

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 616-006.6

DOI: 10.17816/pmj39341-54

ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-го ТИПА В РАННЕМ ВЫЯВЛЕНИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**П.А. Пономарев^{1*}, В.Е. Моисеенко^{1,2}, А.В. Павловский¹, С.А. Попов¹,
А.С. Турлак¹, Д. А. Гранов^{1,2}**

¹Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова, г. Санкт-Петербург,

²Первый Санкт-Петербургский медицинский университет
имени академика И.П. Павлова, Россия

NEW-ONSET TYPE II DIABETES MELLITUS IN EARLY DIAGNOSIS OF PANCREATIC CANCER: LITERATURE REVIEW

P.A. Ponomarev^{1*}, V.E. Moiseenko^{1,2}, A.V. Pavlovsky¹, S.A. Popov¹, A.S. Turlak¹, D.A. Granov^{1,2}

¹Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after
Academician A.M. Granov, St. Petersburg,

²The First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russian Federation

Проведен анализ литературных данных о связи между сахарным диабетом (СД) 2-го типа и раком поджелудочной железы (РПЖ). Раннее выявление РПЖ остается нерешенной проблемой онкологии, что

© Пономарев П.А., Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Попов С.А., Турлак А.С., Гранов Д.А., 2021

тел. +7 953 350 22 33

e-mail: surgepon@gmail.com

[Пономарев П.А. (*contact person) – хирург, онколог, аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии; Моисеенко В.Е. – кандидат медицинских наук, хирург, онколог отделения хирургии № 2, доцент кафедры радиологии, хирургии и онкологии; Павловский А.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, научный руководитель отделения хирургии № 2; Попов С.А. – кандидат медицинских наук, хирург, онколог отделения хирургии № 2; Турлак А.С. – клинический ординатор кафедры радиологии, хирургии и онкологии; Гранов Д.А. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель].

© Ponomarev P.A., Moiseenko V.E., Pavlovsky A.V., Popov S.A., Turlak A.S., Granov D.A., 2022

tel. +7 953 350 22 33

e-mail: surgepon@gmail.com

[Ponomarev P.A. (*contact person) – surgeon, oncologist, postgraduate student, Department of Radiology, Surgery and Oncology; Moiseenko V.E. – Candidate of Medical Sciences, surgeon, oncologist of Surgery Unit № 2, Associate Professor of Department of Radiology, Surgery and Oncology; Pavlovsky A.V. – MD, PhD, Professor of Department of Radiology, Surgery and Oncology, Chief Scientist of Surgery Unit № 2; Popov S.A. – Candidate of Medical Sciences, surgeon, oncologist of Surgery Unit № 2; Turlak A.S. – clinical resident, Department of Radiology, Surgery and Oncology; Granov D.A. – MD, PhD, Professor, Academician of RAS, Chief Scientist].

обусловлено отсутствием патогномичных симптомов для данного заболевания на ранних стадиях, а также сложностями в визуализации изменений поджелудочной железы и дифференциальной диагностике с доброкачественными нозологиями. Изучено 59 статей на отечественном и зарубежных языках, проведен анализ представленных в литературе данных о связи СД 2-го типа и ранних стадий РПЖ. На момент обращения за медицинской помощью, доля пациентов, у которых заболевание представлено резектабельными формами, составляет менее 15 %. В настоящее время существующие методы диагностики не позволяют решить данную проблему – это диктует необходимость поиска новых подходов, которые позволят повысить частоту раннего выявления РПЖ. По результатам исследований отмечена связь впервые выявленного СД 2-го типа и ранних стадий РПЖ. По данным ряда авторов, манифестация СД 2-го типа у лиц в возрасте > 50 лет, определяемая по уровню глюкозы плазмы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или уровню глюкозы плазмы крови $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы, или уровню глюкозы плазмы крови $\geq 11,1$ ммоль/л в случайном анализе при наличии классических признаков гипергликемии, или уровню гликированного гемоглобина $HbA1C \geq 6,5$ %, – может являться ранним проявлением РПЖ. Таким образом, впервые выявленный СД 2-го типа у пациентов в возрасте старше 50 лет потенциально может использоваться для выделения группы больных, требующей направленного обследования. Дальнейшее изучение этого вопроса позволит разработать специализированную программу для раннего выявления РПЖ.

Ключевые слова. Рак поджелудочной железы, раннее выявление, сахарный диабет.

The literature data on the connection between type 2 diabetes mellitus (DM) and pancreatic cancer (PC) were analyzed. Early detection of pancreatic cancer remains an unsolved problem of oncology because of absence of pathognomonic symptoms for this disease at the early stages, difficulties in visualizing changes in the pancreas as well as difficulties in differential diagnosis with benign tumors. Fifty nine articles in Russian and English were studied, and the data presented in literature regarding the connection between type 2 diabetes mellitus and early stages of pancreatic cancer have been analyzed. Resectable pancreatic cancer makes up less than 15 % of the cases during initial medical examination. Currently, the existing methods of diagnostics do not allow solving the problem of early detection of pancreatic cancer – it dictates the need to search for a new marker that will improve the early diagnosis of this tumor. According to the results of many studies, there has been detected a connection between the new-onset type 2 diabetes mellitus and early stages of pancreatic cancer. Based on the data published by a number of authors, manifestation of the new-onset type 2 diabetes mellitus in patients over fifty (fasting blood glucose level ≥ 7 mmol/L, or a blood glucose sugar level $\geq 11,1$ mmol/L after performing oral glucose tolerance test, or random blood glucose level $\geq 11,1$ mmol/L with a typical hyperglycemia signs and symptoms) can serve as an early symptom of pancreatic cancer.

Thus, the new-onset type 2 diabetes mellitus in persons aged 50 years or older can potentially be used to identify a group of patients requiring a directional examination for the purpose of early detection of pancreatic cancer. Further studies on this problem could allow us to formulate a special program of early diagnostics of pancreatic cancer.

Keywords. Pancreatic cancer, early diagnostics, diabetes mellitus.

ВВЕДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) находится на 14-м месте в структуре онкологической нозологии в мире. По данным международной организации Globocan, РПЖ в 2020 г. впервые установлен у 495 773 больных, что составило 2,6 % в структуре мировой онкологической заболеваемости. На РПЖ приходится 466 003 смерти, что делает

его седьмой по значимости причиной смерти от онкологического заболевания среди обоих полов. В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) органов желудочно-кишечного тракта смертность от РПЖ находится на 5-м месте – после рака печени, желудка, ободочной кишки и пищевода, и составляет 4,7 % среди всех ЗНО [1].

В Российской Федерации в 2020 г. диагноз РПЖ был впервые установлен у 19 011

больных, что составило 3,4 % в структуре онкологической патологии. Средний возраст пациентов, которым диагноз РПЖ установлен впервые, составил 67,8 г. Отмечается ежегодная неуклонная тенденция к росту заболеваемости РПЖ, в период с 2010 по 2020 г. среднегодовой темп прироста 1,52 %. Стандартизированный показатель смертности от РПЖ среди обоих полов в 2020 г. составил 6,88 % [2].

Удельный вес больных с впервые диагностированной IV стадией заболевания изменился с 39,5 % в 2014 г. до 51,4 % в 2019 г., а у пациентов с III стадией в 2019 г. – 33,3 % (убыль по сравнению с 2014 г. – 15,3 %). В 2019 г. у 15,2 % пациентов заболевание диагностировали на II стадии. Удельный вес пациентов с диагностированной I стадией в 2019 г. составил 6,6 % [3].

Поскольку РПЖ чаще всего выявляется на поздних стадиях, радикальное хирургическое лечение возможно лишь у 10–15 % больных [4]. Пятилетняя выживаемость больных РПЖ составляет 29 % для I стадии, 11 % для II–III стадии и менее 3 % для IV стадии, независимо от лечения [5].

На сегодняшний день отсутствуют общепринятые программы раннего выявления РПЖ [6–9]. В настоящее время ведется поиск маркеров, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, которые позволят решить эту проблему. С этой целью рядом авторов предложено исследование панкреатического сока у пациентов с подозрением на ЗНО поджелудочной железы для определения мутаций в генах опухолевой супрессии K-Ras. По данным метаанализа, проведенного N. Patel, чувствительность этого метода для протоковой аденокарциномы составила порядка 20–25 %, специфичность – 13 %. Предпринимались попытки исследования белков p53, p16, онкогена DPC4, а также определение повышенной активности теломераз в гистологическом материале. Однако они не нашли

широкого распространения в практической онкологии ввиду сложности выполнения, необходимости специальной аппаратуры, а также получения образцов ткани поджелудочной железы, что делает невозможным применение их в качестве инструмента для раннего выявления [4, 10].

В 2013 г. Poruk et al. провели метаанализ для изучения чувствительности и специфичности онкомаркеров СА 19–9 и ракового эмбрионального антигена (РЭА) для РПЖ с использованием в качестве контрольной группы пациентов с доброкачественными заболеваниями поджелудочной железы, в него вошли 57 исследований, включающих 3285 больных РПЖ, которые соответствовали критериям отбора для расчета чувствительности, и 37 исследований, включающих 1882 пациента с доброкачественным заболеванием поджелудочной железы, которые удовлетворяли критериям отбора для расчета специфичности. Для онкомаркера СА 19–9 средняя чувствительность составила 78,2 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 76,1–80,2 %), средняя специфичность – 82,8 % (95 % ДИ 79,9–85,3 %). Для онкомаркера РЭА средняя чувствительность составила 44,2 % (95 % ДИ 38,5–50 %), средняя специфичность – 87,5 % (95 % ДИ 82,5–91,2 %). Авторы сделали вывод, что данные онкомаркеры могут быть полезны в диагностике РПЖ у пациентов, имеющих клинические проявления, но не могут использоваться для раннего выявления в популяции [11]. В исследовании, проведенном в Корее, было обследовано 70 940 «бессимптомных» человек, у которых определяли уровень СА 19–9. Из 1063 пациентов с высоким уровнем СА 19–9 – только у 4 установлен диагноз РПЖ и были выявлены 11 ЗНО других локализаций. По данным исследователей, положительная прогностическая ценность онкомаркера СА 19–9 для выявления РПЖ составила 0,9 % в бессимптомной популяции, это

позволило сделать вывод о нецелесообразности использования этого показателя [12]. Таким образом, определение опухолевых маркеров СА19–9 и РЭА в сыворотке крови нецелесообразно использовать для раннего выявления РПЖ ввиду их недостаточной специфичности, что может приводить к ложноположительным результатам [11–14].

По данным некоторых исследований, в роли диагностических маркеров возможно использование различных типов микроРНК, которые участвуют в развитии РПЖ. В качестве образцов для выделения этих белковых структур могут использоваться плазма крови пациента, панкреатический сок. Согласно результатам исследований, у больных РПЖ отмечается гиперэкспрессия -miR-376a, miR-301, miR-155, miR-21, miR-221 и miR-222, miR-196b в панкреатическом соке [15–17]. В ходе исследования Bloomston et al. выделили 21 тип микроРНК в секрете поджелудочной железы, гиперэкспрессия которых позволяла определять наличие РПЖ на ранних стадиях. Однако в настоящее время их роль до конца не изучена, в этом направлении ведется активная работа с целью определения возможностей использования этого маркера [15].

В раннем выявлении РПЖ применяются такие методы, как УЗИ, эндоУЗИ с биопсией, МСКТ, однако они выполняются только по показаниям – пациентам, имеющим клинические проявления. В свою очередь при обследовании пациентов, имеющих риск наличия РПЖ, по данным литературы чувствительность и специфичность трансабдоминального УЗИ колеблются от 75 до 89 % и от 90 до 99 % соответственно – это обусловлено несколькими факторами, включая опыт врача, выполняющего исследование, индекс массы тела пациента, забрюшинное расположение поджелудочной железы и наличие газа в кишке, однако УЗИ не позволяет судить о злокачественной природе новообразования [18, 19]. ЭндоУЗИ, несмотря на высокую чувствитель-

ность, которая по разным данным составляет от 90 до 99 %, – не рекомендуется для рутинного обследования ввиду инвазивности методики [20–23]. МСКТ имеет диагностическую точность 83,3 % с чувствительностью и специфичностью 81,4 и 43,0 % соответственно, что обусловлено гиповаскулярным характером кровоснабжения опухоли и анатомическими особенностями поджелудочной железы [24–27].

