe zapalenie trzustki oraz uwarunkowanie genetyczne (m.in. obecność mutacji genu *BRCA2*) [24]. Metaanaliza 36 badań przeprowadzonych w latach 1966–2005, oceniających ryzyko raka trzustki w populacji chorych na cukrzycę, wykazała prawie 2-krotnie większe ryzyko jego występowania w tej właśnie grupie. Jednak ryzyko było znacznie mniejsze w przypadku cukrzycy trwającej 5 i więcej lat [23]. Oznacza to, że cukrzyca prawdopodobnie nie jest czynnikiem ryzyka raka trzustki, lecz może być wczesnym markerem tego nowotworu.

Przy rozpoznaniu raka trzustki jednocześnie stwierdzenie obecności cukrzycy notuje się u 45–65% chorych, a w pierwszych 2 latach choroby nowotworowej u 74–88%. Rak trzustki prawdopodobnie indukuje cukrzycę poprzez uwalnianie przez komórki rakowe rozpuszczalnych czynników diabetogennych. Potwierdzeniem tej hipotezy są dane kliniczne wskazujące, że operacyjne usunięcie guza w 57% przypadków powoduje wyleczenie cukrzycy [24]. Przedstawione fakty uzasadniają konieczność aktywnej diagnostyki w kierunku raka trzustki u osób w 50. rz. lub powyżej tego wieku z nowo wykrytą cukrzycą. Zaleca się, aby w przypadku stwierdzenia podczas rutynowego postępowania diagnostycznego cukrzycy u osób szczupłych po 40. rz. oznaczyć biomarkery raka trzustki (CA 19-9) i oszacować ryzyko jego wystąpienia w modelu klinicznym. Przy podwyższonym ryzyku zaleca się przeprowadzenie diagnostyki obrazowej (ultrasonografia lub tomografia komputerowa) [25].

Leczenie zaburzeń metabolizmu glukozy u osób z chorobą nowotworową

Dieta

Niezwykle istotnym elementem profilaktyki i leczenia chorób nowotworowych jest tzw. „zdrowy styl życia”. Dieta osób z chorobą nowotworową powinna się opierać na zasadach zdrowego żywienia. U osób z nadwagą lub otyłością wskazana jest redukcja masy ciała, którą można osiągnąć przez stosowanie odpowiedniej diety i zwiększenie aktywności fizycznej. Właściwy dobór składników pokarmowych jest niezwykle ważny, ponieważ glukoza stanowi podstawowy substrat energetyczny zarówno w komórkach zdrowych, jak i nowotworowych. Na powierzchni komórek wielu linii stwierdzono wzmożoną ekspresję transportera glukozy (GLUT-1, *glucose transporter 1*). Spośród wszystkich białek transportujących glukozę GLUT-1 posiada największą zdolność wiązania glukozy, co sprzyja szybkiemu jej wychytowi. Ponadto wykazano, że w komórkach raka metabolizm glukozy jest wielokrotnie wyższy i przebiega w nieco odmienny sposób niż w komórkach zdrowych [13]. Wobec powyższych faktów uzasadnione jest zalecenie w diecie osoby z chorobą nowotworową ograniczenia spożycia węglowodanów szczególnie szybko wchłaniających się z przewodu pokarmowego (IG > 50). Wydaje się, że z perspektywy profilaktyki i leczenia chorób nowotworowych optymalnym sposobem żywienia jest dieta rekomendowana przez *Joslin Diabetes Center Harvard Medical School*: 40% węglowodanów, 30% białka i 30% tłuszczu [26]. Spośród węglowodanów preferuje się cukry złożone o niskim indeksie glikemicznym (np. surowe warzywa, pieczywo żytnie, nierafinowane ziarna zbóż). Cukry proste nie powinny

stanowią więcej niż 10% spożywanych węglowodanów. W diecie należy ponadto ograniczyć spożycie tzw. „złych” tłuszczów, czyli tłuszczów nasyconych pochodzenia zwierzęcego (np. tłuste mięso, drób ze skórą, masło, smalec), a także kupowanych wyrobów cukierniczych (tłuszcze *trans*). Zaleca się natomiast spożywanie tłuszczów pochodzenia roślinnego. Do „dobrych” tłuszczów należą kwasy wielonienasycone omega-6 (olej kukurydziany, sojowy, słonecznikowy), omega-3 (ryby morskie, orzechy włoskie, migdały, olej rzepakowy, lniany, arachidowy), kwasy tłuszczowe jednonienasycone (oliwa z oliwek, olej rzepakowy, awokado). W diecie nie należy zapominać o naturalnych flawonoidach, takich jak resweratrol (ciemne winogrono, żurawina, jeżyna), kwercetyna (jabłka, cebula), sulforafan (brokuły, kiełki brokuła, brukselka). Związki te mają działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne.

Leczenie farmakologiczne

U osób z otyłością brzusznią i nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, przy braku przeciwwskazań, zaleca się stosowanie wraz z dietą metforminy [21]. Brytyjskie dane epidemiologiczne pokazują, że leczenie metforminą istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nowotworu u chorych na cukrzycę typu 2. Autorzy pracy tłumaczą to zjawisko mechanizmem działania metforminy, aktywującym enzym AMPK (białkową kinazę adenozyonomonofosforanu). Hamuje on szlaki przekazywania sygnałów związane z nowotworzeniem, m.in. kompleks mTOR. Wykazano, że aktywacja AMPK, kluczowego enzymu dla równowagi energetycznej komórek, wiąże się z supresją ich niekontrolowanego wzrostu. Interesujące są także dane eksperymentalne wykazujące, że metformina zwiększa populację cytotoksycznych limfocytów T pamięci (CD8+) [27]. Opisany mechanizm stanowi kolejne potencjalne wytłumaczenie przeciwnowotworowego działania metforminy. W ocenie retrospektywnej grupy kobiet chorych na cukrzycę poddanych chemioterapii z powodu raka piersi wykazano, że odpowiedź na leczenie była istotnie lepsza w przypadku stosowania metforminy. Wartość tego doniesienia jest istotna klinicznie, gdyż wskazuje, że nie tylko nie należy obawiać się stosowania metforminy w trakcie chemioterapii, lecz wręcz takie działanie potencjalizuje leczenie przeciwnowotworowe. Dane epidemiologiczne oraz wyniki badań eksperymentalnych wskazują na możliwość uzyskania korzyści z przyjmowania metforminy już na etapie stanu przedcukrzycowego. Lek ten nie posiada jednak rejestracji do stosowania już we wczesnym etapie zaburzeń metabolizmu glukozy. Zalecając leczenie metforminą, należy pamiętać o przeciwwskazaniach do jej stosowania. Zalicza się do nich:

- nietolerancję leku;
- niewydolność nerek z przesączaniem kłębuszkowym wynoszącym poniżej 60 ml/min;
- ciężką niewydolność wątroby;

- znacznego stopnia niedokrwistość (Hb < 70%);
- niewydolność oddechową [28].

