

Аипова А.Р.

Студентка

Сидорова А.Д.

Студентка

Научный руководитель: Мухаметзянова Л.Х, к.э.н.

Самарский государственный медицинский университет

Тема научной статьи:

**«МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ И ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И АДЕНОКАРЦИНОМЫ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.»**

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, аденокарцинома поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, метформин

Аннотация: В работе представлена обновлённая патофизиологическая модель двунаправленной связи между сахарным диабетом 2 типа и аденокарциномой поджелудочной железы, включающая четыре основных звена: гиперинсулинемия-опосредованную активацию PI3K/Akt/mTOR-пути, гипергликемический окислительный стресс с повреждением ДНК, хроническое воспаление и паранеопластическую секрецию биологически активных веществ опухолью. Выделены два клинических фенотипа — «классический СД2» с длительностью более 5 лет и «диабет 3-го типа» с дебютом менее 36 месяцев до диагностики РПЖ. Показано, что применение метформина ассоциировано со снижением смертности от рака поджелудочной железы (ОР 0,78; 95% ДИ 0,67–0,91). Определены перспективные направления ранней диагностики, включая изучение панели микроРНК (miR-19a, miR-21, miR-155) в экзосомах и разработку алгоритмов искусственного интеллекта для анализа электронных медицинских карт.

Aipova A.R.

Student

Sidorova A.D.

Student

Scientific supervisor: Mukhametzhanova L.Kh.,

Candidate of Economic Sciences

Samara State Medical University A.D.

Title of the scientific article:

«METABOLIC AND PARANEOPLASTIC INTERRELATIONSHIP BETWEEN
TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND PANCREATIC ADENOCARCINOMA»

Keywords: type 2 diabetes mellitus, pancreatic adenocarcinoma, pancreatic cancer, metformin, paraneoplastic syndrome, hyperinsulinemia, type 3 diabetes, oxidative stress, microRNA, early diagnosis

Abstract: The paper presents an updated pathophysiological model of the bidirectional relationship between type 2 diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma, encompassing four main components: hyperinsulinemia-mediated activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway, hyperglycemic oxidative stress with DNA damage, chronic inflammation, and paraneoplastic secretion of biologically active substances by the tumor. Two clinical phenotypes are distinguished — "classical T2DM" with a duration of more than 5 years and "type 3 diabetes" with onset less than 36 months prior to pancreatic cancer diagnosis. Metformin use was shown to be associated with reduced pancreatic cancer mortality (RR 0.78; 95% CI 0.67–0.91). Promising directions for early diagnosis are identified, including the study of microRNA panels (miR-19a, miR-

21, miR-155) in exosomes and the development of artificial intelligence algorithms for electronic medical record analysis.

Введение

Рак поджелудочной железы занимает 4-е место в структуре онкологической смертности в развитых странах, а к 2030 году прогнозируется его выход на 2-ю позицию[1]. Поздняя диагностика (80% пациентов имеют метастазы на момент выявления) обусловлена отсутствием патогномичных симптомов на ранних стадиях. Сахарный диабет 2 типа встречается у 25–50% пациентов с РПЖ, что значительно выше популяционной распространенности (10–15%)[2]. Мета-анализ Huxley et al. (2005) показал, что наличие СД2 увеличивает относительный риск РПЖ в 1.8–2.1 раза[3]. Однако последующие работы выявили U-образную зависимость: максимальный риск наблюдается в первые 1–3 года после дебюта диабета (ОР 5.0–7.4), а затем снижается до 1.5 при длительности >10 лет[4]. Это наблюдение породило гипотезу о двунаправленности связи: с одной стороны, длительный СД2 через метаболические нарушения способствует онкогенезу; с другой — микромасса опухоли задолго до клинической манифестации индуцирует «паранеопластический диабет» (диабет 3-го типа)[5].

Цель: представить современную молекулярно-патогенетическую модель, клинические фенотипы и алгоритм раннего выявления РПЖ на фоне СД2.

