

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-43-49>

# Онкоэндокринология: метаболические последствия андрогендепривационной терапии рака предстательной железы агонистами ЛГРГ

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Е.Ю. Грицкевич<sup>1</sup>, Т.Ю. Демидова<sup>1</sup>, А.А. Быстров<sup>2</sup>, М.Р. Матуров<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия

<sup>2</sup> Обособленное подразделение Центр амбулаторной онкологической помощи помощи ГБУЗ ГКБ имени Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы; ул. Верхняя Первомайская, д. 29, г. Москва, 105077, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Поликлиническое отделение), Старопетровский пр-д, д. 6, стр. 2, г. Москва, 125130, Россия

**Контакт:** Грицкевич Елена Юрьевна, [genyan.7@mail.ru](mailto:genyan.7@mail.ru)

## Аннотация:

**Введение.** Рак предстательной железы (РПЖ) является гормончувствительной опухолью, поэтому андрогендепривационная терапия (АДТ) является одной из опций в лечении этого широко распространенного заболевания. АДТ направлена на блокирование синтеза или действия андрогенов, которые стимулируют пролиферацию ткани предстательной железы, путем двусторонней орхэктомии или использования лекарственных препаратов. Основными из используемых препаратов являются агонисты лютеинизирующего гормона-рилизинг гормона (аЛГРГ). Ятрогенный гипогонадизм приводит к ингибированию пролиферации опухоли, однако увеличивает вероятность осложнений, связанных с андрогенной депривацией, в том числе и метаболических, которые ассоциируются с негативными кардиоваскулярными исходами. При этом сих пор не вполне ясно, какие механизмы опосредуют влияние терапии аЛГРГ на сердечно-сосудистые риски.

**Материалы и методы.** В исследование включены 99 человек. Их средний возраст составил 69 лет (95%-ный доверительный интервал: 61,5–79,2 года). Для клинической оценки метаболических изменений измеряли окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ), проводили анализ уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), гликированного гемоглобина (HbA1c), триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ) перед инициацией АДТ и через 3, 6 и 12 месяцев.

**Результаты.** Зафиксированы следующие изменения исследуемых параметров: метаболические параметры исходно, через 3, 6 и 12 месяцев соответственно: ОТ (см): 91,5, 95,4 (+4,2%), 96,1 (+5,0%), 96,4 (+5,4%) (для всех отличий  $p \leq 0,05$ ); ИМТ (кг/м<sup>2</sup>): 27,4, 28,2 (+2,9%), 28,4 (+3,6%), 28,4 (+3,6%) ( $p \leq 0,004$  для всех отличий, кроме различия между результатами через 6 и 12 месяцев —  $p = 0,995$ ); ГПН, ммоль/л: 5,2–5,7 (+9,6%)–5,8 (+11,5%)–5,9 (+13,5%) ( $p \leq 0,003$ ); HbA1c, %: 5,4–5,7 (+5,6%)–5,8 (+7,4%)–5,9 (+9,2%) ( $p < 0,001$ ); ТГ, ммоль/л: 1,7–1,9 (+11,8%)–2,0 (+17,6%)–2,1 (+23,5%) ( $p \leq 0,004$ ), ОХ, ммоль/л: 5,2–5,6 (+7,7%)–5,8 (+11,5%)–5,9 (+13,5%) ( $p < 0,001$ ). Статистически значимые положительные корреляции отмечены между исходной ОТ и динамикой ГПН ( $R=0,233$ ,  $p=0,020$ ); исходным ИМТ и динамикой ТГ ( $R=0,301$ ,  $p=0,002$ ). Немного не достигла уровня статистической значимости положительная корреляция между исходной ОТ и динамикой ТГ ( $R=0,196$ ,  $p=0,052$ ).

**Выводы.** При монотерапии аЛГРГ наблюдались тенденция к увеличению ОТ, веса пациентов, повышался уровень ГПН, HbA1c, ОХ, ТГ. Наибольшее повышение ОТ, ИМТ, концентрации ОХ и ГПН происходило в первые 3 месяца терапии, после чего скорость их роста снижалась. Необходимы дальнейшее изучение метаболических и гормональных осложнений АДТ и расширение доказательной базы для проверки полученных данных и разработки механизмов профилактики осложнений.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, метаболические нарушения, андроген-депривационная терапия, онкоэндокринология.

**Для цитирования:** Грицкевич Е.Ю., Демидова Т.Ю., Быстров А.А., Матуров М.Р. Онкоэндокринология: метаболические последствия андрогендепривационной терапии рака предстательной железы агонистами ЛГРГ. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(3):43-49. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-43-49>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-43-49>

# Oncoendocrinology: metabolic consequences of androgen-deprivation therapy for prostate cancer with LHRH agonist

CLINICAL RESEARCH

**E.Yu. Gritskevich<sup>1</sup>, T.Yu. Demidova<sup>1</sup>, A.A. Bystrov<sup>2</sup>, M.R. Maturov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovitiano str, Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> Outpatient Cancer Care Centre at Pletnev Municipal Clinical Hospital at Moscow Healthcare Department; 29 ul. Verkhnyaya Pervomayskaya, Moscow, 105077, Russia

<sup>3</sup> Moscow Municipal Oncology Hospital No.62 of Moscow Healthcare Department; 6, str. 2 Staropetrovskiy pr-d, Moscow, 125130, Russia