Wymienione stany często towarzyszą rozsiazanemu procesowi nowotworowemu, co ogranicza zastosowanie metforminy w tych przypadkach klinicznych.

Cele leczenia przeciwhiperglykemicznego u chorego na cukrzycę z chorobą nowotworową należy indywidualizować, uwzględniając przede wszystkim bilans zysków i strat przy rozważeniu szacowanego przeżycia. U osób z chorobą nowotworową z dobrym rokowaniem i szacowanym długim przeżyciem celem leczenia przeciwhiperglykemicznego jest dążenie do uzyskania wartości glikemii nieprzekraczających progu nerkowego, tj. około 180 mg/dl (10 mmol/l). Jeżeli przy stosowaniu diety i metforminy nie udaje się osiągnąć wartości glikemii poniżej 180 mg/dl (10,0 mmol/l) w profilu dobowym, a wartości HbA_{1c} przekraczają 7%, należy zintensyfikować leczenie. W wybranych przypadkach u osób z krótkim czasem trwania cukrzycy i zachowaną czynnością sekrecyjną komórek β wysp trzustki uzasadnione są zaostrzone kryteria glikemiczne z celem osiągnięcia normoglikemii, tj. wartości poniżej 140 mg/dl (7,8 mmol/l). Funkcję komórek β można ocenić w teście glukagonowym polegającym na oznaczeniu stężenia w surowicy peptydu C (CPE, *C-peptide*), przed i w 6. minucie po podaniu dożylnym 1 mg glukagonu. Podwojenie wartości CPE oznacza zachowaną czynność sekrecyjną komórek beta trzustki [29].

Dane z piśmiennictwa podają w wątpliwość celowość stosowania u osób z chorobą nowotworową doustnych leków przeciwhiperglykemicznych z grupy pochodnych sulfonilomocznika. W większości opracowań leczenie cukrzycy tymi preparatami wiązało się bowiem ze wzrostem ryzyka choroby nowotworowej [30, 31]. Spośród pochodnych sulfonilomocznika jedynie gliklazyd, różniący się od innych leków z tej grupy budową i antyoksydacyjnymi własnościami, wydaje się pod tym względem bezpieczny. Wskazują na to badania Monami i wsp. [32], którzy w swojej 10-letniej obserwacji wykazali mniejsze ryzyko wystąpienia nowotworu w przypadku leczenia skojarzonego metforminą i gliklazidem niż w przypadku stosowania kombinacji innych leków z tej grupy [odpowiednio: iloraz szans (OR, *odds ratio*): 0,28; 95% CI (95% *confidence interval*): 0,13–0,57 i OR 0,40; 95% CI: 0,21–0,57]. Terapia glibenklamidem zwiększała ryzyko nowotworu ponad 2-krotnie (OR: 2,62; 95% CI: 1,26–5,42). Leczenie insuliną, akarbozą i/lub tiazolidinedionem nie wykazywało związku z wystąpieniem choroby nowotworowej [32]. Doniesienia z piśmiennictwa wskazują także na bezpieczeństwo stosowania akarbozy u osób z chorobą nowotworową, a ograniczeniem dla wykorzystywania tego leku mogą być działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (wzdęcia, bóle brzucha, biegunka). W ostatnich latach diabetolodzy z dużą rezerwą podchodzą do stosowania leków z grupy agonistów receptora PPAR γ (*peroxisomal proliferators-activated*

receptor gamma). Tiazolidinediony przyczyniają się bowiem do zatrzymywania wody w ustroju, a tym samym mogą ujawnić bądź nasilić niewydolność serca. Wykazano ponadto, że rosiglitazon zwiększa ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego oraz ryzyko osteoporozy i patologicznych złamań. W przeciwieństwie do diabetologów onkolodzy patrzą na tę grupę leków z rosnącym entuzjazmem. Badania eksperymentalne wskazują bowiem na rolę agonistów PPAR γ w supresji procesów nowotworzenia. Potwierdzeniem korzystnych działań tiazolidinedionów w hamowaniu procesu nowotworowego jest metaanaliza 8 randomizowanych badań klinicznych, która wskazuje na 2-krotnie rzadsze występowanie chorób nowotworowych u osób z cukrzycą typu 2 leczonych rosiglitazonem [33]. Najnowsza grupa leków przeciwhiperqlikemicznych, tzw. inkretynomimetyki, ma niepewne zastosowanie w terapii osób z cukrzycą i chorobą nowotworową. Inhibitorów dipeptydylo-petydazy 4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase-4*) nie powinno się zalecać w tej grupie chorych, gdyż wśród działań niepożądanych opisano zwiększone ryzyko nowotworzenia. Sugeruje się, że hamowanie DPP-4 może prowadzić do dysregulacji immunologicznej [34]. Zjawisko to wymaga dalszych obserwacji i wyjaśnienia. W przypadku stosowania agonistów receptora dla peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) — eksenatydu i liraglutytu — jedynie w warunkach eksperymentalnych obserwowano zwiększone ryzyko raka rdzeniastego tarczycy przy przyjmowaniu eksenatydu. Obserwacji tych nie potwierdzono jednak w badaniach klinicznych [35].

W przypadku braku możliwości spełnienia kryteriów wyrównania wartości glikemii lub też przy wysokich stężeniach glukozy we krwi indukowanych chemioterapią istnieją wskazania do rozpoczęcia stałej lub okresowej insulinoterapii.

