



Изменение уровня инсулина в крови пациентов с глиобластомой головного мозга во время проведения адъювантного курса лучевой терапии

Балканов А.С. • Молчанова Г.С. • Петрушкина Н.Н. • Рыболовлев А.В.

Балканов Андрей Сергеевич – д-р мед. наук, заведующий радиологическим отделением¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–7, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 19 07.

E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

Молчанова Галина Семеновна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. биохимической лаборатории¹

Петрушкина Наталья Николаевна – врач радиологического отделения¹

Рыболовлев Артем Вадимович – науч. сотр. радиологического отделения¹

Цель – проанализировать уровень гиперсекреции инсулина у пациентов с глиобластомой головного мозга, которые во время проведения адъювантной лучевой терапии получали дексаметазон в суточной дозе 4 или 8 мг.

Материал и методы. В исследование включен 81 пациент с глиобластомой головного мозга. В течение 6–7-недельного курса адъювантной лучевой терапии 66 пациентам, которым ранее не применяли дексаметазон (1-я группа), внутримышечно вводили дексаметазон в суточной дозе 4 мг. Во 2-ю группу вошли 15 пациентов, получавших дексаметазон в суточной дозе 8 мг внутримышечно в течение 6–7 недель до начала адъювантной лучевой терапии. Во время адъювантной лучевой терапии у этих пациентов суточная доза дексаметазона была снижена до 4 мг. За 1 день до начала и на следующий день после окончания адъювантной лучевой терапии у всех пациентов исследовали уровень С-пептида, инсулина, кортизола.

Результаты. У пациентов 1-й группы после 6–7-недельного курса введения дексаметазона в суточной дозе 4 мг на фоне адъювантной лучевой терапии отмечено статистически значимое повышение уровня инсулина (с $64,2 \pm 40,9$ до $105,2 \pm 124,9$ пмоль/л, $p < 0,05$) и С-пептида (с $2,3 \pm 1,0$ до $3,2 \pm 1,3$ нг/мл, $p < 0,05$) в крови

(при этом показатели остались в пределах референтных значений), а также статистически значимое уменьшение уровня кортизола крови ниже референтных значений (с $513,1 \pm 163,6$ до $82,7 \pm 114,7$ нмоль/л, $p < 0,001$). Увеличение суточной дозы дексаметазона на 4 мг (с 4 до 8 мг) не привело к достоверному повышению уровня инсулина и С-пептида в крови, однако у пациентов 2-й группы уровень С-пептида крови превышал верхнюю границу референтных значений ($3,8 \pm 1,2$ нг/мл). В целом во 2-й группе через 6–7 недель после уменьшения суточной дозы дексаметазона с 8 до 4 мг показатели инсулина и С-пептида в крови не изменились, а уровень кортизола крови продолжил снижение по сравнению с исходным значением (до $33,7 \pm 13,4$ нмоль/л, $p < 0,05$).

Заключение. Применение дексаметазона в суточной дозе 4–8 мг у пациентов с глиобластомой головного мозга во время проведения им адъювантной лучевой терапии привело к гиперсекреции инсулина поджелудочной железой, что, скорее всего, является следствием возникновения инсулинорезистентности.

Ключевые слова: глиобластома головного мозга, инсулинорезистентность, дексаметазон, С-пептид, инсулин, лучевая терапия.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-28-34

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Основанием для назначения глюкокортикоидов в онкологии служит их способность подавлять пролиферативную активность и повышать дифференцировку опухолевых клеток, а также оказывать антиэметический и противоотечный эффект. Наиболее интенсивно эти препараты применяют при лечении лейкозов и лимфом [1].

Широко применяются глюкокортикоиды и у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга [2], среди которых следует выделить глиобластому – одну из наиболее часто диагностируемых опухолей головного мозга [3]. Основные симптомы и тяжесть состояния при развитии этой опухоли обусловлены возникновением отека вещества головного мозга, связанного со значительным нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера в сосудах глиобластомы. Самым эффективным средством борьбы с отеком головного мозга при глиобластоме признан дексаметазон – медикамент, относящийся к классу синтетических глюкокортикоидов. Механизм его противоотечного действия заключается в нормализации трансэндотелиальной и/или параэндотелиальной сосудистой проницаемости за счет стабилизации гликокаликса, а также ингибирования выброса гистамина, который вызывает дилатацию сосудов и увеличивает число пор в эндотелиоцитах [4].

