

Diabeet ja vähk

Rille Pihlak¹, Jana Jaal^{1, 2}

Diabeet ja vähk on mõlemad väga levinud haigused, mis mõjutavad kogu maailmas inimkonna tervist. Ligikaudu 8–18% vähihaigetest põeb kaasuvalt diabeeti ning sagedamini esineb see haigus maksa-, endomeetriumi-, kolorektaal- ja rinnavähi patsientidel. Haiguste omavaheline side võib olla otsene, tulenedes hüperglükeemiast, või kaudne, sest haigustel on ühised riskitegurid. Diabeet on seotud vähihaigete suurema suremusega võrreldes diabeeti mittepõdevate vähipatsientidega. Nii diabeet kui ka vähivastane medikamentoosne ravi põhjustavad sarnaseid tüsistusi, nagu kardiovaskulaarsed probleemid, perifeerne neuropaatia, nefropaatia ja infektsioon. Seetõttu tuleb nende haiguste koosinemisel patsiente tavapäraselt rohkem jälgida ning tegeleda võimalike probleemide ennetamisega.

Diabeet ja vähk on mõlemad väga levinud haigused, mis mõjutavad kogu maailmas inimkonna tervist. Ligikaudu 8–18% protsenti vähihaigetest põeb kaasuvalt ka diabeeti (1). Diabeedi ja vähi koosinemist on järjest enam kirjeldatud just II tüüpi diabeedi puhul ning seda näiteks maksa-, endomeetriumi-, kolorektaal- ja rinnavähi haigetel. Eelnevast lähtudes on näiteks Ameerika Vähiühingu ja Ameerika Diabeediassotsiatsiooni konsensusotsusega diabeeti põdevatel patsientidel näidustatud vähi sõeluuringud (2).

Diabeedi ja vähktõve omavaheline side võib olla otsene (tulenevalt hüperglükeemiast või teistest bioloogilistest teguritest, mis suurendavad riski haigestuda vähki) või kaudne (tulenevalt ühistest riskiteguritest nagu vanus, ülekaalulisus, vähene füüsiline aktiivsus, dieet, alkohol või suitsetamine). Kuigi mitmed uuringud on tõestanud diabeedi ja vähi seost ning suurenenud riski, ei ole siiski veel selge, millel täpselt seos rajaneb. Käesolevas ülevaateartiklis on käsitletud olulisemaid teemasid, mis selle kahe sageli esineva haigusega haakuvad.

DIABEET HALVENDAB VÄHIRAVI TULEMUST JA SUURENDAB VÄHISUREMUST

Lisaks suuremale vähki haigestumisele on mitmed uuringud näidanud diabeeti põdevate patsientide vähiravi halvemat tulemust (3). Ei ole teada, kas halvemad tulemused on tingitud diabeedist endast või vähi agressiivsemast käitumisest. Hüperglükeemiat on iseseisva riskitegurina olnud

erinevates uuringutes raske hinnata, sest see esineb harva üksiku sümptomina ning tihti on nendel patsientidel mitmeid teisi segavaid tegureid (ülekaalulisus, diagnoositud diabeet, dieet jms).

Hiljuti, 2008. aastal avaldatud metaanalüüsis näidati, et diabeet oli seotud vähihaigete suurema suremusega võrreldes vähipatsientidega, kelle glükeemilised näitajad olid normis, ning seda olenemata vähi tüübist (4). Alarühma analüüsides vähipaikmete kaupa tuli välja, et diabeet oli suurimaks riskiteguriks endomeetriumi- (riskisuhe HR 1,76; 95% uv 1,34–2,31), rinna- (riskisuhe HR 1,61; 95% uv 1,46–1,78) ja kolorektaalvähi (riskisuhe HR, 1,32; 95% uv 1,24–1,41) puhul. Samuti näidati, et patsientidel, kellel oli eelnevalt diagnoositud diabeet, oli võrreldes diabeeti mittepõdevate vähipatsientidega pikaaegne üldsuremuse risk oluliselt suurem. Teises suures, Ameerika Ühendriikide kohortuuringus, kus jälgiti 16 aasta jooksul ligikaudu miljoni inimese haigestumist erinevatesse haigustesse, leiti, et diabeet oli vähisuremuse iseseisev ning ennustav riskitegur jämesoole- ja pankreasevähi, naistel rinnavähi ning meestel maksa- ja põievähi puhul (5).