Wykaz leków przeciwhiperqlikemicznych stosowanych w chorobie nowotworowej przedstawiono w tabelach 2–4.

Insulinoterapia u osób z chorobą nowotworową

Konieczność insulinoterapii u osób z chorobą nowotworową i cukrzycą często jest podyktowana istnieniem przeciwwskazań do stosowania doustnych leków przeciwhiperqlikemicznych. Wynikają one zarówno z progresji choroby nowotworowej, z leczenia przeciwnowotworowego, jaki i z obecności działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego pojawiających się w przebiegu terapii cytostatykami. Ponadto u chorych na cukrzycę leczonych już wcześniej insuliną współistnienie nowotworu, a także stosowane onkologiczne terapie systemowe mogą zmieniać dobowe zapotrzebowanie na insulinę.

Ze względu na mitogenne działanie ponadfizjologicznych stężeń insuliny we krwi niezwykle ważnym ele-

mentem insulinoterapii, przy współistniejącej chorobie nowotworowej, jest dobór optymalnej dawki insuliny. Preferowanym modelem leczenia w tych warunkach jest metoda intensywnej insulinoterapii. Jednak ten sposób leczenia można stosować wyłącznie u osób dobrze wyedukowanych i świadomych wykonywanych czynności. Model insulinoterapii powinien być uzależniony również od wieku, stanu klinicznego chorego i szacowanego czasu przeżycia.

Wyniki badań eksperymentalnych wskazują na zwiększone powinowactwo długodziałającego analogu insuliny o nazwie glargina do receptora dla insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1R, *insulin-like growth factor 1 receptor*). Wiąże się to z około 8-krotnie większym potencjałem mitogennym analogu w porównaniu z insuliną ludzką. Dlatego też, przy braku jednoznacznych wyników badań klinicznych w tym zakresie, sugeruje się, aby unikać stosowania analogu u osób z chorobą nowotworową i cukrzycą.

Zagadnienie zależności między insulinoterapią i glarginą a ryzykiem nowotworzenia wywołuje dyskusje od 2009 roku [17–19]. Wysłunięte wnioski można sprowadzić do twierdzenia, że wzrost ryzyka nowotworu i efekt mitogeny wiąże się nie tyle z określonymi preparatami insuliny, ile ogólnie z bardzo dużymi jej dawkami [15].

Chemioterapia a leczenie przeciwhiperqlikemiczne

W trakcie chemioterapii nasilają się procesy kataboliczne. Ponadto wiele ze stosowanych leków cytotoxycznych wykazuje silne działanie nefrotoksyczne, hepatotoksyczne, a także bezpośrednio diabetogenne.

Wśród leków wykorzystywanych w terapii przeciwnowotworowej wpływających niekorzystnie na metabolizm glukozy wymienia się przede wszystkim glikokortykosteroidy oraz antyandrogeny stosowane m.in. w raku prostaty. U pacjentów leczonych agonistą gonadoliberynu (analog GnRH, *gonadotropin releasing hormone*) i/lub niesteroidowymi (flutamid, bikalutamid, nilutamid) czy steroidowymi (octan cyproteronu) antyandrogenami należy oczekiwać wzrostu insulinooporności i związanej z tym hiperqlikemii [36]. Nie można wykluczyć, że częstsze używanie preparatów przeciwnowotworowych wpływających na szlak sygnałowy związany z IGF-1 również może wywołać zaburzenia hemostazy glukozy. Wykazano bowiem występowanie hiperqlikemii u pacjentów leczonych przeciwciałami przeciwko IGF-IR.

W trakcie chemioterapii u osób z nowotworem i cukrzycą pojawia się wiele problemów klinicznych. Między innymi łatwiej dochodzi u nich do rozwoju kwasicy ketonowej, zespołu hiperqlikemiczno-hipermolalnego oraz ciężkich epizodów hipoglikemii. U chorych na cukrzycę dotychczas nieleczonych insuliną w trakcie chemioterapii zachodzi zwykle potrzeba substytucji insu-

liny. Rozpoczęcie leczenia insuliną zaleca się w szpitalu, kontrolując dobowy profil glikemii. Docelowe wartości stężenia glukozy we krwi nie powinny przekraczać 180 mg/dl (10,0 mmol/l). Ze względu na zwiększone ryzyko hipoglikemii u osób stosujących duże dawki insuliny należy unikać glikemii poniżej wartości 90 mg/dl (5,0 mmol/l) [37].

Rozpoczynając leczenie insuliną, należy ustalić jej wstępną dawkę dobową (0,3 j./kg mc./d.). W warunkach hospitalizacji preferowanym modelem insulinoterapii jest model wielokrotnych wstrzyknięć. Obejmuje on stosowanie preparatu długodziałającego insuliny (insulina bazowa) oraz okołoposiłkowe przyjmowanie preparatu szybko działającego insuliny podawanej przed trzema zasadniczymi posiłkami (insulina okołoposiłkowa) [38]. Zastosowanie wielokrotnych w ciągu doby iniekcji insuliny umożliwia stosunkowo szybkie obniżanie stężenia glukozy we krwi. Dawki preparatów insuliny w każdym przypadku należy ustalać indywidualnie. W niniejszym opracowaniu podano jedynie proste zasady ułatwiające rozpisanie dobowych dawek insuliny.

Podstawowe zasady dobierania dawki insuliny

Przyjmuje się, że szacunkowe dobowe zapotrzebowanie na insulinę u chorych na cukrzycę z zachowaną czynnością sekrecyjną komórek β wysp trzustki wynosi:

- 0,1–0,3 j./kg mc./d. — osoby z nowo wykrytą cukrzycą typu 2 z towarzyszącą nadwagą lub otyłością, a także chorzy, u których dotychczas cukrzyca była dobrze wyrównana metabolicznie za pomocą diety i/lub doustnych leków przeciwhiperqlikemicznych;
- 0,5 j./kg mc./d. — osoby szczupłe i aktywne fizycznie chore na cukrzycę typu 1;
- 0,5–1,0 j./kg mc./d. (najczęściej 0,7 j./kg mc./d.) — pacjenci z cukrzycą typu 2 z niezadowalającymi wartościami glikemii mimo dotychczasowej terapii doustnymi lekami przeciwhiperqlikemicznymi i/lub insuliną, a także większość osób z wieloletnim wywiadem w kierunku cukrzycy typu 1.