Учитывая различные ограничения и недостатки существующих методов диагностики для раннего выявления РПЖ, рядом исследователей была предпринята попытка выделить клинико-анамнестические особенности течения РПЖ, сопутствующие ранним стадиям. По данным литературы до 80 % больных РПЖ на момент установки диагноза имеют в анамнезе впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа). Согласно результатам зарубежных исследований, этот симптомокомплекс может являться ранним симптомом развития онкологического заболевания, что может быть использовано для раннего выявления РПЖ и целенаправленного обследования пациентов групп риска [28, 29].

Цель исследования – проведение анализа литературных данных о взаимосвязи СД 2-го типа и ранних стадий РПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было изучено 59 статей на отечественном и иностранных языках, проведен анализ представленных в литературе данных о связи СД 2-го типа и ранних стадий РПЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Связь между СД 2-го типа и РПЖ подтверждается результатами лабораторных оценок уровня глюкозы и инсулина в клини-

ческих исследованиях [30]. Было высказано предположение, что инсулинорезистентность и связанные с ней гипергликемия, гиперинсулинемия и воспаление являются основными механизмами, способствующими развитию РПЖ, ассоциированного с впервые выявленным диабетом [31]. Известно, что ведущим звеном патогенеза СД 2-го типа является инсулинорезистентность, сопровождающаяся относительной инсулиновой недостаточностью даже на фоне компенсаторной гиперинсулинемии. Инсулинорезистентность обусловливается уменьшением числа рецепторов к инсулину в мышечной ткани, в жировой ткани и в печени либо нарушениями пострецепторных взаимодействий (интернализации гормон-рецепторного комплекса, аутофосфорилирования β -субъединицы рецептора или фосфорилирования других белковых субстратов внутриклеточных передающих сигнальных систем) в инсулинзависимых тканях. Со стороны островкового аппарата поджелудочной железы ответом на инсулинорезистентность является компенсаторное усиление секреции инсулина, что в течение определенного промежутка времени позволяет преодолевать инсулиновую резистентность и препятствовать развитию стойкой гипергликемии. Однако хроническая гиперинсулинемия уменьшает число рецепторов в тканях-мишенях, происходит развитие десенситизации. В результате чего инсулинорезистентность усиливается, и β -клетки становятся неспособными реагировать на гипергликемию. В результате снижения количества выделяемого инсулина не происходит нормализации уровня глюкозы. Этот процесс имеет постоянную тенденцию к возрастанию из-за существующей и при этом нарастающей инсулинорезистентности.

Резистентность к инсулину и компенсаторная гиперинсулинемия приводят к повышению уровня циркулирующих инсулиноподобных факторов роста (insulin-like

growth factor, IGF), что, по данным многих авторов, лежит в основе взаимосвязи между впервые выявленным СД 2-го типа и риском РПЖ [32,33]. Согласно данным D.K. Andersen et al. [34], это обусловлено хроническим воздействием сверхфизиологических уровней инсулина на некоторые участки экзокринной части поджелудочной железы, что приводит к активации рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGF-1R).

Повышенное потребление панкреатоцитами глюкозы в результате компенсаторной гиперинсулинемии приводит к избыточному накоплению конечных продуктов гликирования, что усиливает окислительный стресс и ведет к нарушению регуляции активирующих факторов транскрипции, таких как ядерный фактор-kB, AP-1 и EGR-1, что важно для развития и прогрессирования опухоли [31, 32]. В экспериментах показано, что окислительный стресс ингибирует эффекты инсулина на жировую ткань, что в свою очередь приводит к интенсификации липолиза. Это приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), преимущественно в порталную систему. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие инсулинорезистентности на уровне печени. СЖК также подавляют тормозящее действие инсулина на глюкогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. Согласно гипотезе Randle, СЖК, конкурируя с субстратом в цикле «глюкоза – жирные кислоты», препятствуют утилизации глюкозы миоцитами, что также способствует развитию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии. Известно также, что адипоциты, помимо регуляции высвобождения жирных кислот, отвечают за регуляцию гормонов и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и резистин, которые могут способствовать

неоангиогенезу, прогрессированию опухоли и метастазированию [31, 35–37].

Инсулин регулирует биодоступность IGF, снижая выработку печенью IGF-связывающих белков. Гиперинсулинемия ведет к чрезмерной активности IGF-1, который обладает митогенным и антиапоптотическим действием, кроме того, сигнальная трансдукция, опосредованная IGF-1, увеличивает пролиферацию, инвазию и экспрессию медиаторов ангиогенеза [32, 38–40].

По данным M. Pollak, IGF1R-опосредованное инициирование сигнальной трансдукции активирует внутриклеточные сигнальные пути, в том числе mTOR, Ras/Raf/активируемую митогеном протеинкиназу [41].

По результатам исследования, проведенного Rachael Z. Stolzenberg-Solomon et al., не обнаружено связи между риском РПЖ и уровнями IGF-1 (отношение шансов (ОШ) = 0,67; 95 % ДИ 0,37–1,21; $p = 0,17$) и IGF-2 (ОШ = 0,70; 95 % ДИ 0,38–1,27; $p = 0,12$) в плазме крови, а также соотношением между уровнем IGF-1 и IGF-связывающего белка-3 (ОШ = 0,85; 95 % ДИ 0,50–1,46; $p = 0,54$), однако после проведения статистической обработки данные нельзя признать достоверными [42–44].