**Contacts:** Elena Yu. Gritskevich, [genyan.7@mail.ru](mailto:genyan.7@mail.ru)

## Summary:

**Objective.** Prostate cancer (PCa) is a hormone-sensitive tumor, therefore, androgen-deprivation therapy (ADT) is one of the options in the treatment of this widespread disease. ADT aims to block the synthesis or action of androgens that stimulate the proliferation of prostate tissue through bilateral orchiectomy or the use of drugs. The main drugs used are luteinizing hormone-releasing hormone (aLHRH) agonists. Iatrogenic hypogonadism leads to inhibition of tumor proliferation, but increases the likelihood of complications associated with androgenic deprivation, including metabolic ones, which are associated with negative cardiovascular outcomes. However, it is still not entirely clear which mechanisms mediate the effect of aLHRH therapy on cardiovascular risks.

**Design.** Follow-up study.

**Materials and Methods.** The study included 99 patients. The mean age was 69 years old (95% confidence range: 61.5–79.2 years old). To assess metabolic consequences, waist circumference (WC), body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), HbA1c, total cholesterol (TC), triglycerides, were measured prior to and 3, 6 and 12 months after after androgen deprivation therapy (ADT). ADT initiation. To glucose and other metabolic parameters.

**Results.** The following changes were noted in test parameters: metabolic parameters (basic 3, 6 and 12 months later, respectively): WC (cm): 91.5, 95.4 (+4.2%), 96.1

(+5.0%), 96.4 (+5.4%) (for all differences  $p \leq 0.05$ ); BMI (kg/m<sup>2</sup>): 27.4, 28.2 (+2.9%), 28.4 (+3.6%), 28.4 (+3.6%) ( $p \leq 0.004$  for all differences, save for differences between values in 6 and 12 months —  $p = 0.995$ ); FPG, mmol/l: 5.2–5.7 (+9.6%)–5.8 (+11.5%) – 5.9 (+13.5%) ( $p \leq 0.003$ ); HbA1c, %: 5.4–5.7 (+5.6%)–5.8 (+7.4%) – 5.9 (+9.2%) ( $p < 0.001$ ); TG, mmol/l: 1.7–1.9 (+11.8%)–2.0 (+17.6%) – 2.1 (+23.5%) ( $p \leq 0.004$ ), TC, mmol/l: 5.2–5.6 (+7.7%)–5.8 (+11.5%)–5.9 (+13.5%) (for all differences  $p \leq 0.001$ ). Statistically significant positive correlations were noted between baseline WC and FPG dynamics ( $R = 0.233$ ,  $p = 0.020$ ); baseline BMI and TG dynamics ( $R = 0.301$ ,  $p = 0.002$ ). The positive correlation between baseline WC and TG dynamics did not reach the level of statistical significance ( $R = 0.196$ ,  $p = 0.052$ ).

**Conclusion.** aLHRH monotherapy led to the trend of increase in WC, body mass, TC demonstrated an increase. The highest increase in WC, BMI, FPG, HbA1c, TC, TG was recorded within first 3 months of therapy, then the rate of increase diminished. Further study of metabolic and hormonal complications from ADT and evidence base enhancement are required in order to check the data and develop measures to prevent complications.

**Key words:** prostate cancer, antagonists of luteinizing hormone-releasing hormone, metabolic disorders, androgen deprivation therapy, oncoendocrinology.

**For citation:** Gritskevich E.Yu., Demidova T.Yu., Bystrov A.A., Maturov M.R. Oncoendocrinology: metabolic consequences of androgen-deprivation therapy for prostate cancer with LHRH agonist. *Experimental and clinical urology* 2020;(3):43-49. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-43-49>

## ВВЕДЕНИЕ

Онкоэндокринология – наука, возникшая на границе эндокринологии и онкологии, изучающая не только опухоли гормон-продуцирующих органов и тканей, но и возможности применения гормонотерапии в лечении гормончувствительных опухолей.

Рак предстательной железы (РПЖ) является гормончувствительной опухолью, поэтому андрогендепривационная терапия (АДТ) является одной из опций в лечении этого широко распространенного заболевания [1]. АДТ направлена на блокирование синтеза или действия андрогенов, которые стимулируют пролиферацию ткани предстательной железы, путем двусторонней орхэктомии или использования лекарственных препаратов [2]. Основными из используемых препаратов являются агонисты лютеинизирующего гормона-рилизинг гормона (аЛГРГ). Действие аЛГРГ реализуется на уровне рецепторов к рилизинг-гормону, десенсибилизация которых ведет к снижению продукции лютеинизирующего гормона гипофизом и в дальнейшем к снижению выработки тестостерона клетками Лейдига в яичках. Ятрогенный гипогонадизм приводит к ингибированию пролиферации опухоли, однако увеличивает вероятность осложнений, связанных с андрогенной депривацией, в том числе и метаболических, которые ассоциируются с негативными кардиоваскулярными исходами [3].