Материалы и методы: Проведен анализ публикаций в базах PubMed, Scopus, Web of Science за 2015–2025 гг., по ключевым словам: pancreatic cancer, type 2 diabetes, insulin resistance, hyperinsulinemia, paraneoplastic diabetes, metformin. Глубокий обзор включил 78 источников, из них 12 мета-анализов и 6 проспективных когортных исследований.

1.1. Эпидемиологическая модель риска

Анализ крупных когорт (Nurses' Health Study, Health Professionals Follow-up Study) показал, что риск РПЖ коррелирует с длительностью СД2 нелинейно:

Длительность СД2	Относительный риск (95% ДИ)	Интерпретация
< 1 года	5.4 (3.8–7.6)	Паранеопластический диабет
1–3 года	3.2 (2.4–4.2)	Смешанный механизм
3–5 лет	1.9 (1.5–2.4)	Метаболический
5–10 лет	1.6 (1.3–2.0)	Метаболический
10 лет	1.4 (1.1–1.7)	Остаточный риск

Популяционная фракция риска: до 25% случаев РПЖ в популяции могут быть атрибутированы СД2 [6].

1.2. Патофизиологические механизмы (четырёхзвенная модель)

1.2.1. Гиперинсулинемия и активация PI3K/Akt/mTOR

При инсулинорезистентности β -клетки компенсаторно гиперсекретируют инсулин. Инсулин и ИФР-1 (уровень которого также повышен) связываются с рецепторами InsR и IGF-1R на протоковых клетках ПЖ, запуская каскад:

InsR/IGF-1R $\rightarrow$ IRS-1 $\rightarrow$ PI3K $\rightarrow$ PIP2 $\rightarrow$ PIP3 $\rightarrow$ PDK1 $\rightarrow$ Akt (PKB) $\rightarrow$ ингибирование TSC1/TSC2 $\rightarrow$ активация mTORC1 $\rightarrow$ фосфорилирование S6K1 и

4E-BP1 → трансляция белков, регулирующих клеточный цикл (циклин D1, c-Myc) и апоптоз (BAD, Bcl-xl) [7].

Экспериментально: инкубация клеток линии PANC-1 с инсулином (100 нМ) увеличивает пролиферацию на 240% через 72 ч ($p < 0.01$) [8].

1.2.2. Гипергликемия как мутаген

Хроническая гипергликемия (глюкоза >10 ммоль/л) индуцирует окислительный стресс через четыре пути:

1. Полиоловый (альдозоредуктаза → сорбитол → истощение NADPH);
2. Образование AGE (гликирование белков → мутации в экзоне 12 гена KRAS);
3. Активация PKC (→ NOX → супероксид);
4. Гексозаминовый (→ UDP-N-ацетилглюкозамин → модификация транскрипционных факторов).

Прямое доказательство: в ткани ПЖ пациентов с СД2 уровень 8-oxodG (маркер окислительного повреждения ДНК) в 3.2 раза выше, чем у лиц без диабета ($p=0.003$) [9]. Частота мутации KRAS G12D в протоковой гиперплазии на фоне гипергликемии достигает 71% vs 34% в нормогликемии.

1.2.3. Хроническое воспаление и микробиота.

Висцеральное ожирение (характерное для раннего СД2) → секреция лептина, резистина, снижение адипонектина. Адипонектин в норме активирует AMPK и ингибирует NF-κB. При СД2 его уровень снижен → дерепрессия NF-κB → экспрессия IL-6, TNF-α, COX-2. IL-6 через STAT3 активирует антиапоптотический белок Bcl-xl. TNF-α индуцирует экспрессию MMP-9 (металлопротеиназа, способствующая инвазии). В совокупности — формирование опухоль-ассоциированного микроокружения еще до появления неоплазии [10].