Лечение дексаметазоном у пациентов с глиобластомой осуществляется длительно, в том числе и после хирургического вмешательства, так как резекция глиобластомы чаще всего ограничивается только ее частичным удалением, а значит, в послеоперационном периоде она продолжает оставаться источником формирования отека. К тому же для уничтожения резидуальной глиобластомы в послеоперационном периоде используется адъювантная лучевая терапия, которая усугубляет повреждение гематоэнцефалического барьера и, соответственно, степень уже существующего отека [5].

Применение глюкокортикоидов в целом и у онкологических пациентов в частности вызывает возникновение инсулинорезистентности – состояния, характеризующегося снижением чувствительности к инсулину периферических тканей, к которым относятся печень, мышечная и жировая ткани – и, как следствие, повышение инсулина в крови. Например, у пациентов с лейкозом на фоне терапии глюкокортикоидами развиваются метаболические изменения, прежде всего гиперинсулинемия [1].

Наиболее изученным на сегодняшний день патологическим состоянием, характеризующимся гиперинсулинемией, является метаболический синдром, впервые описанный в 1988 г. американским ученым G. Reaven. Согласно его теории, в основе патогенеза синдрома лежат инсулинорезистентность и возникающая в ответ гиперсекреция инсулина с последующей гиперинсулинемией, выступающей самостоятельным фактором риска быстрого развития атеросклероза, а при истощении резервов инсулина – и сахарного диабета 2-го типа [6].

Для оценки степени секреции инсулина в сыворотке крови определяют концентрацию инсулина и С-пептида, которые образуются одновременно при распаде проинсулина, секретлируемого поджелудочной железой. Считается, что за счет более длительного периода полураспада С-пептида по сравнению с инсулином (30 минут против 5 минут) уровень С-пептида в периферической крови более достоверно отображает уровень секреции инсулина [2].

На сегодняшний день установлено: изменение концентрации инсулина [7] и глюкозы [8] в крови онкологических пациентов, включая больных с глиобластомой головного мозга, а также нарушение взаимоотношений инсулиновых рецепторов в клетках глиобластомы [9] может существенным образом влиять на прогноз лечения.

Цель настоящего исследования – анализ уровня гиперсекреции инсулина на основании изменения показателей инсулина и С-пептида в крови у пациентов с глиобластомой головного мозга, которые во время проведения адъювантной лучевой терапии получали дексаметазон в суточной дозе 4 или 8 мг.

Материал и методы

В период с 2012 по 2014 г. 81 пациенту был проведен расщепленный курс адъювантной лучевой терапии по поводу глиобластомы головного мозга. На момент начала адъювантной лучевой терапии у всех пациентов индекс Карновского был не ниже 70%. Адъювантную лучевую терапию начинали через 6–7 недель после выполнения резекции глиобластомы головного мозга и проводили в 2 этапа (расщепленный курс). Перерыв между 1-м и 2-м этапами составлял 2 недели. На каждом этапе адъювантной лучевой терапии продолжительностью 2–3 недели облучение проводилось в режиме гипофракционирования дозы (разовая очаговая доза – 2,5 Гр, суммарная очаговая доза – 25–30 Гр). Таким образом, временной интервал между резекцией глиобластомы головного мозга

и началом адъювантной лучевой терапии, а также период, в течение которого проводили расширенный курс адъювантной лучевой терапии, составляли каждый по 6–7 недель.

У 66 пациентов (медиана возраста – 51,9 года) до начала адъювантной лучевой терапии дексаметазон не применялся – они составили 1-ю группу. В течение всего курса адъювантной лучевой терапии этим пациентам внутримышечно вводился дексаметазон в суточной дозе 4 мг. Во 2-ю группу вошли 15 пациентов (медиана возраста – 51,7 года), получавших до поступления в радиологическое отделение дексаметазон в суточной дозе 8 мг внутримышечно. После осмотра пациентов суточная доза дексаметазона у них была снижена, и в течение всего курса адъювантной лучевой терапии больные из 2-й группы получали дексаметазон ежедневно в дозе 4 мг.

Забор крови для исследования уровня кортизола (норма 190–650 нмоль/л), инсулина (норма – 20–160 пмоль/л), С-пептида (норма 1,77–3,51 нг/мл), гликированного гемоглобина (норма 4,4–5,8%) и глюкозы (норма 4,2–5,9 ммоль/л) осуществляли утром натощак за 1 день до начала и на следующий день после окончания адъювантной лучевой терапии. Определение уровня кортизола, С-пептида в сыворотке крови проводили радиоиммунным методом наборами фирмы Lachema (Чехия). Гликированный гемоглобин определяли на анализаторе Д-10, глюкозу – на анализаторе Beckman Coulter AU 680.