Проблема негативного влияния АДТ на сердечно-сосудистую систему обсуждается со времени появления концепции гормонотерапии РПЖ [4]. Эстрогены, которые ранее использовались с этой целью были исключены из практики по причине кардиотоксичности: они снижали опухолево-специфичную смертность, но негативно влияли на общую продолжительность жизни за счет увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений [4]. Одним из важнейших исследований, изучающих осложнения АДТ, стало исследование 2006 года N.L. Keatingi соавт., в котором выявлено увеличение распространенности сахарного диабета, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти у мужчин, получавших агонисты ЛГРГ. Авторами проведено большое популяционное исследование с участием 73 196 мужчин в США на основании данных SEER-Medicare. Среди пациентов, получающих АДТ аналогами

ЛГРГ по поводу РПЖ, в возрасте 66 лет и старше было отмечено повышение риска развития диабета на 44%, ИБС – на 16%, ОИМ – на 11%, внезапной сердечно-сосудистой смерти на 16% [5]. При этом сих пор не вполне ясно, какие механизмы опосредуют влияние терапии аЛГРГ на сердечно-сосудистые риски. Большое количество работ подтвердило влияние АДТ на такие потенциально значимые факторы риска как окружность талии (ОТ), массу тела, состав тела с увеличением количества жира и уменьшением мышечной массы, уровень общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), глюкозу плазмы натощак (ГПН), HbA1c, что может привести к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6-9].

*Актуальность исследования.*

В современных европейских рекомендациях по лечению РПЖ указано, что АДТ аналогами ЛГРГ снижает чувствительность к инсулину и повышает уровень инсулина натощак, что считается маркером инсулинорезистентности (индекс НОМА). Обсуждается также потенциальная роль дефицита тестостерона при АДТ в предрасположенности к дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и, следовательно, дефициту инсулина [10]. Множество исследований показали связь андрогенного дефицита и сахарного диабета 2 типа [11]. Особенностью пациентов с РПЖ, получающих АДТ, в отличие от пациентов с гипогонадизмом и сахарным диабетом, является резкий и значительно выраженный андрогенный дефицит, что позволяет исследователям проспективно оценить причинно-следственную связь АДТ и сахарного диабета. Таким образом, АДТ представляет собой специфическую «экспериментальную модель», для оценки роли тяжелого дефицита тестостерона в гомеостазе глюкозы. Различные виды АДТ по-разному влияют на углеводный обмен и ССЗ, что диктует необходимость рандомизировать пациентов в исследованиях в соответствии с получаемой терапией [12].

Таким образом, тяжелый дефицит тестостерона вследствие АДТ способствует предрасположенности к гипергликемии и развитию сахарного диабета у этих пациентов [13]. Изучаются патогенетические механизмы, приводящие к гипергликемии при гормонотерапии РПЖ. В работах, изучающих нарушения углеводного обмена, показано, что инсулинорезистентность или ожи-

рение, наблюдающиеся у пациентов с андрогенным дефицитом не могут автономно вызывать сахарный диабет, поскольку даже у людей с крайней резистентностью к инсулину вследствие мутации рецептора инсулина не развивается сахарный диабет из-за адекватной компенсации секреции инсулина  $\beta$ -клетками [13], зато исследования, касающиеся осложнений сахарного диабета подтверждают роль инсулинорезистентности в генезе микро-и макрососудистых осложнений [14]. Следовательно, накопление данных, подтверждающих развитие гипергликемии у пациентов, получающих аЛГРГ при РПЖ, свидетельствует о том, что тяжелый дефицит тестостерона предрасполагает к неспособности  $\beta$ -клеток компенсировать резистентность к инсулину. Требуется дополнительные проспективные исследования для выяснения факторов риска, сроков развития и возможностей профилактики таких нарушений, в том числе, на российской популяции пациентов.

Целью настоящего исследования стало изучение нарушений углеводного и жирового обмена у пациентов с местно-распространенным РПЖ (pT3N0M0) или биохимическим рецидивом, получавших лечение аЛГРГ на базе ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ» и ГБУЗ МГОБ №62 с 2017 по 2019 гг.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа представляет собой проспективное исследование. Для оценки метаболических нарушений производилось измерение окружности талии (ОТ), индекса массы тела (ИМТ), анализ уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), гликированного гемоглобина (HbA1c), триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ) перед ини-

циацией АДТ и через 3, 6 и 12 мес. после. Полученные данные обрабатывались в программе IBM SPSS Statistics 23.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 99 участников, средний возраст которых составил 69 лет (95% доверительный интервал (ДИ): 61,5–79,2 лет). Рассчитывались средние значения исследуемых параметров исходно, через 3, 6 и 12 мес. Изменения показателей (в том числе в % от базовых значений) составили: ОТ, в см.: 91,5–95,4 (+4,2%)–96,1 (+5,0%)–96,4 (+5,4%) ( $p \leq 0,017$ ); ИМТ, кг/м<sup>2</sup>: 27,4–28,2 (+2,9%)–28,4 (+3,6%)–28,4 (+3,6%) ( $p \leq 0,004$ ), кроме сравнения результатов за 6 и 12 мес. –  $p = 0,995$ ); ГПН, ммоль/л: 5,2–5,7 (+9,6%)–5,8 (+11,5%)–5,9 (+13,5%) ( $p \leq 0,003$ ); HbA1c, %: 5,4–5,7 (+5,6%)–5,8 (+7,4%)–5,9 (+9,2%) ( $p < 0,001$ ); ТГ, ммоль/л: 1,7–1,9 (+11,8%)–2,0 (+17,6%)–2,1 (+23,5%) ( $p \leq 0,004$ ), ОХ, ммоль/л: 5,2–5,6 (+7,7%)–5,8 (+11,5%)–5,9 (+13,5%) ( $p < 0,001$ ), данные представлены в таблице 1.