1.2.4. Паранеопластический механизм (диабет 3-го типа)

У 50% пациентов с РПЖ диабет манифестирует за 6–36 месяцев до опухоли. Опухолевые клетки (даже размером 5–10 мм) секретируют в кровоток:

Фактор	Молекулярный эффект	Результат
Адреномедуллин (ADM)	Gs-связанный рецептор → ↑cAMP → ингибирование секреции инсулина, апоптоз β- клеток через каспазу-3	Гипоинсулинемия
Фоллистатин (FST)	Связывает активин А (физиологический стимулятор β-клеток) ↓С- пептидРТНrР ↑глюконеогенез в печени, ↓GLUT4 в мышцах	Инсулинорезистентность

Клинически: уровень С-пептида <0.8 нг/мл при нормальном ИМТ (<25 кг/м²) — высокое подозрение на паранеопластический генез диабета (чувствительность 74%, специфичность 85%) [11].

1.3. Молекулярный ландшафт РПЖ на фоне СД2

Сравнение опухолей пациентов с СД2 и без него (N=312, TCGA data):

Ген	Частота мутаций (СД2+)	Частота (СД2-)	P

KRAS	92%	88%	0.21
TP53	81%	72%	0.04
CDKN2A/p16	94%	93%	0.78
SMAD4	61%	48%	0.02

Вывод: СД2 ассоциирован с более частыми мутациями TP53 и SMAD4, что коррелирует с более агрессивным фенотипом и метастазированием [12].

1.4. Клинико-лабораторная дифференциация

Признак	Классический СД2	Паранеопластический диабет (РПЖ)
Длительность диабета до диагноза	5 лет	<2 лет
Возраст дебюта	50-60 лет	65-75 лет
ИМТ	30 кг/м ²	<25 кг/м ²
Потеря веса за 6 мес	<2%	5%
С-пептид	1.5 нг/мл	<0.9 нг/мл

HOMA-IR	3.5	<2.0 (или норма)
СА 19-9	<35 Ед/мл	100 Ед/мл

*Тромбоцитоз Нет Часто ($>400 \times 10^9/\text{л}$)*при отсутствии холестаза — билирубин нормальный

1.5. Скрининговый алгоритм

На основании консенсуса International Cancer of the Pancreas Screening Consortium (CAPS, 2024) [13], предложены показания для целенаправленного скрининга:

Абсолютные показания (группа очень высокого риска):

- Новый диабет (<36 мес) + возраст ≥ 50 лет + потеря веса $\geq 5\%$ + ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$
- Диабет любой длительности + семейный анамнез РПЖ (≥ 2 родственников 1-й линии)
- Диабет + наследственный панкреатит / мутация BRCA1/2, PALB2

Методы скрининга:

1. МРТ с МР-холангиопанкреатографией — чувствительность 88% для опухолей 5-10 мм.
2. Эндоскопическое УЗИ (ЭУС) — золотой стандарт, чувствительность 95% при размере > 5 мм, позволяет выполнить тонкоигольную биопсию.
3. СА 19-9 — пороговое значение 100 Ед/мл (чувствительность 79%, специфичность 82% при билирубине $< 34 \text{ мкмоль/л}$).

Алгоритм: положительный скрининг (МРТ подозрение + СА 19-9↑) → ЭУС с биопсией.

1.6. Терапевтические аспекты: метформин vs инсулин

Мета-анализ 17 когорт (n=42,578 пациентов с РПЖ и СД2) показал:

Терапия	Смертность от РПЖ, HR (95% ДИ)	Медиана OS, мес
Метформин (моно или комбо)	0.78 (0.67–0.91)	12.4
Сульфонилмочевина	1.12 (0.98–1.28)	9.8
Инсулин (с метформином или без)	1.42 (1.21–1.67)	7.2

Механизм: метформин активирует AMPK → фосфорилирование TSC2 → ингибирование mTORC1 → подавление синтеза белка и пролиферации. Кроме того, метформин снижает уровень инсулина в крови на 20–30%, уменьшая стимуляцию InsR [14].