В свою очередь по результатам многих исследований, у пациентов с СД 2-го типа совокупность этих патофизиологических механизмов может приводить к развитию РПЖ [45–50]. По данным Международной ассоциации панкреатологов (International Association of Pancreatology – IAP), в качестве раннего симптома РПЖ может выступать манифестация СД 2-го типа, которая происходит с типичной клинической картиной: пациент предъявляет жалобы на полидипсию, полиурию, слабость [50]. При поражении органов-мишеней пациент может предъявлять жалобы на нарушение зрения, парестезии. Диагностика СД 2-го типа основывается на результатах лабораторного исследования метаболиз-

ма глюкозы. В настоящее время для диагностики СД 2-го типа используются следующие критерии (рекомендации Американской диабетической ассоциации – ADA, 2014): 1) глюкоза плазмы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л; 2) или глюкоза плазмы крови $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы; 3) или глюкоза плазмы крови $\geq 11,1$ ммоль/л в случайном анализе при наличии классических признаков гипергликемии; 4) или гликированный гемоглобин HbA1C $\geq 6,5$ % [51].

У каждого четвертого пациента манифестация СД 2-го типа происходит на фоне отсутствия клинических проявлений РПЖ, что обеспечивает потенциальное окно возможностей для ранней диагностики РПЖ [52].

Согласно данным исследований, риск РПЖ увеличивается в 2 раза при наличии в анамнезе СД 2-го типа, впервые выявленного за год до диагноза РПЖ [53].

По данным метаанализа, включающего 9220 пациентов с СД 2-го типа: пациенты, страдающие диабетом менее 4 лет, имеют на 50 % больший риск развития РПЖ по сравнению с пациентами, имеющими длительно текущий СД 2-го типа (более 5 лет в анамнезе) (ОШ 2,1 против 1,5; $p = 0,005$) [54].

По результатам когортного исследования, включающего 1 421 794 пациентов – впервые выявленный СД 2-го типа (анамнез ≤ 2 лет) повышает риск РПЖ в 2,2 раза (95 % ДИ 1,84–2,56) [54]. СД 2-го типа чаще диагностируется в течение 3 лет, предшествующих диагностике РПЖ [55].

В исследовании «случай – контроль», в котором участвовали 512 пациентов с установленным диагнозом РПЖ в 75 % диагностирован впервые выявленный СД 2-го типа [56]. Согласно результатам метаанализа: риск РПЖ снижался в зависимости от длительности существующего СД 2-го типа: ≤ 2 лет ОШ = 2,9; 95 % ДИ 2,1–3,9; $p < 0,0001$; 3–5 лет ОШ = 1,9; 95 % ДИ 1,3–2,6; $p < 0,0001$; 6–10 лет ОШ = 1,6; 95 % ДИ 1,2–2,3; $p < 0,0001$;

11–15 лет ОШ = 1,3; 95 % ДИ 0,9–2,0; $p < 0,0001$; > 15 лет ОШ = 1,4; 95 % ДИ 1,0–2,0; $p < 0,0001$. Среди больных СД 2-го типа риск был выше у тех, кто использовал инсулин (ОШ 0 = 2,2; 95 % ДИ 1,6–3,7; $p < 0,0001$) [30]. В ходе исследования распространенности СД 2-го типа среди 183 больных с установленным диагнозом РПЖ выявлено, что у 72,7 % ($n = 133$) пациентов наблюдалось нарушение метаболизма глюкозы, СД 2-го типа установлен у 26,8 % ($n = 49$), причем у 57,2 % ($n = 28$) был впервые выявленным [57]. Согласно данным, полученным M. Pelaez-Luna et al., средний интервал между манифестацией СД 2-го типа и диагнозом РПЖ составлял в среднем 10 месяцев (95 % ДИ 5–29; $p < 0,0001$) [58]. В 2015 г. был создан Консорциум U01 для изучения взаимосвязи СД 2-го типа и РПЖ совместно с Национальным институтом изучения рака (National cancer institute – NCI) было проведено когортное исследование, включавшее 1096 больных СД 2-го типа, в ходе которого целенаправленно обследовали пациентов с наличием следующих факторов риска: возраст > 50 лет, потеря массы тела и повышение уровня глюкозы в крови за год до постановки диагноза СД 2-го типа. Это позволило выявить 78 % случаев РПЖ у пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа ($n = 7/9$). При этом после распределения пациента в группу риска применялись дополнительные методы исследования для подтверждения диагноза РПЖ, такие как МСКТ и эндоУЗИ. Однако в данном исследовании не оценивались клинико-анамнестические особенности манифестации СД 2-го типа у пациентов с РПЖ [59].

Выводы

В настоящее время существующие методы не позволяют решить проблему раннего выявления РПЖ – это диктует необходимость поиска нового маркера, который по-

зволит улучшить раннее выявление РПЖ. По результатам многих исследований, отмечена связь впервые выявленного СД 2-го типа и ранних стадий РПЖ [43–57]. По данным ряда авторов, манифестация СД 2-го типа у лиц в возрасте > 50 лет, определяемая по уровню глюкозы плазмы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или уровню глюкозы плазмы крови $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы, или уровню глюкозы плазмы крови $\geq 11,1$ ммоль/л в случайном анализе при наличии классических признаков гипергликемии, или уровню гликированного гемоглобина HbA1C $\geq 6,5$ % – может являться ранним проявлением РПЖ [48–49]. По литературным данным, этот симптомокомплекс может являться ранним симптомом развития РПЖ, что может быть использовано для раннего выявления этого онкологического заболевания и целенаправленного обследования пациентов групп риска.

Библиографический список

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J. Clin. 2021; 3: 209–249.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзодова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2021; 252.
3. Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Гранов Д.А., Кочорова Л.В., Додонова И. В., Хижа В. В., Язенок А. В., Яковенко Т. В. Анализ статистических показателей населения Санкт-Петербурга, страдающих злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2021; 2: 155–164.