Статистический анализ на межгрупповые различия в динамике проводился по данным модели повторных измерений (MANOVA) – различия статистически значимы,  $p < 0,001$ .

ИМТ до начала терапии выходил за пределы нормальных значений, что соответствует данным больших эпидемиологических исследований в отношении мужчин этого возраста [16]. На графиках представлены изменения исследуемых параметров, из которых видно, что максимальный прирост ИМТ и ОТ отмечался в первые 3 месяца от начала терапии. После 6 месяцев терапии прирост ИМТ не отмечается, в то время как ОТ увеличилась статистически значимо, хотя и с небольшой дельтой (рис. 1). ■

Таблица 1. Динамика исследуемых параметров исходно, через 3, 6, 12 месяцев

Tab. 1. Dynamics of the studied parameters at baseline, after 3, 6, 12 months

Параметр, среднее (Parameter, Mean)	Этапы регистрации показателей measurement time				p
	Исходно N=99 basic	Через 3 мес. N=99 In 3 months	Через 6 мес. N=99 In 6 months	Через 12 мес. N=99 In 12 months	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI kg/m <sup>2</sup>	27,39±3,2	28,23±3,3	28,41±3,3	28,39±3,3	P 1-2 <0,001 P 2-3 <0,001 P 3-4 =0,995
ОТ, см WC, cm	91,41±6,6	95,38±6,9	96,1±7,1	96,41±6,9	P 1-2 <0,001 P 2-3 <0,003 P 3-4 <0,003
HbA1c, %	5,36±0,6	5,66±0,8	5,77±0,8	5,89±0,8	P 1-2 <0,001 P 2-3 <0,001 P 3-4 <0,001
ГПН, ммоль/л FPG, mmol/l	5,18±0,9	5,66±0,9	5,77±0,9	5,91±1,1	P 1-2 <0,001 P 2-3 <0,001 P 3-4 <0,003
ОХ, ммоль/л TC, mmol/l	5,15±0,8	5,58±0,9	5,78±0,9	5,90±1,0	P 1-2 <0,001 P 2-3 <0,001 P 3-4 <0,001
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	1,66±0,9	1,93±1	1,99±1,1	2,07±1,2	P 1-2 <0,001 P 2-3 <0,001 P 3-4 <0,004

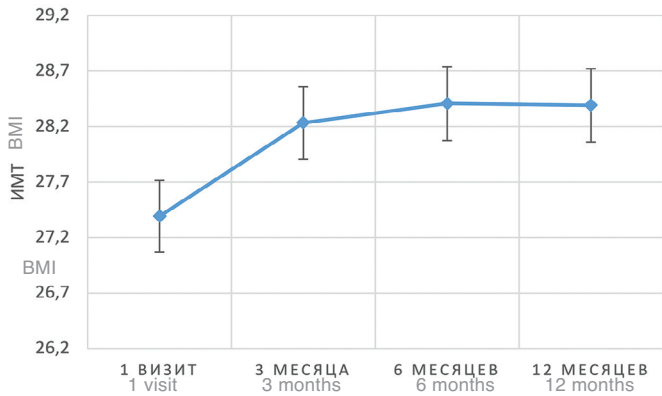


Рис. 1. Динамика среднего уровня ИМТ  
Fig. 1. Dynamics of the average BMI level

Изменение ОТ было наиболее впечатляющими составило 4 см (рис. 2). Между динамикой показателей ИМТ и ОТ выявлена статистически значимая положительная корреляция ( $R=0,487$ ,  $p<0,001$ ). Интересно, что аналогичная корреляция выявлена между ИМТ и HbA1c ( $R=0,245$ ,  $p=0,015$ ).

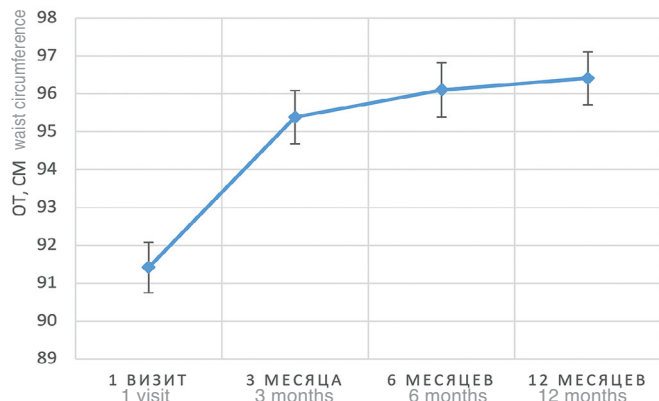


Рис. 2. Динамика среднего уровня ОТ  
Fig. 2. Dynamics of the average level of OT

Средние показатели ГПН и HbA1c возрастали более плавно, но неуклонно в течение года (рис. 3).