Należy podkreślić, że zastosowanie w cyklu chemioterapii glikokortykosteroidów najprawdopodobniej zwiększy dobowe zapotrzebowanie na insulinę. W zależności od stanu klinicznego i dawki glikokortykosteroidów zapotrzebowanie na insulinę wzrasta od 30 do ponad 100%. Po wstępnym ustaleniu dawki insuliny należy modyfikować w zależności od wartości glikemii w profilu dobowym.

Wstępne ustalanie dobowego zapotrzebowania na insulinę

Przykład 1

U chorego na cukrzycę typu 2 z chorobą nowotworową o masie ciała 80 kg, dotychczas skutecznie leczonego

doustnymi lekami przeciwhiperqlikemicznymi (HbA_{1c} — 6,8%), stosującego chemioterapię, wyliczone wstępne zapotrzebowanie na insulinę powinno wynosić:

$$80 \text{ kg} \times 0,3 \text{ j./kg mc./d.} = 24 \text{ j./d.}$$

Przy hiperqlikemii powyżej 200 mg/dl (11,1 mmol/l) po podaniu wyliczonej wstępnie dawki insuliny należy ją zwiększyć o 10–15% (2–4 j.).

Przykład 2

Inne zapotrzebowanie na insulinę będzie u otyłego chorego na cukrzycę typu 2 z chorobą nowotworową o masie ciała 80 kg, dotychczas nie w pełni skutecznie leczonego insuliną od około 10 lat (HbA_{1c} — 8,0%). Do tej pory pacjent otrzymywał 90 j./d. Doświadczenia własne wskazują, że przy stosowaniu dawki insuliny większej od 1,0 j./kg mc./d. należy ją wyliczyć ponownie.

Wyliczone dobowe zapotrzebowanie na insulinę powinno wynosić około:

$$80 \text{ kg} \times 0,7 \text{ j./kg mc./d.} = 56 \text{ j./d.}$$

Przy hiperqlikemii powyżej 200 mg/dl (11,1 mmol/l) po podaniu wyliczonej wstępnie dawki insuliny należy ją zwiększyć o 10–15% (5–8 j.).

Wyliczanie bazowej dawki insuliny

Przy rozpoczynaniu okresowej insulinoterapii wyliczoną wstępnie dobową dawkę insuliny należy rozdzielić na tzw. „bazę” (40–50%) oraz wstrzyknięcia okołoposiłkowe (50–60%). „Baza” odwzorowuje podstawowe wydzielanie insuliny przez komórki β wysp trzustki. W tym celu w warunkach szpitalnych wykorzystuje się przede wszystkim ludzką insulinę NPH, cechującą się przedłużonym czasem działania (Insulatard HM, Humulin N, Gensulin N, Polhumin N, Insuman Basal). Preparatów długodziałających analogów insuliny (glargina i detemir) ze względu na koszty powszechnie nie wykorzystuje się w okresowej insulinoterapii.

Insulinę NPH podaje się zwykle w dwóch wstrzyknięciach w ciągu doby. Od 40% do 50% wyliczonej dawki „bazy” wstrzykuje się pomiędzy godziną 6.00 a 7.00 rano, a 50–60% przed snem, pomiędzy godziną 22.00 a 23.00. Z własnych obserwacji wynika, że podanie dużej dawki insuliny NPH w tylko jednej iniekcji ($> 20 \text{ j./d.}$) zastosowanej przed snem stwarza niebezpieczeństwo pojawienia się hipoglikemii w godzinach nocnych. Ponadto zazwyczaj nie zapewnia ona utrzymania odpowiedniego stężenia insuliny we krwi w ciągu 24 godzin. Okres działania insuliny NPH wynosi bowiem 16–18 godzin.

Przykład 1

Chory na cukrzycę typu 2 z chorobą nowotworową o masie ciała 80 kg, dotychczas skutecznie leczony doustnymi lekami przeciwhiperqlikemicznymi, w czasie chemioterapii najprawdopodobniej będzie wymagać terapii insuliną.

Wyliczone dobowe zapotrzebowanie na insulinę wynosi 24 j./d. Dawka insuliny NPH (Insulatard HM, Humulin N, Gensulin N, Polhumin N, Insuman Basal) stanowiącej „bazę” powinna wynosić około 40% dawki dobowej:

$$40\% \text{ z } 24 \text{ j.} = 9,6 \text{ j.}$$

Wstępnie wyliczona dawka „bazy” to w tym przypadku 10 j. Można ją podać w jednym wstrzyknięciu przed snem. Pozostałe 60% dobowego zapotrzebowania stanowi szybko działająca insulina stosowana przed głównymi posiłkami.

Przykład 2

Bazowa dawka insuliny będzie inna u otyłego chorego na cukrzycę typu 2 i z chorobą nowotworową, dotychczas nie w pełni skutecznie leczonego insuliną od około 10 lat. Wyliczone dobowe zapotrzebowanie na insulinę wynosi 56 j./d. Dawka insuliny NPH (Insulatard HM, Humulin N, Gensulin N, Polhumin N, Insuman Basal) stanowiącej „bazę” powinna wynosić około 40% dawki dobowej:

$$40\% \text{ z } 56 \text{ j.} = 22,4 \text{ j.}$$

Wyliczona dawka „bazy” to w tym przypadku 22 j. Należy ją podać w dwóch iniekcjach: 8 j. przed śniadaniem (~ 40%) i 14 j. przed snem (~ 60%). Pozostałe 60% dobowego zapotrzebowania stanowi szybko działająca insulina stosowana przed głównymi posiłkami.

Zaleca się, aby preparaty insuliny o przedłużonym działaniu podawać w tkankę podskórną uda lub górną część pośladka, ponieważ z tych okolic insulina wchłania się najwolniej.