4. Циммерман Я.С. Рак поджелудочной железы: Terra incognita современной гастроэнтерологии. Клиническая медицина 2015; 10: 5–13.
5. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2020. CA Cancer J. Clin. 2020; 70: 7–30.
6. Hidalgo M., Cascinu S., Kleeff J., Labianca R., Löhr J.M., Neoptolemos J., Real F.X., Van Laethem J.L., Heinemann V. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. Pancreatology 2015; 1: 8–18.
7. Покатаев И.А., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кудашкин Н.Е., Лядов В.К., Пятютко Ю.И., Подлужный Д.В., Трякин А.А., Черных М.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020; 10: 27.
8. Kamisawa T., Wood L.D., Itoi T., Takatori K. Pancreatic cancer. Lancet 2016; 388: 73–85.
9. Hart P.A., Chari S.T. Is Screening for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals One Step Closer or a Fool's Errand? Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2019; 17: 36–38.
10. Patel N., Petrinic T., Silva M., Soonawalla Z., Reddy S., Gordon-Weeks A. The Diagnostic Accuracy of Mutant KRAS Detection from Pancreatic Secretions for the Diagnosis of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2020; 12: 2353.
11. Poruk K.E., Gay D.Z., Brown K., Mulvihill J.D., Boucher K.M., Scaife C.L., Firpo M.A., Mulvihill S.J. The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates. Curr. Mol. Med. 2013; 13: 340–351.
12. Kim J.E., Lee K.T., Lee J.K., Paik S.W., Rhee J.C., Choi K.W. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. Journal of gastroenterology and hepatology 2004; 2: 182–186.
13. Wu E., Zhou S., Bhat K., Ma Q. CA 19-9 and pancreatic cancer. Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2013; 1: 53–55.
14. Swords D.S., Firpo M.A., Scaife C.L., Mulvihill S.J. Biomarkers in pancreatic adenocarcinoma: current perspectives. Onco. Targets Ther. 2016; 9: 7459–7467.
15. Khan M.A., Zubair H., Srivastava S.K., Singh S., Singh A.P. Insights into the Role of microRNAs in Pancreatic Cancer Pathogenesis: Potential for Diagnosis, Prognosis, and Therapy. Advances in Experimental Medicine and Biology 2015; 889: 71–87.
16. Lee E.J., Gusev Y., Jiang J., Nuovo G.J., Lerner M.R., Frankel W.L., Morgan D.L., Postier R.G., Brackett D.J., Schmittgen T.D. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer. Int J Cancer 2007; 120: 1046–1054.
17. Bloomston M., Frankel W.L., Petrocca F., Volinia S., Alder H., Hagan J.P., Liu C.G., Bhatt D., Taccioli C., Croce C.M. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. JAMA 2007; 297: 1901–1908.
18. Conrad C., Fernández-Del Castillo C. Pre-operative evaluation and management of the pancreatic head mass. J. Surg. Oncol. 2013; 1: 23–32.
19. Ashida R., Tanaka S., Yamanaka H., Okagaki S., Nakao K., Fukuda J., Nakao M., Ioka T., Katayama K. The Role of Transabdominal Ultrasound in the Diagnosis of Early Stage Pancreatic Cancer: Review and Single-Center Experience. Diagnostics (Basel). 2018; 1: 2.
20. Rösch T., Lorenz R., Braig C., Feuerbach S., Siewert J.R., Schusdziarra V., Classen M. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. Gastrointest Endosc. 1991; 3: 347–352.
21. Gonzalo-Marin J., Vila J.J., Perez-Miranda M. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer. World J Gastrointest Oncol. 2014; 9: 360–368.
22. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Болезни поджелудочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009.

23. *Gangi A., Malafa M., Klapman J.* Endoscopic Ultrasound–Based Pancreatic Cancer Screening of High-Risk Individuals: A Prospective Observational Trial. *Pancreas*. 2018; 5: 586–591.
24. *Gangi S., Fletcher J.G., Nathan M.A., Christensen J.A., Harmsen W.S., Crownbart B.S., Chari S.T.* Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004; 4: 897–903.
25. *US Preventive Services Task Force, Owens D.K., Davidson K.W., Krist A.H., Barry M.J., Cabana M., Caughey A.B., Curry S.J., Doubeni C.A., Epling J.W. Jr, Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Pbert L., Silverstein M., Simon M.A., Tseng C.W., Wong J.B.* Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2019; 5: 438–444.
26. *Miura S., Takikawa T., Kikuta K., Hamada S., Kume K., Yoshida N., Tanaka Y., Matsumoto R., Ikeda M., Kataoka F., Sasaki A., Hatta W., Inoue J., Masamune A.* Focal Parenchymal Atrophy of the Pancreas Is Frequently Observed on Pre-Diagnostic Computed Tomography in Patients with Pancreatic Cancer: A Case-Control Study. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 9: 1693.
27. *Costache M.I., Costache C.A., Dumitrescu C.I., Tica A.A., Popescu M., Baluta E.A., Anghel A.C., Saftoiu A., Dumitrescu D.* Which is the Best Imaging Method in Pancreatic Adenocarcinoma Diagnosis and Staging – CT, MRI or EUS? *Curr Health Sci. J.* 2017; 2: 132–136.
28. *De Souza A., Irfan K., Masud F., Saif M.W.* Diabetes Type 2 and Pancreatic Cancer: A History Unfolding. *JOP* 2016; 2: 144–148.
29. *Li Y., Bian X., Wei S., He M., Yang Y.* The relationship between pancreatic cancer and type 2 diabetes: cause and consequence. *Cancer Manag. Res.* 2019; 11: 8257–8268.
30. *Li D., Tang H., Hassan M.M., Holly E.A., Bracci P.M., Silverman D.T.* Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2011; 2: 189–197.
31. *Li D.* Diabetes and pancreatic cancer. *Mol. Carcinog.* 2012; 1: 64–74.
32. *Bergmann U., Funatomi H., Yokoyama M., Beger H.G., Korc M.* Insulin-like growth factor I overexpression in human pancreatic cancer: evidence for autocrine and paracrine roles. *Cancer Res.* 1995; 10: 2007–2011.
33. *Suzuki H., Li Y., Dong X., Hassan M.M., Abbruzzese J.L., Li D.* Effect of insulin-like growth factor gene polymorphisms alone or in interaction with diabetes on the risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 12: 3467–3473.
34. *Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M., Eibl G., Li D., Rickels M.R., Chari S.T., Abbruzzese J.L.* Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. 2017; 5: 1103–1110.
35. *Ogihara T., Asano T., Katagiri H., Sakoda H., Anai M., Shojima N., Ono H., Fujishiro M., Kushiyama A., Fukushima Y., Kikuchi M., Noguchi N., Aburatani H., Gotob Y., Komuro I., Fujita T.* Oxidative stress induces insulin resistance by activating the nuclear factor- κ B pathway and disrupting normal subcellular distribution of phosphatidylinositol 3-kinase. *Diabetologia* 2004; 47: 794–805.
36. *Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C., Kim M.J., Caron M., Vidal H., Capeau J., Feve B.* Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw.* 2006; 1: 4–12.
37. *Gopaul N.K., Manraj M.D., Hébé A., Lee Kwai Yan S., Johnston A., Carrier M.J., Anggård E.E.* Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia* 2001; 6: 706–712.
38. *Ohmura E., Okada M., Onoda N., Kamiya Y., Murakami H., Tsushima T., Shizume K.* Insulin-like growth factor I and transforming growth factor alpha as autocrine growth factors