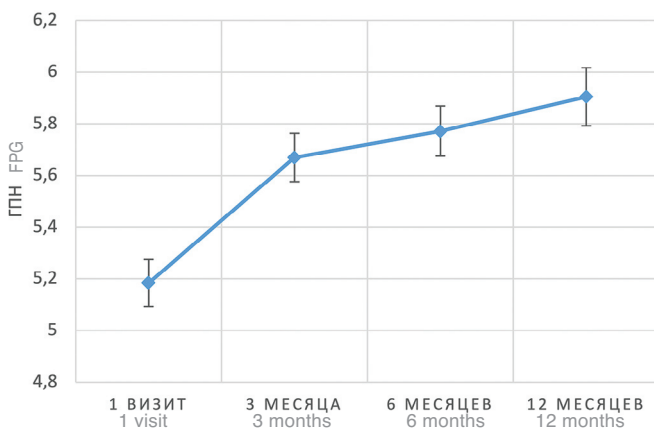


Рис. 3. Динамика среднего уровня ГПН  
Fig. 3. Dynamics of the average fasting blood plasma glucose level

В исследование включались и пациенты с ранее выявленными нарушениями углеводного обмена, в том числе с сахарным диабетом 2 типа. Количество пациентов с HbA1c  $\geq 6,5\%$ , что является критерием диагностики сахарного диабета при наличии подтверждения (дважды

определенный HbA1c или однократное определение HbA1c + однократное определение уровня глюкозы крови) увеличилось с 4 до 8 человек за год. Существенно увеличилось количество пациентов с HbA1c  $\geq 6,0\%$  и  $< 6,5\%$ . На старте исследования таких пациентов было четверо, через год от начала терапии лиц с данными показателями HbA1c стало 18. На гистограмме представлены изменения HbA1c в процессе терапии (рис. 4,5).

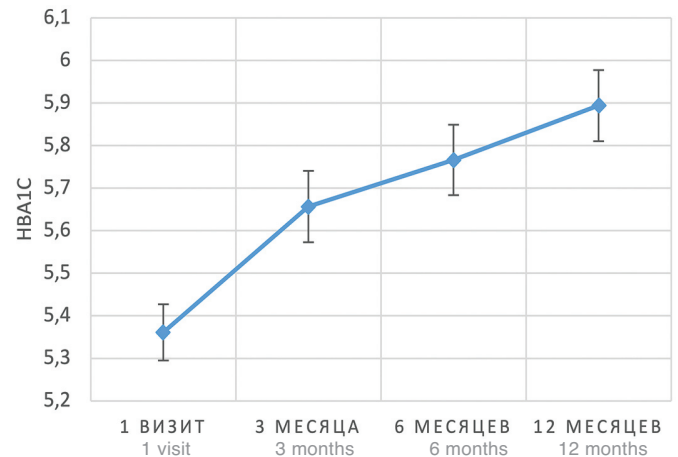


Рис. 4. Динамика среднего уровня HbA1c  
Fig. 4. Dynamics of the average level of HbA1c

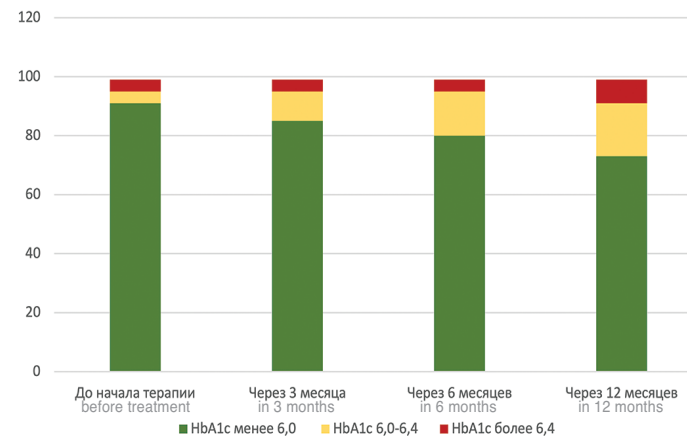


Рис. 5. Гистограмма, показывающая динамику показателей HbA1c  
Fig. 5. Histogram showing the dynamics of HbA1c indicators

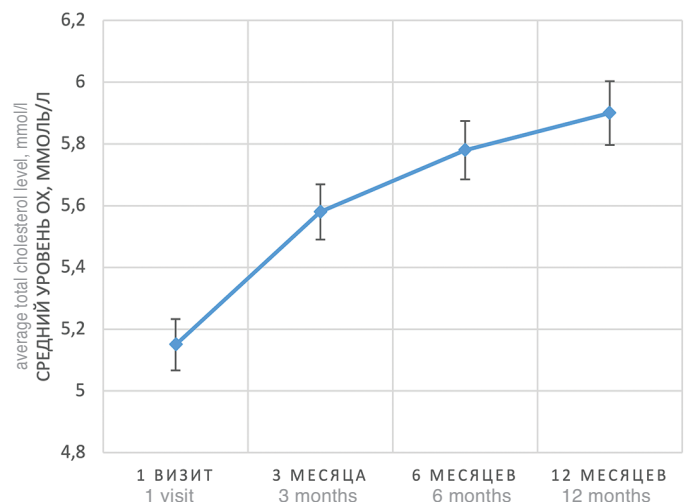


Рис. 6. Динамика среднего уровня ОХ  
Fig. 6. Dynamics of the average level of total cholesterol

При оценке ОХ и ТГ выявлено, что данные показатели также увеличивались с течением времени (рис. 6 и рис. 7). Подъем ОХ был плавным на протяжении всего периода наблюдения, через год увеличение составило 12,7%.

Наибольшему относительному увеличению подвергся показатель триглицеридов крови. За год изменение составило 19,8% (рис. 7).