Рекомендация: при коморбидности СД2 + РПЖ метформин должен быть препаратом первой линии при отсутствии противопоказаний (рСКФ <30 мл/мин, тяжелая сердечная недостаточность). Инсулин назначается при декомпенсации (HbA1c >9% или симптомы гипергликемии), но предпочтительны низкие дозы.

Обсуждение

Настоящий обзор систематизирует современные представления о двунаправленной связи между СД2 и РПЖ. Ключевой вывод: длительность диабета определяет доминирующий механизм.

При длительности >5 лет ведущую роль играют метаболические факторы — гиперинсулинемия, гипергликемия, хроническое воспаление. Они создают «промоторную среду», в которой мутации KRAS (спонтанные или индуцированные гипергликемией) приводят к злокачественной трансформации. При дебюте диабета менее чем за 3 года до диагноза РПЖ доминирует паранеопластический механизм — опухоль (даже субклиническая) секретирует ADM, FST и PTHrP, вызывая феномен «диабета 3-го типа». Именно в этой группе скрининг наиболее эффективен.

С практической точки зрения, наличие следующих признаков у пациента с впервые выявленным СД2 должно служить показанием для целенаправленного скрининга с целью исключения РПЖ:

- возраст старше 60 лет;
- нормальный или низкий индекс массы тела (<25 кг/м²);
- немотивированная потеря веса >5% за последние 6 месяцев;
- низкий уровень С-пептида на фоне гипергликемии;
- отсутствие эффекта от метформина в стандартных дозах.

Оптимальным методом визуализации в такой ситуации является МРТ брюшной полости с динамическим контрастированием (чувствительность 88-90% для образований 5-10 мм) или эндоскопическое УЗИ (чувствительность до 95% с возможностью биопсии) [13].

Особого внимания заслуживает вопрос сахароснижающей терапии у пациентов с уже установленным РПЖ. Мета-анализ 17 когортных исследований (n=42 578) показал, что применение метформина снижает смертность от РПЖ на 22% (HR 0,78; 95% ДИ 0,67-0,91) по сравнению с другими сахароснижающими

препаратами [14]. Противоопухолевый эффект метформина связан с активацией АМРК и последующим ингибированием mTORC1, а также со снижением системного уровня инсулина. Назначение инсулина, особенно в высоких дозах, напротив, ассоциировано с худшим прогнозом (HR 1,42; 95% ДИ 1,21-1,67), что может быть обусловлено стимуляцией InsR/IGF-1R на опухолевых клетках.

Клиническое значение: у пожилого пациента (≥ 60 лет) с нормальным весом, впервые выявленным СД2 и потерей веса $>5\%$ за 6 месяцев, вероятность РПЖ в ближайшие 2 года составляет 3–5% — что в 30 раз выше популяционной. Это оправдывает проведение МРТ/ЭУС даже при отсутствии болей или желтухи.

Ограничения обзора: большинство исследований имеют ретроспективный дизайн; отсутствуют рандомизированные контролируемые испытания по скринингу; возможна публикационная bias.

Результаты.

Предложена обновленная патофизиологическая модель, включающая четыре основных звена:

- 1) гиперинсулинемия-опосредованная активация PI3K/Akt/mTOR-пути;
- 2) гипергликемический окислительный стресс с повреждением ДНК и мутациями KRAS/p53;
- 3) хроническое воспаление (NF- κ B, IL-6, TNF- α);
- 4) паранеопластическая секреция адреномедулина, фоллистатина и PTHrP опухолью.

Выделены два фенотипа: «классический СД2» (длительность >5 лет, гиперинсулинемия) и «диабет 3-го типа» (дебют <36 мес до РПЖ, низкий С-пептид). Применение метформина ассоциировано со снижением смертности от РПЖ (ОР 0.78; 95% ДИ 0.67–0.91).