DIABEET, VÄHIVASTANE MEDIKAMENTOOSNE RAVI JA KARDIAALSSED PROBLEEMID

Peamine surmapõhjus I ja II tüüpi diabeedi puhul on kardiovaskulaarne haigus (3). Üle 65 aasta vanustel diabeetikutel on pea 70%-l surmapõhjuseks koronaropaatia ja lisaks 16%-l insult. Uuringutes on leitud,

¹ Tartu Ülikooli hematoloogia-onkoloogia kliinik,
² Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

Kirjavahetajaautor:
Rille Pihlak
rille.pihlak@gmail.com

Võtmesõnad:
diabeet, vähk, keemiaravi

et diabeetikutel on müokardiinfarkti risk niisama suur kui tavapatsientidel, kellel on olnud eelnev müokardiinfarkt. Suurenenud kardiovaskulaarne risk on diabeedi puhul kompleksne ja mitmeteguriline, kusjuures düslipideemiast ja puudulikust väikse tihedusega lipoproteiini (LDL) funktsioonist tingitud vaskulaarne ateroskleroos näib olevat põhiline tegur diabeediga patsientide kardiovaskulaarsete haiguste patogeneesis.

Mitmed vähiravis kasutatavad preparaadid võivad samuti olla kardiotoksilised või mõjutada lipiidide ringlust kehas (3). Näiteks põhjustab üks neeruvähi ravimitest (everoliimus) kõrvaltoimena tihti üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemist. Seetõttu tuleb everoliimuse kasutamisel diabeetikutel rahvusvaheliste ravijuhendite järgi kindlasti teha enne ravimi manustamisega alustamist lipiidide paneeluuring ning lipiidisisaldust edaspidi tihedalt jälgida.

Diabeetikutel esinev endoteeli düsfunktsioon ja sellest tulenev hüperkoagulatsioon on teine tähtis tegur, mis seostub kardiovaskulaarse haiguse ja ateroskleroosiga (3). Samuti on hüperkoagulatsioon vähi korral trombiriski hinnates väga tähtis. Antiagregantide või isegi antikoagulantide lisamist tuleb kindlasti diabeetikute patsientidel kaaluda, kusjuures eelkõige nendel, kes saavad keemiaravimeid, mis võivad põhjustada kardiaalset isheemiat (nt 5-florouratsiil, paklitakseel, dotsetakseel) või trombembooliat (nt lenalidomiid, talidomiid, tsiplatiin, erlotiniib). Kasvajate trombemboolia risk on erinevate vähivormide puhul ka väga erinev, mistõttu on profülaktilise hüperkoagulatsiooni vastase ravimi üle otsustamine sageli raske.

Arteriaalne hüpertensioon on samuti väga sagedane diabeetikutel esinev probleem ning see on ka kõige sagedasem kaasuv haigus vähihaigetel (3). Mitmed uued vähivastased sihtmärkravimid toimivad angiogeneesi pidurdajatena (nt bevatsisumaab, sorafeniib, sunitiniib) ning seetõttu võivad kõrvaltoimena mõjutada vererõhu kontrolli või isegi põhjustada *de novo* arteriaalselt hüpertensiooni kuni 45%-l patsientidest, kellel eelnevalt seda probleemi ei esinenud. Eeltoodust lähtudes peab selliseid ravimeid saavatel patsientidel vererõhku pidevalt jälgima ning võtma eesmärgiks vererõhu hoidmise alla 130/80 mm Hg.

Lisaks keemiaravimitele, mis toimivad enamasti veresoontesse, on keemiaravis kasutusel mitmeid ravimeid (nt dokso-rubitsiin, epirubitsiin), mis võivad põhjustada otsesest südamelihase kahjustust ehk kardiomüopaatiat, mis omakorda soodustab südamepuudulikkuse teket (6).

DIABEET, VÄHIVASTANE MEDIKAMENTOOSNE RAVI JA NEUROPAATIA

Diabeetilise neuropaatia termin ühendab mitmeid haiguslikke seisundeid, mis on tingitud perifeersetest närvide väikeste veresoonte (kapillaaride) kahjustusest. Diabeetikute kõige levinum neuropaatia alatüüp on distaalne sümmeetriline polüneuropaatia, kusjuures ainus efektiivne neuropaatia ravi on selle preventatsioon stabiilse veresuhkru kontrolli abil (3).

Samuti võivad mitmed keemiaravimid kõrvaltoimetena tekitada neuroloogilisi sümptomeid. Keemiaravist tingitud perifeerseid neuropaatiad jaotatakse tsentraalseteks ja perifeerseteks (3). Tsentraalsed neuropaatiad on enamasti seotud väga suurte ravimidoosidega ning ravimitest metotreksaadi, tsütarabiini ja ifosfamidiga. Perifeersed neuropaatiad on enamasti sensoorsed neuropaatiad, mis tekivad sageli ravimite kuhjumisest (platinapreparaadid, taksaanid, vinkaalkaloidid). Üheks heaks näiteks on siin oksaliplatiin, mida kasutatakse väga sageli seedetraktikasvajate raviks ja mille põhiliseks kõrvaltoimeks on perifeerne neuropaatia. Neuropaatia teket seostatakse oskaliplatiini kuhjumisega, mis võib osutada ravimi vajalikus doosis kasutamist piiravaks kõrvaltoimeks märkimisväärsel osal patsientidest.