Wyliczanie dawki insuliny podawanej przed posiłkami

Przykład 1

Chory na cukrzycę typu 2 z chorobą nowotworową o masie ciała 80 kg, dotychczas skutecznie leczony doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w czasie chemioterapii najprawdopodobniej będzie wymagać terapii insuliną. Wyliczone dobowe zapotrzebowanie na insulinę wynosi od: $80 \text{ kg} \times 0,3 \text{ j./kg mc./d.} = 24 \text{ j./d.}$

Wyliczona dawka „bazy” (40%) to w tym przypadku 10 j. Dawka insuliny szybko działającej (Actrapid HM, Humulin R, Gensulin R, Polhumin R, Insuman Rapid) podawanej przed posiłkami powinna stanowić około 60% dobowego zapotrzebowania:

$$60\% \text{ z } 24 \text{ j.} = 14,4 \text{ j.}$$

Wyliczona łączna dawka insuliny podawanej przed posiłkami wynosi w tym przypadku 14 j.

Należy ją rozdzielić w przybliżeniu w proporcjach: 50% przed śniadaniem, 15% przed obiadem i 35% przed kolacją:

7 j. przed śniadaniem — 2 j. przed obiadem — 5 j. przed kolacją.

Przykład 2

Dawka insuliny podawanej przed posiłkami będzie inna u otyłego chorego na cukrzycę typu 2 z chorobą nowotworową o masie ciała 80 kg, dotychczas nie w pełni skutecznie leczonego insuliną od około 10 lat.

Wyliczone dobowe zapotrzebowanie na insulinę wynosi: $80 \text{ kg} \times 0,7 \text{ j./kg mc./d.} = 56 \text{ j./d.}$

Wyliczona dawka „bazy” (40%) to w tym przypadku 22 j.

Dawka insuliny szybko działającej (Actrapid HM, Humulin R, Gensulin R, Polhumin R) podawanej przed posiłkami powinna stanowić około 60% dobowego zapotrzebowania:

$$60\% \text{ z } 56 \text{ j.} = 33,6 \text{ j.}$$

Wyliczona łączna dawka insuliny podawanej przed posiłkami wynosi w tym przypadku 34 j. Należy ją rozdzielić w przybliżeniu w proporcjach: 50% przed śniadaniem, 15% przed obiadem i 35% przed kolacją:

18 j. przed śniadaniem — 6 j. przed obiadem — 10 j. przed kolacją

Preparaty szybko działające insuliny ludzkiej (Actrapid HM, Humulin R, Gensulin R, Polhumin R, Insuman Rapid) powinno się podawać przed posiłkiem w odstępie czasowym zależnym od aktualnej wartości glikemii oraz od ilości tkanki podskórnej. Im szczuplejszy pacjent, tym szybciej insulina wchłania się z tkanki podskórnej. Dlatego też zaleca się, aby odstępek między iniekcją a posiłkiem wynosił co najmniej 15–30 min. Optymalnym miejscem podawania szybko działających preparatów insuliny jest tkanka podskórna brzucha. Z tych okolic insulina wchłania się bowiem najszybciej i w sposób najbardziej stabilny (eliminacja wpływu na wchłanianie takich czynników jak wysiłek fizyczny czy temperatura).

Modyfikacja dawek insuliny

Przy okresowym leczeniu metodą wielokrotnych wstrzyknięć obowiązuje zasada, że 1 j. insuliny obniża stężenie glukozy we krwi o 30–50 mg/dl. Korekta dawki powinna następować po 2-krotnym (w odstępie 30–60 min) stwierdzeniu nieprawidłowych wartości glikemii. Najczęściej dotyczy to zmian w zakresie 1–2 j.

Przy wysokich stężeniach glukozy we krwi na czczo zmiana powinna ulec dawka insuliny o przedłużonym czasie działania podawanej na noc. Ponieważ hiperglikemia poranna może być następstwem hipoglikemii nocnej, konieczne jest oznaczenie stężenia glukozy we krwi około godziny 3.00 w nocy. Stwierdzenie w tym czasie niskich wartości glikemii sugeruje konieczność zmniejszenia dawki insuliny o przedłużonym czasie działania („baza”) podawanej przed snem (o 1–2 j.). Podwyższone stężenia glukozy we krwi w ciągu nocy stanowią wskazanie do zwiększenia dawki nocnej „bazy” o 1–2 j.

Obserwowane przed posiłkami zbyt wysokie lub zbyt niskie stężenia glukozy we krwi wskazują na potrzebę korekty dawki insuliny o przedłużonym czasie działania

podawanej rano. Z kolei wysokie wartości glikemii notowane w 2. godzinie po posiłku sugerują konieczność zwiększenia odpowiedniej dawki szybko działającej insuliny podawanej przed posiłkiem.

Niezbędnym warunkiem prawidłowego, intensywnego leczenia chorego na cukrzycę jest systematycznie prowadzona kontrola wartości glikemii. Już w pierwszej dobie należy wykonać 7-punktowy profil stężeń glukozy we krwi (na czczo, 2 godz. po śniadaniu, przed obiadem, 2 godz. po obiedzie, przed kolacją, 2 godz. po kolacji oraz o godz. 3.00 w nocy). Przy fizjologicznych wahaniach wartości glikemii we krwi nie jest obojętny czas wykonania oznaczeń, np. wynik badania przeprowadzonego o godzinie 6.00 rano może się wyraźnie różnić od odnotowanego o godzinie 3.00 w nocy. Podobne różnice zachodzą pomiędzy oceną stężenia glukozy we krwi np. po 1 lub 2 godzinach po posiłku.

U większości chorych na cukrzycę, u których zastosowano okresowo metodę wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (w trakcie chemioterapii), można powrócić do sposobu leczenia przeciwhiperglykemicznego z okresu przed hospitalizacją. Podstawą takiego działania jest stabilizacja glikemii i poprawa stanu klinicznego pacjenta. Decyzja o dalszej terapii powinna być podjęta po konsultacji z diabetologiem.

Problemem często towarzyszącym chemioterapii jest brak łaknienia, nudności i wymioty. Dolegliwości te mogą prowadzić do rozwoju deficytu energetycznego i odwodnienia. Dlatego w takiej sytuacji pacjentów chorych na nowotwór z cukrzycą należy hospitalizować w celu wyrównania zaburzeń metabolicznych. Uciążliwe wymioty towarzyszące chemioterapii stanowią wskazanie do żywienia parenteralnego. Żywienie parenteralne pacjenta z cukrzycą wymaga zastosowania algorytmu dożylnego podawania insuliny [29, 38].