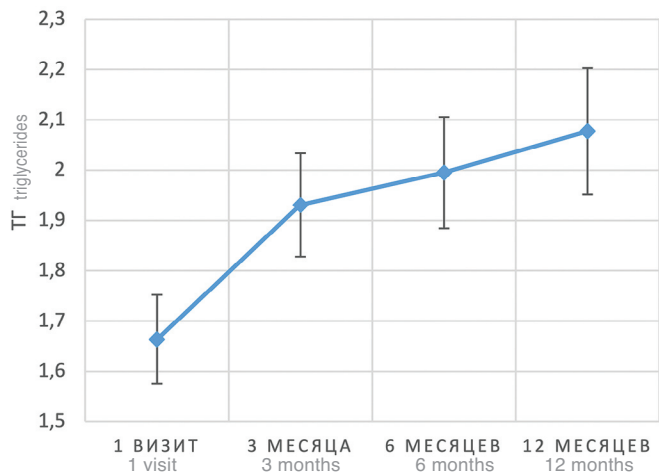


Рис. 7. Динамика среднего уровня ТГ  
Fig. 7. Dynamics of the average triglyceride level

Нами также было проанализировано влияние некоторых исходных параметров (возраста, ИМТ, ОТ) на изменение биохимических показателей. При разделении на две группы в зависимости от возраста отмечены следующие особенности каждой из возрастных групп: пациенты до 70 лет (N=46) на старте имели несколько меньший средний показатель ГПН (M=5,09+1,1), однако более значительный прирост за первые 3 месяца (рис 8). Однако при статистическом анализе различия между группами оказались статистически незначимыми.

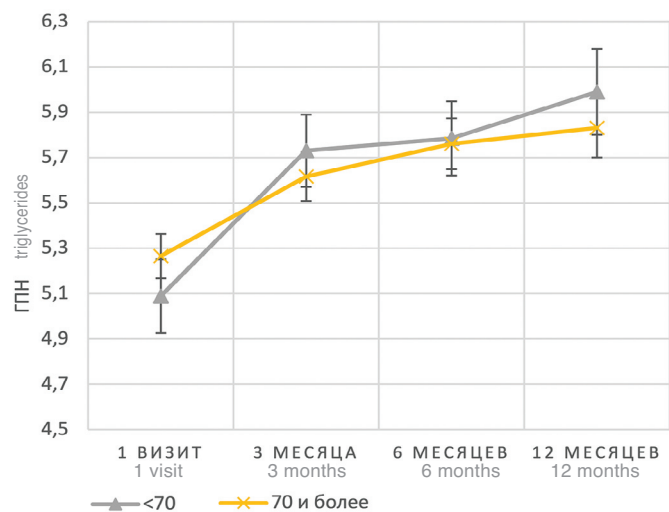


Рис. 8. Графики изменения средних значений ГПН в зависимости от возраста  
Fig. 8. Graphs of changes in mean values of fasting blood plasma glucose depending on age

Согласно исходной ОТ, пациенты были разделены на 2 группы с точкой разделения 94 см: ОТ<94 см (N=63), ОТ≥94 см (N=36). При анализе изменения ГПН

в зависимости от ОТ выявлено, что ОТ менее 94 см связана с меньшими средними показателями ГПН во всех временных точках, однако статистически значимые различия отмечаются в 3 и 6 месяцев от начала терапии (рис. 9).

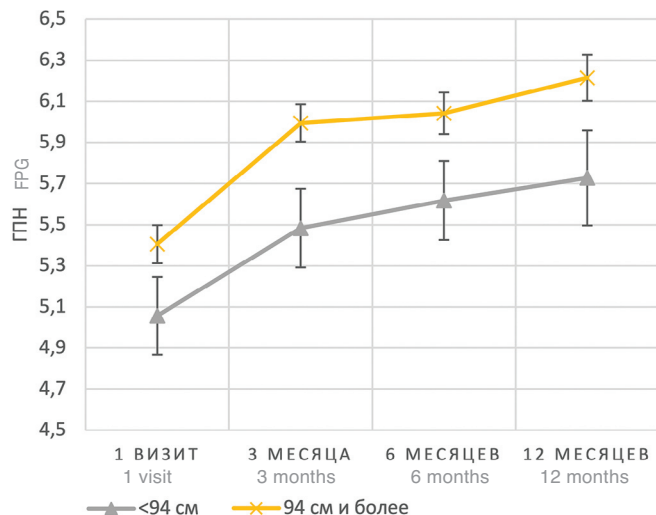


Рис. 9. Графики изменения ГПН в зависимости от исходной ОТ  
Fig. 9. Graphs of fasting blood plasma glucose changes depending on the initial waist circumference

Разделение на группы в зависимости от исходного ИМТ произведено по разделительной точке 27 кг/м<sup>2</sup>. В группе с ИМТ>27 кг/м<sup>2</sup> (N=54) и группе с ИМТ ≤27 кг/м<sup>2</sup> (N=45) средние значения ГПН практически не различались во всех временных точках (рис. 10). Увеличение ГПН за первые 3 месяца было максимальным, далее происходило постепенное увеличение ГПН, при этом в обеих группах увеличение за последние 6 месяцев было статистически незначимым.