On leitud, et diabeediga patsientidel võib keemiaravist tingitud perifeerne neuropaatia olla varasema algusega võrreldes vähihaigetega, kellel seda kaasuvat haigust ei esine (3). Sellest tulenevalt soovitatakse diabeediga patsiente, kes saavad perifeerse neuropaatia teket soodustavaid keemiaravimeid, tihedamini jälgida. Eriti oluline on jälgida selle kõrvaltoime teket kuratiivses vähiravis, et patsient ei peaks pärast vähist tervistumist kannatama elukvaliteedi olulise halvenemise all, mis on tingitud ravi kõrvaltoimetest. Praegu soovitatakse keemiaravi siiski muuta tulenevalt juba tekkinud toksilisusest, seejuures diabeeti kui eelsoodumust algselt arvestamata.

DIABEET, VÄHIVASTANE MEDIKAMENTOOSNE RAVI JA NEFROPAATIA

Neerukahjustus on pikaajaline diabeedi tavapärase tagajärg, mille puhul esineb järjest halvenev glomerulaarfiltratsiooni kiirus tulenevalt neeru kapillaaride hemodünaamilistest muutustest.

Vähktõvega patsientidel võib neerukahjustus olla tingitud mitmetest põhjustest: kasvajast endast (urogenitaaltrakti kasvajatel), nefrotoksilistest vähivastastest ravimitest või samaaegsetest teistest nefrotoksilistest ravimitest (nt NSAIDid) ja teistest vähem levinud põhjustest, nagu paraneoplastiline sündroom või äge tuumori lüüsi sündroom (3, 7). Vähihaigetel võib diabeet omakorda kaasa aidata keemiaravist tingitud neerukahjustuse tekkele. On näidatud, et algselt normaalse kreatiniinikliirensiga vähipatsientide seas on tsisplatiinist tingitud nefrotoksilisus diabeetikutel 3 korda suurem kui mittediabeetikutel (3).

Praegu ei ole juhiseid profülaktilise dooside kohandamise kohta diabeediga patsientidel, kelle neerufunktsioon on korras. Sellistel patsientidel soovitatakse neerufunktsiooni sagedamini jälgida (kreatiniinikliirens, albuminuurea), eriti kui kasutatakse nefrotoksilisi ravimeid või ravimeid, mida väljutatakse neerude kaudu. Patsientidel, kellel neerukahjustus on juba tekkinud, soovitatakse doose muuta või ravi vahetada, lähtudes rahvusvahelistest ravijuhenditest (nt *European Society for Medical Oncology*, ESMO).

INFEKTSIOONID

Diabeet suurendab vähktõvega patsientidel infektsiooni riski ja selle raskusastet (3). Selliste infektsioonide ennetuseks ja käsitlemiseks ei ole eraldi spetsiifilisi ravijuhendeid.

Üheks kasvajakasvatuse keemiaravi kõrvaltoimeks on febrilne neutropeenia ning on näidatud, et selle esinemissagedus on suurem diabeediga vähahaigetel (3). Seetõttu on diabeet oluline riskitegur, mida peaks arvestama ka näiteks febrilise neutropeenia primaarse profülaktika vajaduse hindamisel (8).

Samuti on teada, et gripiepideemia ajal hospitaliseeritakse diabeediga patsiente kuus korda sagedamini kui patsiente, kellel diabeeti ei esine. Eeltoodust lähtudes soovitatakse kõiki diabeedihäiget, kes on üle 65

aasta vanused, vaktsineerida pneumokoki vastu ja kõiki üle 50 aasta vanuseid igal aastal gripiviiruse vastu. Patsiente, kellel esineb koos nii diabeet kui ka vähktõbi, soovitatakse vaktsineerida kõikides vanuserühmades (3).

METFORMIIN

Viimase kümne aasta jooksul on avaldatud mitmeid epidemioloogilisi uuringuid, mis näitavad, et metformiin vähendab vähiriski (9). On leitud, et nii lühiki- kui ka pikaajasetel metformiini kasutajatel on vähenenud risk haigestuda pahaloomulistes kasvajas. Samuti on näidatud, et vähirisk on väiksem metformiini tarvitavatel patsientidel võrreldes nendega, kes tarvitavad ravimitena sulfonüüluureat või insuliini. Rinnavähiga haigetel on lisaks näidatud, et metformiini ja keemiaravi samaaegsel kasutamisel esineb neoadjuvantse keemiaravi järel rohkem patoloogilisi täielikke ravivastuseid (kasvajakoos ei leita enam vähirakke) (10).