Tą drogą podaje się jedynie szybko działające preparaty insuliny. Najczęściej jest to preparat szybko działający insuliny ludzkiej (Actrapid HM, Gensulin R, Humulin R, Polhumin R, Insuman Rapid). Szybko działające analogi insuliny (Humalog, Novorapid, Apidra) można bezpiecznie podać dożylnie, ale takie postępowanie jest droższe i nie wykazano jego przewagi klinicznej. Roztwór insuliny w soli fizjologicznej (0,9% NaCl) do infuzji dożylnej powinien zawierać 1 j. insuliny/1 ml. Okres półtrwania insuliny podanej dożylnie wynosi około 15 min. Ciągły dożylny wlew insuliny wymaga ścisłego monitorowania stanu klinicznego pacjenta i określonych parametrów laboratoryjnych. Przy infuzji dożylnej insuliny u osób z wykładnikami ostrych stanów hiperglykemicznych (kwasica cukrzycowa ketonowa, zespół hiperglykemiczno-hipermolalny) lub gdy stężenie glukozy we krwi przekracza wartość 250–300 mg/dl (13,9–16,7 mmol/l), zaleca się kontrolę glikemii co godzinę. Prędkość dożylnego wlewu insuliny powinna być dostosowana do stanu klinicznego pacjenta oraz aktualnych wartości glikemii. Nie należy doprowadzać w ciągu 1 godziny do większe-

go obniżania stężenia glukozy we krwi niż 100 mg/dl (5,6 mmol/l). Dopiero po stabilizacji stężeń glukozy we krwi [100–180 mg/dl (5,6–10,0 mmol/l)] w kolejnych 3 pomiarach można zmniejszyć częstość kontroli wartości glikemii, przeprowadzając jej ocenę co 2 godziny.

Jeżeli chory z zaburzeniami metabolizmu glukozy nie może przyjmować posiłków doustnie, dożylny wlew insuliny należy równoważyć ciągłym dożylnym wlewem 5-procentowego lub 10-procentowego roztworu glukozy. Wybór roztworu glukozy jest uwarunkowany stanem równowagi wodno-elektrolitowej, wydolnością serca, aktualną wartością glikemii i planowanym czasem żywienia parenteralnego. Ilość glukozy optymalna dla przemian energetycznych w komórkach u chorego leżącego wynosi około 5 g/godz.

W ustalaniu początkowej dawki insuliny w infuzji dożylnej należy uwzględnić: aktualną wartość glikemii, dotychczasowy wywiad cukrzycowy (typ cukrzycy, czas jej trwania, sposób leczenia sprzed hospitalizacji, czynniki warunkujące mniejszą wrażliwość na insulinę, tj. otyłość brzuszna, przewlekłe niewyrównanie metaboliczne, kwasica, stosowanie leków diabetogennych, stan zapalny). W piśmiennictwie dostępnym jest wiele protokołów dotyczących postępowania u chorych wymagających infuzji dożylnej insuliny. Istniejące w nich różnice wynikają nie tylko z doświadczeń danego ośrodka, ale także ze specyfiki przypadków klinicznych.

Przy wartościach glikemii przekraczających 250 mg/dl (13,9 mmol/l) terapię należy rozpocząć od infuzji insuliny. Wstępną dawkę insuliny trzeba obliczyć, dzieląc aktualną wartość glikemii (w mg/dl) przez 100 i zaokrąglając wynik do 0,5 j., np. aktualna glikemia: 320 mg/dl; wyliczenie początkowej dawki insuliny: $320/100 = 3,2$ j. Wlew dożylny insuliny należy rozpocząć od 3 j./godz. Po obniżeniu glikemii do wartości poniżej 250 mg/dl należy dołączyć wlew dożylny glukozy według schematu przedstawionego w tabeli 5.

Wzrost wartości glikemii powyżej 250 mg/dl (13,9 mmol/l) w trakcie podawania glukozy i insuliny stanowi wskazanie do czasowego przerwania dożylnego wlewu glukozy i ponownego jego rozpoczęcia po obniżeniu stężenia glukozy do 200–250 mg/dl (11,1–13,9 mmol/l). W tej sytuacji równocześnie należy zwiększyć prędkość dożylnego wlewu insuliny o 1–2 j./godz.

W zależności od aktualnego stężenia potasu w surowicy do glukozy należy dodać 5–15 mmol chlorku potasu (KCl). Potasu nie podaje się tylko w przypadku hiperkaliemii.

W stanach wymagających dłuższego żywienia parenteralnego wykorzystuje się przygotowane fabrycznie mieszanki do żywienia parenteralnego. W ostatnich latach najczęściej stosuje się mieszaniny sporządzane jako „gotowe do użycia” (RTU, *ready to use*). Przygotowuje się je do podania pacjentowi poprzez aktywację dwu- lub trójkomorowych worków. Worki dwukomorowe zawierają roztwór glukozy z fosforanami lub wapniem (pierwsza komora) i aminokwasów z pozostałymi elektrolitami (druga komora). Zastosowanie systemu dwukomorowego