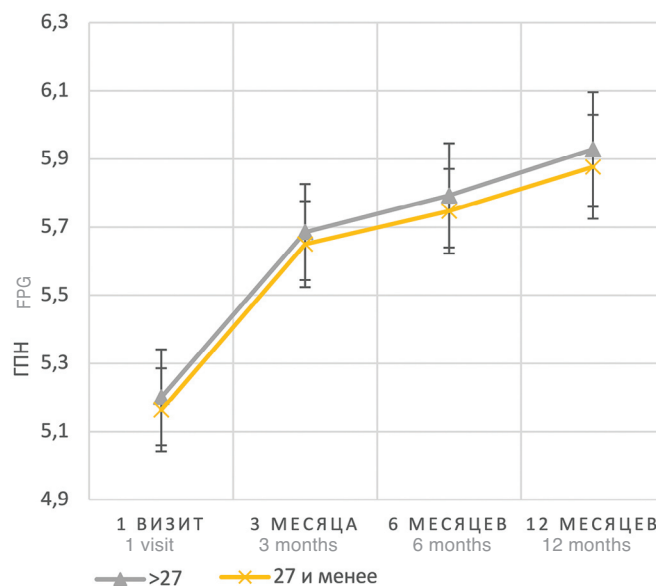


Рис. 10. Графики изменения ГПН в зависимости от исходного ИМТ  
Fig. 10. Graphs of changes in fasting blood plasma glucose depending on the initial BMI

Также был проведен корреляционный анализ исходных показателей возраста, ОТ и ИМТ с динамикой показателей ГПН, ТГ, массы тела за 1 год. Статистически

значимые положительные корреляции отмечены между исходной ОТ и динамикой ГПН ( $R=0,233$ ,  $p=0,020$ ); исходным ИМТ и динамикой ТГ ( $R=0,301$ ,  $p=0,002$ ). Немного не достигла уровня статистической значимости положительная корреляция между исходной ОТ и динамикой ТГ ( $R=0,196$ ,  $p=0,052$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, гормонотерапия РПЖ сопряжена с неблагоприятными метаболическими изменениями [17]. Однако, в настоящее время изучается возможность выявления этих нарушений путем своевременного контроля и коррекции нарушений углеводного обмена и нарушений липидного обмена в том числе с применением антидиабетических препаратов и статинов [18]. Наиболее широко изучаемым в лечении ранних нарушений углеводного обмена является препарат из группы бигуанидов – метформин. Он был изучен и у пациентов, получающих АДТ [19]. Кроме влияния на углеводный обмен предполагают дополнительный плейотропный эффект препарата, заключающийся в его антипролиферативном действии на прогрессирующую опухоль. Отмечено улучшение общей выживаемости, увеличение времени до появления костных метастазов, улучшение опухолево-специфической выживаемости у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, принимающих метформин, по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 2 типа, которые не принимали метформин [19]. В свою очередь, не было обнаружено связи между использованием других противодиабетических препаратов и опухолево-специфической выживаемостью или общей выживаемостью [19].

В последнее время American Heart Association, American Cancer Society и American Urologic Association, а

также European Association of Urology рекомендуют модификацию факторов риска с помощью гиполипидемической, антигипертензивной, гипогликемической терапии, признавая потенциальный риск сердечно-сосудистых осложнений при АДТ [20-25]. Таким образом, нет сомнений в актуальности данной проблемы и требуется проведение исследований в России для изучения возможности улучшения качества и увеличение продолжительности жизни этих пациентов.

## ВЫВОДЫ

Сильной стороной данного исследования является проспективность, позволяющая оценить метаболические параметры на протяжении первого года терапии. Ограничением является отсутствие группы сравнения и ограниченный период наблюдения. В нашем исследовании у пациентов, получающих монотерапию аЛПРГ по поводу РПЖ отмечалось увеличение ОТ, ИМТ, что коррелировало с развитием нарушений углеводного обмена, существенно изменялись показатели липидного обмена. Наиболее значимый прирост ОТ, ИМТ, ГПН происходил в первые три месяца терапии, после чего скорость их роста снижалась. Наиболее выраженным изменениям подверглись ТГ крови.

Согласно полученным результатам, может быть целесообразен контроль ОТ, ИМТ и, вероятно, показателей углеводного и липидного обмена через 3 и 12 мес. после начала АДТ для выявления ранних нарушений метаболизма и их коррекции, что возможно в условиях междисциплинарного взаимодействия онкологов и эндокринологов. Однако необходимо дальнейшее изучение метаболических осложнений АДТ и расширение доказательной базы для проверки полученных данных и разработки механизмов профилактики осложнений. ■

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1941;1: 293-7.
- Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в терапии больных раком предстательной железы. *Медицинский совет* 2018;19: 96-100. doi: 10.21518/2079-701X-2018-19-96-100 [Alexeev B. Ya., Nyushko K. M., Kaprin A. D. Lutinizating hormone releasing hormone analogues in the treatment of patients with prostate cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2018;19: 96-100. doi: 10.21518/2079-701X-2018-19-96-100. (In Russian)].
- Nishiyama T, Ishizaki F, Anraku T, Shimura H, Takahashi K. The influence of androgen deprivation therapy on metabolism in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(2):657-60. doi: 10.1210/jc.2004-1611
- Garnick MB. Leuprolide versus diethylstilbestrol for previously untreated stage D2 prostate cancer: results of a prospectively randomized trial. *Urology* 1986; 27 (1 Suppl):21-8.
- Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4448-56. doi: 10.1200/JCO.2006.06.2497.
- Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):599-603. doi: 10.1210/jcem.87.2.8299.
- Smith MR. Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Urology* 2004;63(4): 742-5. doi: 10.1016/j.urology.2003.10.063.
- Mitsuzuka K, Arai Y. Metabolic changes in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy. *Int J Urol* 2018;25(1):45-53. doi: 10.1111/iju.13473.
- Urushima H, Inomata-Kurashiki Yu, Nishimura K, Sumi R, Shimomura I, Nonomura N, Ito T, et al. The effects of androgen deprivation therapy with weight management on serum aP2 and adiponectin levels in prostate cancer patients. *Aging Male* 2015;18(2): 72-76. doi: 10.3109/13685538.2015.1017809
- Mauvais-Jarvis F. Androgen-deprivation therapy and pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction in men. *J Diabetes Complications* 2016; 30 (3):389-90. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.01.007.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

11. Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Роль заместительной терапии тестостероном при сахарном диабете 2 типа. *РМЖ* 2018;11(2):110–115. [T.Yu. Demidova, D.V. Skuridina. Role of testosterone replacement therapy in type 2 diabetes mellitus. *RMZh-RMJ* 2018;11(2):110–115. (In Russian)].
12. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(1):39–46. doi: 10.1093/jnci/djp404.
13. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4):1305–8. doi: 10.1210/jc.2005-2507.
14. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2006;116(7):1802–1812. doi: 10.1172/JCI29103.
15. Frisbee JC. Obesity, insulin resistance, and microvascular adaptation. *Microcirculation* 2017;24(2). doi: 10.1111/micc.12346.
16. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Имаева А. Э., Концевая А. В., Муромцева и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал* 2018;23(6):123–130. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130. [Balanova Yu. A., Shalnova S.A., Deev A.D., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Muromtseva G.A. et al. Obesity in russian population - prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian journal of cardiology* 2018;23(6):123–130. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130. (In Russian)].
17. Timilshina N, Breunis H, Alibhai SM. Impact of androgen deprivation therapy on weight gain differs by age in men with nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2012; 188(6):2183–8. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.018.
18. Dieperink KB, Johansen C, Hansen S, Wagner L, Andersen KK, Minet LR, et al. The effects of multidisciplinary rehabilitation: RePCa-a randomised study among primary prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2013;109(12):3005–13. doi: 10.1038/bjc.2013.679.
19. Richards KA, Liou J, Cryns VL, Downs TM, Abel EJ, Jarrard DF. Metformin use is associated with improved survival in patients with advanced prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2018;200(6):1256–1263. doi: 10.1016/j.juro.2018.06.031
20. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS. Long term androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110(7):1493–1500. doi: 10.1002/cncr.22933.
21. FDA Drug Safety Communication: Update to Ongoing Safety Review of GnRH Agonists and Notification to Manufacturers of GnRH Agonists to Add New Safety Information to Labeling Regarding Increased Risk of Diabetes and Certain Cardiovascular Diseases. 2010. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-update-ongoing-safety-review-gnrh-agonists-and-notification>
22. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Does comorbidity influence the risk of myocardial infarction or diabetes during androgen-deprivation therapy for prostate cancer? *Eur Urol* 2013; 64(1):159–66. doi: 10.1016/j.euro.2012.04.035.
23. Dong F, Skinner DC, Wu TJ, Ren J. The heart: a novel gonadotrophin-releasing hormone target. *J Neuroendocrinol* 2011; 23(5):456–63. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02119.x.
24. Resnick MJ, Lacchetti C, Bergman J, Hauke RJ, Hoffman KE, Kungel TM, et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2015; 33(9):1078–85. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2557.
25. Grossmann M, Zajac JD. Management of side effects of androgen deprivation therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(3):655–671. doi: 10.1016/j.ecl.2011.05.004.

**Сведения об авторах:**

Грицкевич Е.Ю. – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, eLIBRARY.RU SPIN 4125-2055, genyan.7@mail.ru, РИНЦ Author ID 1042992

Демидова Т.Ю. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, РИНЦ Author ID 309736, t.y.demidova@gmail.com

Матуров М.Р. – врач-онколог, ОП «ЦАОП ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ», mihail.maturov@yandex.ru

Быстров А.А. – к.м.н., врач-онколог, ГБУЗ МГОБ №62 ДЗ, Москва, bystrov@list.ru

**Вклад авторов:**

Грицкевич Е.Ю. — отбор, формирование выборки обследованных, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи – 40%  
 Демидова Т.Ю. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации – 40%  
 Матуров М.Р. – отбор пациентов в исследование, формирование базы данных, 10%  
 Быстров А.А. — отбор пациентов в исследование, формирование базы данных, 10%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Статья поступила:** 01.08.20

**Принята к публикации:** 21.08.2020

**Information about authors:**

Gritskevich, E.Yu. — Assistant of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0086-869X>, genyan.7@mail.ru

Demidova T.Yu. — Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Maturov M.R. — Oncologist of the OP «TsAOP GBUZ GKB im. D.D. Pletnev DZM», mihail.maturov@yandex.ru

Bystrov A.A. — Ph.D., doctor-oncologist., GBUZ MGOB No. 62 DZ, Moscow, bystrov@list.ru

**Authors' contributions:**

Gritskevich E.Yu. – subjects selection, sampling, thematic publications reviewing, statistical processing, data analysis and interpretation, manuscript preparation – 40 %  
 Demidova T.Yu. – study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication – 40%  
 Maturov M.R. – subjects selection, database generation – 10%  
 Bystrov A.A. – subjects selection, database generation – 10%

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Received:** 01.08.20

**Accepted for publication:** 21.08.2020