Kirjanduses on viiteid sellele, et ka vähisuresus võib metformiini tarvitajatel olla väiksem. Kuna see teadmine rajaneb enamasti retrospektiivsetel epidemioloogilistel andmetel, on lõplike järelduste tegemiseks siiski veel tõenduspuudust vähe. Loodetavasti annavad käimasolevad uuringud ka sellele küsimusele vastuse.

Kokkuvõttes võib öelda, et ligikaudu 8–18% vähahaigetest põeb kaasvalt diabeeti.

Tabel 1. Soovitused diabeediga vähahaigete paremaks käsitluseks

Üldised soovitused
Kuigi diabeeti põdevatel patsientidel on keemiaravist tingitud kõrvaltoimete risk suurem, ei ole algne dooside muutmise soovitatav. Vajalik on sagedasem jälgimine kõrvaltoimete suhtes.
Diabeet suurendab vähktõvega patsientidel kardiovaskulaarsete tüsistuste arvu ja vastuvõtlikkust infektsioonidele.
Diabeedi tõttu võib haavade paranemine halveneda ning see võib viia operatsioonijärgsete tüsistuste arvu kasvuni.
Praktilised näpunäited
Hüpertensiooni, diabeedi ja vähktõve korral on vererõhuvärtuse eesmärgiks < 130/80 mm Hg.
Düslipideemia jälgimine on oluline, eriti patsientidel, kes saavad hormoonravi.
Keemiaravist tingitud perifeerne neuropaatia tekib diabeedihäigetel väiksemate kumulatiivsete dooside korral.
Diabeetikutel on nefrotoksilisuse risk platinapreparaatidega ravi korral suurem.
Mõne vähivastase ravimi toimed tekkivad lokaalsed infektsioonid nagu follikuliit ja gingiviit võivad diabeetikutel olla raskemini ravitavad ning need võivad viia suurema tõenäosusega süsteemsete infektsioonideni.
Glükokortikoidide kasutamisel on suurte boolusdooside asemel parem kasutada väiksemaid, päeva peale ära jaotatud ravimidoose.

Diabeedi ja vähi koosinemist on järjest enam kirjeldatud just II tüüpi diabeedi puhul ning seda sagedamini maksa-, endomeetriumi-, kolorektaal- ja rinnavähi haigetel. Kuna vähivastane ravi võib olla diabeediga haigetel komplitseeritud, tuleb neid vähivastase ravi jooksul sagedamini jälgida. Praktilised soovitused diabeediga vähihaigete paremaks käsitluseks on välja toodud tabelis 1 (3).

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemadega.

¹ Department of Hematology and Oncology, University of Tartu, Estonia,
² Hematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Estonia

Correspondence to:
Rille Pihlak
rille.pihlak@gmail.com

Keywords:
diabetes, cancer,
chemotherapy

SUMMARY

Diabetes and cancer

Rille Pihlak¹, Jana Jaal^{1,2}

Both diabetes and cancer are common diseases that have a great impact on health worldwide. Many cancer patients have diabetes as a comorbidity. Increased frequency of concurrent cancer and diabetes has been described in epidemiological studies for many types of cancer such as liver, endometrial, colorectal and breast cancer. The association between these two diseases may be due to hyperglycemia and common risk factors. Patients diagnosed

with cancer who have preexisting diabetes are at an increased risk for long-term all-cause mortality compared with those without diabetes. Both diabetes and anti-cancer chemotherapy cause similar complications, namely cardiovascular problems, peripheral neuropathy, renal impairment and infections. Because of these common complications, close monitoring of side effects and prevention is necessary in this group of patients .

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Psarakis HM. Clinical challenges in caring for patients with diabetes and cancer. *Diabetes Spectrum* 2006;19:157–62.
2. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin* 2010;60:207–21.
3. Ballova V, Pulla MP. ESMO handbook on cancer treatment in special clinical situations. 2013:72–88.
4. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2754–64.
5. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004;159:1160–7.
6. Konovalova O, Jaal J. Vähihaigete põhjustatud kardiotoksilisus. *Eesti Arst* 2012;91:84–92.
7. Superfin D, Iannucci AA, Davies AM. Commentary: oncologic drugs in patients with organ dysfunction: a summary. *Oncologist* 2007;12:1070–83.
8. Srokowski TP, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH. Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2170–6.
9. Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1243:54–68.
10. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3297–302.