Tabela 2. Leki przeciwhiperglykemiczne w chorobie nowotworowej

Table 2. AntiHyperglycemic agents in cancer

	Bezpieczeństwo stosowania w przypadku współistniejącej choroby nowotworowej	Komentarz
Grupa leków doustnych		
Metformina	Lek bezpieczny*. Nie powoduje hipoglikemii	W badaniach retrospektywnych wykazano, że metformina zwiększała odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych u chorych na raka piersi otrzymujących neoadjuwantową chemioterapię. Wykazano również, że zmniejsza ryzyko zgonu z powodu nowotworu. Lek należy odstawić w przypadku postępującego wyniszczenia ze względu na niebezpieczeństwo rozwoju kwasicy ketonowej.
Pochodne sulfonilomocznika	Niezalecane	Pochodne sulfonilomocznika zwiększają sekrecję insuliny, badania wskazują, że leki te mogą nasilać proces nowotworzenia
Tiazolidinediony	Potencjalnie zalecane	Dostępny wcześniej w Polsce przedstawiciel tej grupy — rosiglitazon — został wcofany z rynku. Leki te powodują wiele działań niepożądanych, m.in. nasiloną osteoporozę i złamania kości. Potencjalnie mogą wywierać hamujący wpływ na chorobę nowotworową
Inhibitory α -glukozydazy	Mogą być stosowane	Istnieje mało danych na temat bezpieczeństwa stosowania tej grupy leków u chorych na nowotwory. Działania niepożądane leku mogą nasilić zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego w czasie chemioterapii
Inhibitory dipeptydylo-petydazy 4 (DPP-4)	Brak jednoznacznych danych klinicznych	Leki z tej grupy pojawiły się stosunkowo niedawno na polskim rynku. Ich cena jest wysoka. Teoretycznie mogą nasilać nowotworzenie
Grupa leków podawanych w iniekcji podskórnej		
Agoniści receptora dla peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1)	Brak jednoznacznych danych klinicznych	To nowa grupa leków, w wysokiej cenie. Teoretycznie ich działanie powinno być korzystne
Insulina	W ponadfizjologicznych dawkach działa mitogenicznie	Stosowanie insuliny jest często koniecznością u chorych na nowotwory. Dawka zwykle nie powinna przekraczać 1 j./kg mc./d.

*W przypadku wymiotów występujących w trakcie chemioterapii należy zamienić metforminę stosowaną w czasie posiłku lub po posiłku na formę o przedłużonym działaniu (Glucophage XR — 500 lub 750 mg) podawaną przed snem (odpowiednio 1 lub 2 tabletki)

wymaga dodania do mieszaniny glukozy-aminokwasowo-elektrolitowej emulsji tłuszczowej oraz witamin i pierwiastków śladowych. Worki trójkomorowe w trzeciej komórce zawierają emulsję tłuszczową. W Polsce dostępne są preparaty typu Aminomix, Clinimix i NuTRIflex.

Stosując żywienie parenteralne u chorego na cukrzycę, należy zwrócić uwagę na zawartość glukozy w mieszaninie. Producenci niektórych mieszanin zapewniają, że insulina dodana do mieszaniny odżywczej zachowuje swoją stabilność. Doświadczenia własne wskazują jednak, że u chorych na cukrzycę żywionych parenteralnie korzystniejsze jest stosowanie osobnego dożylnego wlewu roztworu insuliny. Po ustaleniu prędkości dożylnego wlewu mieszanki odżywczej należy wyliczyć ilość glukozy

podawanej w ciągu godziny. Zwykle dla zrównoważenia 1 g glukozy potrzeba 0,2–0,3 j. insuliny. W przypadku znacznej insulinooporności (np. chory otyły, ze stanem zapalnym, leczony glikokortykosteroidami) ilość insuliny może wzrosnąć do 0,5–1,0 j./1 g glukozy [39].

Modyfikacja leczenia hipoglikemizującego u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową

Choroba nowotworowa rozpoznana u osoby z cukrzycą wymusza niejednokrotnie zmianę modelu

Tabela 3. Najczęściej stosowane doustne leki przeciwhiperglykemiczne dostępne w Polsce**Table 3. The most popular oral antihyperglycemic agents available in Poland**

Preparat	Nazwa handlowa
Preparaty metforminy	Glucophage, Siofor, Metformax, Formetic, Gluformin
Pochodne sulfonylomocznika	
Gliklazyd	Diaprel, Diabrezide, Gliklazide, Gliclada
Glimepiryd	Amaryl, Avaron, Glibetic, Glimehexid, Glipid, GlimTeva, Limeral
Glibenklamid	Euclamina
Glipizyd	Glipizide
Glikwidon	Glurenorm
Tiazolidinediony	
Rosiglitazon	Avandia
Inhibitory α -glukozydazy	Glucobay
Inhibitory DPP-4	Onglyza, Januvia, Galvus

Tabela 4. Najczęściej stosowane leki przeciwhiperglykemiczne do iniekcji podskórnych dostępne w Polsce**Table 4. The most popular intravenous antihyperglycemic agents available in Poland**

Preparat	Nazwa handlowa
Agoniści receptora dla GLP-1	Bayetta, Victoza (iniekcje podskórne)
Preparaty insuliny HM	
Szybkodziałające	Actrapid HM, Gensulin R, Humulin R, Polhumin R, Insuman Rapid
O przedłużonym działaniu	Insulatard HM, Gensulin N, Humulin N, Polhumin N, Insuman Basal
Mieszanki	Mixtard HM 10–50, Gensulin M 10–50, Humulin M 2 i M3, Polhumin Mix 2–5
Preparaty analogów insuliny	
Szybkodziałające	NovoRapid, Humalog, Apidra
Długodziałające	Levemir, Lantus
Mieszanki	NovoMix 30 i 50, HumalogMix 25 i 50

Tabela 5. Schemat dożylnego podawania roztworu insuliny i glukozy (doświadczenia własne)**Table 5. Scheme of intravenous insulin and glucose infusion (author's study)**

Glikemia	5-procentowy/10-procentowy roztwór glukozy [ml/godz.]	Insulina [j./godz.]
< 100 mg/dl < 5,5 mmol/l	100/50	Zatrzymać infuzję na 15–30 min
100–140 mg/dl 5,5–7,8 mmol/l	100/50	0,5–1,0
140–180 mg/dl 6,7–10 mmol/l	100/50	1,0–2,0
180–250 mg/dl 10–13,9 mmol/l	100/50	2,0–4,0

leczenia przeciwhiperglykemicznego. Zaawansowany klinicznie nowotwór, prowadzący do redukcji masy ciała i wyniszczenia, w praktyce klinicznej wymaga indywidualizacji zaleceń metabolicznych.

W takiej sytuacji kryteria kontroli glikemii powinny być złagodzone, a leczenie przeciwhiperglykemiczne prowadzone tak, aby zapewnić choremu optymalny komfort. Preferuje się jak najprostszy model terapii

zapewniający ustąpienie objawów klinicznych związanych z hiperglikemią oraz eliminujący to zjawisko. Należy także zwrócić uwagę, że znaczna redukcja masy ciała u pacjenta z zachowaną czynnością sekrecyjną komórek β wysp trzustki może doprowadzić do stanu, w którym w ogóle należy zrezygnować z farmakoterapii (insulinoterapii).