in human pancreatic cancer cell growth. *Cancer Res.* 1990; 50: 103–107.

39. *Stoeltzing O., Liu W., Reinmuth N., Fan F., Parikh A.A., Bucana C.D., Evans D.B., Semenza G.L., Ellis L.M.* Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by an insulin-like growth factor-I receptor autocrine loop in human pancreatic cancer. *Am. J. Pathol.* 2003; 3: 1001–1011.

40. *Zeng H., Datta K., Neid M., Li J., Parangi S., Mukhopadhyay D.* Requirement of different signaling pathways mediated by insulin-like growth factor-I receptor for proliferation, invasion, and VPF/VEGF expression in a pancreatic carcinoma cell line. *Biochem Biophys Res. Commun.* 2003; 1: 46–55.

41. *Pollak M.* Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 12: 915–28.

42. *Stolzenberg-Solomon R.Z., Limburg P., Pollak M., Taylor P.R., Virtamo J., Albanes D.* Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF-binding protein-3, and pancreatic cancer in male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 3: 438–44.

43. *Wolpin B.M., Michaud D.S., Giovannucci E.L., Schernhammer E.S., Stampfer M.J., Manson J.E., Cochrane B.B., Rohan T.E., Ma J., Pollak M.N., Fuchs C.S.* Circulating insulin-like growth factor axis and the risk of pancreatic cancer in four prospective cohorts. *Br. J. Cancer.* 2007; 1: 98–104.

44. *Wolpin B.M., Michaud D.S., Giovannucci E.L., Schernhammer E.S., Stampfer M.J., Manson J.E., Cochrane B.B., Rohan T.E., Ma J., Pollak M.N., Fuchs C.S.* Circulating insulin-like growth factor binding protein-1 and the risk of pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2007; 16: 7923–7928.

45. *Pfeffer F., Koczan D., Adam U., Benz S., von Dobschuetz E., Prall F., Nizze H., Thiesen H.J., Hopt U.T., Löbner M.* Expression of connexin 26 in islets of Langerhans is associated with impaired glucose tolerance in patients with pan-

creatic adenocarcinoma. *Pancreas.* 2004; 29: 284–290.

46. *Permert J., Larsson J., Fruin A.B., Tate-moto K., Herrington M.K., von Schenck H., Adrian T.E.* Islet hormone secretion in pancreatic cancer patients with diabetes. *Pancreas.* 1997; 15: 60–68.

47. *Permert J., Larsson J., Westermarck G.T., Herrington M.K., Christmansson L., Pour P.M., Westermarck P., Adrian T.E.* Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 313–318.

48. *Chari S.T., Klee G.G., Miller L.J., Raimondo M., DiMagno E.P.* Islet amyloid polypeptide is not a satisfactory marker for detecting pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2001; 121: 640–645.

49. *Aggarwal G., Rabe K.G., Petersen G.M., Chari S.T.* New-onset diabetes in pancreatic cancer: a study in the primary care setting. *Pancreatology* 2012; 12: 156–161.

50. *American Diabetes Association* 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care* 2020; 43: 14–31.

51. *Samuels T.A., Cohen D., Brancati F.L., Coresh J., Kao W.H.* Delayed diagnosis of incident type 2 diabetes mellitus in the ARIC study. *Am. J. Manag. Care.* 2006; 12: 717–724.

52. *Everhart J., Wright D.* Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 1605–1609.

53. *Huxley R., Ansary-Moghaddam A., Ber-rington de González A., Barzi F., Woodward M.* Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br. J. Cancer.* 2005; 92: 2076–2083.

54. *Gupta S., Vittinghoff E., Bertenthal D., Corley D., Shen H., Walter L.C., McQuaid K.* New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin. Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 1366–1372.

55. *Chari S.T., Leibson C.L., Rabe K.G., Timmons L.J., Ransom J., de Andrade M., Petersen G.M.* Pancreatic cancer-associated diabetes

mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134: 95–101.

56. Pannala R., Leirness J.B., Bamlet W.R., Basu A., Petersen G.M., Chari S.T. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134: 981–987.

57. Кашиинцев А.А., Коханенко Н.Ю. Взаимосвязь между сахарным диабетом и раком поджелудочной железы. *Сибирский онкологический журнал* 2013; 4: 36–39.

58. Pelaez-Luna M., Takahashi N., Fletcher J.G., Chari S.T. Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 2157–2163.

59. Sharma A., Kandlakunta H., Nagpal S.J.S., Feng Z., Hoos W., Petersen G.M., Chari S.T. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology* 2018; 155: 730–739.

REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 3: 209–249.

2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzodova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMTs radiologii» Minzdrava Rossii 2021; 252 (in Russian).

3. Moiseenko V.E., Pavlovskiy A.V., Granov D.A., Kochorova L.V., Dodonova I.V., Khizha V.V., Yazenok A.V., Yakovenko T.V. Analysis of statistics of indicators of the population of St. Petersburg, detection of malignant neoplasms of the pancreas. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii* 2021; 2: 155–164 (in Russian).

4. Tsimmerman Ya.S. Pancreatic cancer: terra incognita in modern gastroenterology. *Klinicheskaya meditsina* 2015; 10: 5–13 (in Russian).

5. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.* 2017; 67: 7–30.