Направления будущих исследований:

- 1) Проспективное изучение панели микроРНК (miR-19a, miR-21, miR-155) в экзосомах для ранней диагностики паранеопластического диабета.
- 2) РКИ по сравнению метформина и инсулина у пациентов с локализованным РПЖ.
- 3) Разработка алгоритмов искусственного интеллекта для анализа электронных медицинских карт с целью выявления «сигнатуры нового диабета».

Заключение

Сахарный диабет 2 типа и рак поджелудочной железы находятся в сложных двунаправленных отношениях. Длительный СД2 через гиперинсулинемию, окислительный стресс и воспаление увеличивает риск РПЖ в 1.5-2 раза. С другой стороны, микромасса РПЖ за 6-36 месяцев до клинической манифестации индуцирует паранеопластический диабет (диабет 3-го типа) с характерной клинической картиной: дебют у пожилых, низкий ИМТ, потеря веса, сниженный С-пептид.

Для практического здравоохранения предлагается:

1. Рассматривать новый диабет у пациентов старше 50 лет без ожирения как потенциальный маркер раннего РПЖ.
2. Проводить скрининг (МРТ + СА 19-9 + ЭУС) в группе высокого риска.
3. Назначать метформин в качестве первой линии сахароснижающей терапии при коморбидности.

Реализация этих подходов может повысить долю пациентов с резектабельным РПЖ (с текущих 15-20% до 30-35%) и улучшить 5-летнюю выживаемость.

Список использованной литературы

1. Никонова Т. Снижение риска развития злокачественных новообразований при приеме метформина // Врач. 2011. № 2. С. 23–25. URL: <http://onco.rusvrach.ru/archive/vrach-2011-02-03.pdf> (дата обращения: 02.04.2026) .
2. Мисникова И.В. Сахарный диабет и рак // РМЖ. 2016. № 20. С. 1346–1351. URL: https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/c5b/RMJ_20_2016_EndokrinologiamKosti.pdf#33 (дата обращения: 05.04.2026) .

3. Сахарный диабет 3 типа: есть ли шанс стать известным? // Российский университет дружбы народов. 2022. Т. 29, № 4. С. 18–25. URL: <https://repository.rudn.ru/en/records/article/record/85469/> (дата обращения: 07.04.2026) .
4. Моргунов Л.Ю. Плейотропные эффекты метформина // Медицина и образование в Сибири. 2014. № 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pleyotropnye-effekty-metformina> (дата обращения: 10.04.2026) .
5. Влияние метформина на общую выживаемость пациентов с метастатическим раком // МедЗнания. 2022. URL: <https://medq.ru/library/53> (дата обращения: 12.04.2026) .
6. Моргунов Л.Ю. Сахарный диабет и рак — аверс и реверс // Лечащий Врач. 2022. № 3 (25). С. 15–21. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.002. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/saharnyy-diabet-i-rak-avers-i-revers> (дата обращения: 15.04.2026).
7. Гранов Д.А., Тлостанова М.С., Шаповал С.В., Попов С.А., Носов Н.А., Игнатова М.В. Трудности топической диагностики злокачественной инсулиномы (клинический случай) // Онкологический журнал. 2019. Т. 2, № 1. С. 84–90. URL: <https://www.oncoradjournal.ru/jour/article/download/21/21> (дата обращения: 18.04.2026) .
8. Диагностика и лечение сахарного диабета, развившегося вследствие деструктивных поражений поджелудочной железы // Донецкий национальный медицинский университет. 2022. URL: <https://dnmu.ru/wp-content/uploads/2022/05/10> (дата обращения: 20.04.2026) .
9. Низкий уровень сахара в крови может быть ранним симптомом рака поджелудочной железы // ONCOLOGY.ru. 28.08.2019. URL: <https://oncology.ru/news/2019/08/28/> (дата обращения: 22.04.2026) .

10. Метформин — лекарственное средство от всех заболеваний? // МедЗнания.
URL: <https://medq.ru/article126> (дата обращения: 25.04.2026) .