Podsumowanie

Wspólne podłoże etiopatogenetyczne zaburzeń metabolizmu glukozy i chorób nowotworowych wskazuje na potrzebę działań prewencyjnych polegających na zwiększaniu świadomości dotyczącej „zdrowego” stylu życia. U osób z cukrzycą niewątpliwie istnieje zwiększone ryzyko rozwoju chorób nowotworowych. Współistnienie zaburzeń metabolizmu glukozy pogarsza rokowanie osób z chorobą nowotworową, dlatego należy prowadzić aktywną diagnostykę cukrzycy i w razie jej stwierdzenia stosować optymalną terapię przeciwhiperglikemiczną. Współpraca onkologa i diabetologa jest wymuszona zjawiskami epidemiologicznymi, a jej realizacja ma przyczynić się do poprawy jakości leczenia osób z chorobą nowotworową i cukrzycą.

Piśmiennictwo

- Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol.* 2010; 47: 87–95.
- Michels K.B., Solomon C.G., Hu F.B. i wsp. The type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in Nurses Health Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1752–1758.
- Ahn J., Schatzkin A., Lacey J.V. i wsp. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 2091–2100.
- Friberg E., Orsini N., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: meta-analysis. *Diabetologia* 2007; 50: 1365–1374.
- Lai M.S., Hsieh M.S., Chiu Y.H., Chen T.H. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: A cohort study in high prevalence area of hepatitis virus infection. *Hepatology* 2006; 43: 1295–1302.
- Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 1679–1687.
- Stevens R.J., Roddam A.W., Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Cancer* 2007; 96: 507–509.
- Barone B.B., Yeh H.C., Snyder C.F. i wsp. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2754–2764.
- Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1625–1638.
- Heng H.H., Stevens J.B., Bremer S.W., Ye K.J., Liu G., Ye C.J. The evolutionary mechanism of cancer. *J. Cell. Biochem.* 2010; 109: 1072–1084.
- Czyżyk A., Szczepanik Z. Diabetes mellitus and cancer. *Eur. J. Intern. Med.* 2000; 11: 245–252.
- Wysocki P.J., Wierusz-Wysocka B. Obesity, hyperinsulinemia and breast cancer: novel targets and a novel role for metformin. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2010; 10: 509–519.
- Simon D., Balkau B. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. *Diabetes Metab.* 2010; 36: 182–191.
- Pollak M. Insulin, insulin-like growth factors and neoplasia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 22: 625–638.
- Currie C.J., Poole C.D., Gale E.A.M. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1766–1777.
- Gonzalez-Angulo A.M., Meric-Bernstam F. Metformin: a therapeutic opportunity in breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 1695–1700.
- Hemkens L.G., Grouven U., Bender R. i wsp. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 1732–1744.
- Jonasson J.M., Ljung R., Talbäck M., Haglund B., Gudbjörnsdóttir S., Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies — a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009; 52: 1745–1754.
- Colhoun H.M., SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009; 52: 1755–1765.
- Barone B.B., Yeh H.C., Snyder C.F. i wsp. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 301: 2754–2764.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. *Diabet. Prakt.* 2010; 10 (supl. A): A1–A50.
- Noy A., Bilezikian J.P. Diabetes and pancreatic cancer: clues to the early diagnosis of pancreatic malignancy. *J. Endocrinol. Metab.* 1994; 79: 1223–1231.
- Chari S.T., Leibson C.L., Rabe K.G. i wsp. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134: 95–100.
- Lowenfels A.B., Maisonneuve P. Risk factors for pancreatic cancer. *J. Cell Biochem.* 2005; 95: 649–656.
- Pannala R., Basu A., Petersen G.M., Chari S.T. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 88–95.
- Hamdy O., Carver C., The Why WAIT program: improving clinical outcomes through weight management in type 2 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2008; 8: 413–420.
- Kalender A., Selvaraj A., Kim S.Y. i wsp. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. *Cell Metab.* 2010; 11: 390–401.
- Pongwecharak J., Tengmeesri N., Malanusorn N., Panthong M., Pawangkapan N. Prescribing metformin in type 2 diabetes with a contraindication: prevalence and outcome. *Pharm. World Sci.* 2009; 31: 481–486.
- Wierusz-Wysocka B., Zozulińska-Ziółkiewicz D. Postępowanie w stanach nagłych i szczególnych u chorych na cukrzycę. *Via Medica, Gdańsk* 2009; 58–60.
- 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; 29: 254–258.
- Bowker S.L., Yasui Y., Veugelers P., Johnson J.A. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010; 53: 1631–1637.
- Monami M., Lamanna C., Balzi D., Marchionni N., Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol.* 2009; 46: 279–284.
- Monami M., Lamanna C., Marchionni N., Mannucci E. Rosiglitazone and risk cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Diabetes Care* 2008; 31: 1455–1460.
- Stulc T., Sedo A. Inhibition of multifunctional dipeptidyl peptidase-IV: is there a risk of oncological and immunological adverse effects? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 88: 125–131.
- Butler P.C., Dry S., Elashoff R. GLP-1-based therapy for diabetes: what you do not know can hurt you. *Diabetes Care* 2010; 33: 453–455.
- Derweesh I.H., Diblasio C.J., Kincade M.C. i wsp. Risk of new-onset diabetes mellitus and worsening glycaemic variables for established diabetes in men undergoing androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2007; 100: 1060–1065.
- Zozulińska-Ziółkiewicz D., Wierusz-Wysocka B. Algorytmy insulino-terapii w cukrzycy typu 2. W: Grzeszczak W. (red.). *Farmakoterapia w cukrzycy*. Via Medica, Gdańsk 2010; 190–199.
- Wierusz-Wysocka B., Zozulińska-Ziółkiewicz D. Insulinoterapia w sytuacjach szczególnych u chorych na cukrzycę typu 2. W: Grzeszczak W. (red.). *Farmakoterapia w cukrzycy*. Via Medica, Gdańsk 2010; 200–218.
- Wierusz-Wysocka B., Zozulińska-Ziółkiewicz D. Postępowanie w stanach nagłych i szczególnych u chorych na cukrzycę. *Via Medica, Gdańsk* 2009; 93.