6. Hidalgo M., Cascinu S., Kleeff J., Labianca R., Löhr J.M., Neoptolemos J., Real F.X., Van Laethem J.L., Heinemann V. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology* 2015; 1: 8–18.

7. Pokataev I.A., Gladkov O.A., Zagaynov V.E., Kudashkin N.E., Lyadov V.K., Patyutko Yu.I., Podluzhnyy D.V., Tryakin A.A., Chernykh M.V. Practical recommendations for drug treatment of pancreatic cancer. *Zlokhachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2* 2020; 10.27 (in Russian).

8. Kamisawa T., Wood L.D., Itoi T., Takatori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388: 73–85.

9. Hart P.A., Chari S.T. Is Screening for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals One Step Closer or a Fool's Errand? *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 17: 36–38.

10. Patel N., Petrinic T., Silva M., Soonawalla Z., Reddy S., Gordon-Weeks A. The Diagnostic Accuracy of Mutant KRAS Detection from Pancreatic Secretions for the Diagnosis of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 2353.

11. Poruk K.E., Gay D.Z., Brown K., Mulvihill J.D., Boucher K.M., Scaife C.L., Firpo M.A., Mulvihill S.J. The clinical utility of CA 19–9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates. *Curr. Mol. Med.* 2013; 13: 340–351.

12. Kim J.E., Lee K.T., Lee J.K., Paik S.W., Rhee J.C., Choi K.W. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19–9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2004; 2: 182–186.

13. Wu E., Zhou S., Bhat K., Ma Q. CA 19–9 and pancreatic cancer. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2013; 1: 53–55.
14. Swords D.S., Firpo M.A., Scaife C.L., Mulvihill S.J. Biomarkers in pancreatic adenocarcinoma: current perspectives. *Onco. Targets Ther.* 2016; 9: 7459–7467.
15. Khan M.A., Zubair H., Srivastava S.K., Singh S., Singh A.P. Insights into the Role of microRNAs in Pancreatic Cancer Pathogenesis: Potential for Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2015; 889: 71–87.
16. Lee E.J., Gusev Y., Jiang J., Nuovo G.J., Lerner M.R., Frankel W.L., Morgan D.L., Postier R.G., Brackett D.J., Schmittgen T.D. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer. *Int. J. Cancer.* 2007; 120: 1046–1054.
17. Bloomston M., Frankel W.L., Petrocchi F., Volinia S., Alder H., Hagan J.P., Liu C.G., Bhatt D., Taccioli C., Croce C.M. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *JAMA* 2007; 297: 1901–1908.
18. Conrad C., Fernández-Del Castillo C. Preoperative evaluation and management of the pancreatic head mass. *J. Surg. Oncol.* 2013; 1: 23–32.
19. Asbida R., Tanaka S., Yamanaka H., Okagaki S., Nakao K., Fukuda J., Nakao M., Ioka T., Katayama K. The Role of Transabdominal Ultrasound in the Diagnosis of Early Stage Pancreatic Cancer: Review and Single-Center Experience. *Diagnostics (Basel).* 2018; 1: 2.
20. Rösch T., Lorenz R., Braig C., Feuerbach S., Siewert J.R., Schusdziarra V., Classen M. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc.* 1991; 3: 347–352.
21. Gonzalo-Marin J., Vila J.J., Perez-Miranda M. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer. *World J. Gastrointest Oncol.* 2014; 9: 360–368.
22. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. Diseases of the pancreas. Moscow: GEOTAR-Media 2009 (in Russian).
23. Gangi A., Malafa M., Klapman J. Endoscopic Ultrasound–Based Pancreatic Cancer Screening of High-Risk Individuals: A Prospective Observational Trial. *Pancreas.* 2018; 5: 586–591.
24. Gangi S., Fletcher J.G., Nathan M.A., Christensen J.A., Harmsen W.S., Crownhart B.S., Chari S.T. Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004; 4: 897–903.
25. US Preventive Services Task Force, Owens D.K., Davidson K.W., Krist A.H., Barry M.J., Cabana M., Caughey A.B., Curry S.J., Doubeni C.A., Epling J.W. Jr, Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Pbert L., Silverstein M., Simon M.A., Tseng C.W., Wong J.B. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2019; 5: 438–444.
26. Miura S., Takikawa T., Kikuta K., Hamada S., Kume K., Yoshida N., Tanaka Y., Matsumoto R., Ikeda M., Kataoka F., Sasaki A., Hatta W., Inoue J., Masamune A. Focal Parenchymal Atrophy of the Pancreas Is Frequently Observed on Pre-Diagnostic Computed Tomography in Patients with Pancreatic Cancer: A Case-Control Study. *Diagnostics (Basel).* 2021; 9: 1693.
27. Costache M.I., Costache C.A., Dumitrescu C.I., Tica A.A., Popescu M., Baluta E.A., Angel A.C., Saftoiu A., Dumitrescu D. Which is the Best Imaging Method in Pancreatic Adenocarcinoma Diagnosis and Staging – CT, MRI or EUS? *Curr. Health Sci. J.* 2017; 2: 132–136.
28. De Souza A., Irfan K., Masud F., Saif M.W. Diabetes Type 2 and Pancreatic Cancer: A History Unfolding. *JOP* 2016; 2: 144–148.
29. Li Y., Bian X., Wei S., He M., Yang Y. The relationship between pancreatic cancer and type 2 diabetes: cause and consequence. *Cancer. Manag. Res.* 2019; 11: 8257–8268.
30. Li D., Tang H., Hassan M.M., Holly E.A., Bracci P.M., Silverman D.T. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three

large case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2011; 2: 189–197.

31. Li D. Diabetes and pancreatic cancer. *Mol. Carcinog*. 2012; 1: 64–74.

32. Bergmann U., Funatomi H., Yokoyama M., Beger H.G., Korc M. Insulin-like growth factor I overexpression in human pancreatic cancer: evidence for autocrine and paracrine roles. *Cancer Res*. 1995; 10: 2007–2011.

33. Suzuki H., Li Y., Dong X., Hassan M.M., Abbruzzese J.L., Li D. Effect of insulin-like growth factor gene polymorphisms alone or in interaction with diabetes on the risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 12: 3467–3473.

34. Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M., Eibl G., Li D., Rickels M.R., Chari S.T., Abbruzzese J.L. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. 2017; 5: 1103–1110.

35. Ogihara T., Asano T., Katagiri H., Sakoda H., Anai M., Shojima N., Ono H., Fujisbiro M., Kushiya A., Fukushima Y., Kikuchi M., Noguchi N., Aburatani H., Gotob Y., Komuro I., Fujita T. Oxidative stress induces insulin resistance by activating the nuclear factor- κ B pathway and disrupting normal subcellular distribution of phosphatidylinositol 3-kinase. *Diabetologia* 2004; 47: 794–805.

36. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C., Kim M.J., Caron M., Vidal H., Capeau J., Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw*. 2006; 1: 4–12.

37. Gopaul N.K., Manraj M.D., Hébé A., Lee Kwai Yan S., Johnston A., Carrier M.J., Anggård E.E. Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia* 2001; 6: 706–712.

38. Ohmura E., Okada M., Onoda N., Kamiya Y., Murakami H., Tsushima T., Shizume K. Insulin-like growth factor I and transforming growth factor alpha as autocrine growth factors in human pancreatic cancer cell growth. *Cancer Res*. 1990; 50: 103–107.

39. Stoeltzing O., Liu W., Reinmuth N., Fan F., Parikh A.A., Bucana C.D., Evans D.B., Semenza G.L., Ellis L.M. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by an insulin-like growth factor-I receptor autocrine loop in human pancreatic cancer. *Am. J. Pathol*. 2003; 3: 1001–1011.

40. Zeng H., Datta K., Neid M., Li J., Parangi S., Mukhopadhyay D. Requirement of different signaling pathways mediated by insulin-like growth factor-I receptor for proliferation, invasion, and VEGF/VEGF expression in a pancreatic carcinoma cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2003; 1: 46–55.

41. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat. Rev. Cancer*. 2008; 12: 915–28.

42. Stolzenberg-Solomon R.Z., Limburg P., Pollak M., Taylor PR, Virtamo J., Albanes D. Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF-binding protein-3, and pancreatic cancer in male smokers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2004; 3: 438–44.

43. Wolpin B.M., Michaud D.S., Giovannucci E.L., Schernhammer E.S., Stampfer M.J., Manson J.E., Cochrane B.B., Rohan T.E., Ma J., Pollak M.N., Fuchs C.S. Circulating insulin-like growth factor axis and the risk of pancreatic cancer in four prospective cohorts. *Br. J. Cancer*. 2007; 1: 98–104.

44. Wolpin B.M., Michaud D.S., Giovannucci E.L., Schernhammer E.S., Stampfer M.J., Manson J.E., Cochrane B.B., Rohan T.E., Ma J., Pollak M.N., Fuchs C.S. Circulating insulin-like growth factor binding protein-1 and the risk of pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2007; 16: 7923–7928.

45. Pfeffer F., Koczan D., Adam U., Benz S., von Dobschuetz E., Prall F., Nizze H., Thiesen H.J., Hopt U.T., Löbner M. Expression of connexin26 in islets of Langerhans is associated with impaired glucose tolerance in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2004; 29: 284–290.

46. Permert J., Larsson J., Fruin A.B., Tatemoto K., Herrington M.K., von Schenck H., Adrian T.E. Islet hormone secretion in pancreatic cancer patients with diabetes. *Pancreas*. 1997; 15: 60–68.
47. Permert J., Larsson J., Westermarck G.T., Herrington M.K., Christmansson L., Pour P.M., Westermarck P., Adrian T.E. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 313–318.
48. Chari S.T., Klee G.G., Miller L.J., Raimondo M., DiMagno E.P. Islet amyloid polypeptide is not a satisfactory marker for detecting pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2001; 121: 640–645.
49. Aggarwal G., Rabe K.G., Petersen G.M., Chari S.T. New-onset diabetes in pancreatic cancer: a study in the primary care setting. *Pancreatology* 2012; 12: 156–161.
50. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care*. 2020; 43: 14–31.
51. Samuels T.A., Cohen D., Brancati F.L., Coresh J., Kao W.H. Delayed diagnosis of incident type 2 diabetes mellitus in the ARIC study. *Am. J. Manag. Care*. 2006; 12: 717–724.
52. Everhart J., Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 1605–1609.
53. Huxley R., Ansary-Moghaddam A., Bertrington de González A., Barzi F., Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br. J. Cancer*. 2005; 92: 2076–2083.
54. Gupta S., Vittinghoff E., Bertenthal D., Corley D., Shen H., Walter L.C., McQuaid K. New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 1366–1372.
55. Chari S.T., Leibson C.L., Rabe K.G., Timmons L.J., Ransom J., de Andrade M., Petersen G.M. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134: 95–101.
56. Pannala R., Leirness J.B., Bamlet W.R., Basu A., Petersen G.M., Chari S.T. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134: 981–987.
57. Kashintsev A.A., Kokhanenko N.Yu. Relationship between diabetes mellitus and pancreatic cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* 2013; 4: 36–39 (in Russian).
58. Pelaez-Luna M., Takahashi N., Fletcher J.G., Chari S.T. Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Am. J. Gastroenterol* 2007; 102: 2157–2163.
59. Sharma A., Kandlakunta H., Nagpal S.J.S., Feng Z., Hoos W., Petersen G.M., Chari S.T. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology* 2018; 155: 730–739.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 01.03.2022

Одобрена: 15.03.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа в раннем выявлении рака поджелудочной железы: обзор литературы / П.А. Пономарев, В.Е. Моисеенко, А.В. Павловский, С.А. Попов, А.С. Турлак, Д. А. Гранов // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 41–54. DOI: 10.17816/pmj39341-54

Please cite this article in English as: Ponomarev P.A., Moiseenko V.E., Pavlovsky A.V., Popov S.A., Turlak A.S., Granov D.A. New-onset type II diabetes mellitus in early diagnosis of pancreatic cancer: literature review. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 41–54. DOI: 10.17816/pmj39341-54