При выполнении статистического анализа количественные переменные описывались числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (\pm SD), 25- и 75-м процентиллями, медианой. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. При оценке полученных результатов использованы следующие методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона, t-критерий Стьюдента, непараметрический Н-тест по Краскелу – Уоллису множественных сравнений (сравнение более чем двух групп). Взаимное влияние показателей определяли при помощи корреляционного анализа Спирмена.

Результаты

Последствия внутримышечного введения дексаметазона в суточной дозе 4 мг изучали у 66 пациентов из 1-й группы (таблица). Исходные (до начала адъювантной лучевой терапии) уровни кортизола, инсулина, С-пептида, гликированного

гемоглобина и глюкозы крови определялись в пределах референтных значений и составляли $513,1 \pm 163,6$ нмоль/л, $64,2 \pm 40,9$ пмоль/л, $2,3 \pm 1,0$ нг/мл, $5,3 \pm 0,6\%$ и $5,3 \pm 0,8$ ммоль/л соответственно. Через 6–7 недель посленачала внутримышечного введения дексаметазона в суточной дозе 4 мг уровень кортизола крови в этой группе достоверно снизился до $82,7 \pm 114,7$ нмоль/л ($p < 0,001$) и определялся ниже референтных значений для этого показателя; уровень инсулина и С-пептида в крови статистически значимо увеличился, составив $105,2 \pm 124,9$ пмоль/л ($p < 0,05$) и $3,2 \pm 1,3$ нг/мл ($p < 0,05$) соответственно, но оставался в пределах нормы. Уровень гликированного гемоглобина и глюкозы крови существенно не изменился по сравнению с исходными показателями, значения были в пределах нормы и составляли $5,8 \pm 1,5\%$ и $5,1 \pm 2,4$ ммоль/л соответственно.

Влияние изменения вышеуказанных показателей в ответ на снижение дозы ежедневно вводимого внутримышечно дексаметазона на 4 мг (с 8 мг до 4 мг) оценивали в ходе сравнительного анализа у 15 пациентов во 2-й группе (см. таблицу) до и после адъювантной лучевой терапии. Через 6–7 недель после начала внутримышечного введения дексаметазона в суточной дозе 8 мг уровень кортизола у них определялся ниже нормы и составлял $78,1 \pm 60,6$ нмоль/л. Уровень инсулина и глюкозы в крови находился в пределах референтных значений и равнялся $142,3 \pm 122,3$ пмоль/л и $4,9 \pm 0,9$ ммоль/л соответственно. А вот концентрация С-пептида и гликированного гемоглобина превышала норму и составляла $3,8 \pm 1,2$ нг/мл и $6,2 \pm 1,7\%$ соответственно. Через 6–7 недель после уменьшения суточной дозы дексаметазона на 4 мг уровень кортизола крови в этой группе продолжил снижение до $33,7 \pm 13,4$ нмоль/л ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением, показатели инсулина и С-пептида в крови не изменились и составили $105,0 \pm 48,9$ пмоль/л и $3,8 \pm 0,9$ нг/мл соответственно, причем уровень С-пептида крови продолжал сохраняться выше нормы. Концентрация гликированного гемоглобина и глюкозы крови существенно не изменилась по сравнению с исходным уровнем – $5,8 \pm 1,1\%$ и $6,0 \pm 3,8$ ммоль/л соответственно.

С целью изучения влияния увеличения дозы ежедневно вводимого внутримышечно дексаметазона на 4 мг (с 4 мг до 8 мг) провели сравнительный анализ заявленных показателей, полученных у пациентов из 1-й группы после окончания адъювантной лучевой терапии (66 пациентов



Изменение уровня кортизола, инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина и глюкозы в крови у пациентов с глиобластомой в зависимости от суточной дозы вводимого дексаметазона

Показатель крови	До адъювантной лучевой терапии		После адъювантной лучевой терапии	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Кортизол, нмоль/л	513,1 ± 163,6 [*]	78,1 ± 60,6 [†]	82,7 ± 114,7 [*]	33,7 ± 13,4 [†]
Инсулин, пмоль/л	64,2 ± 40,9 [†]	142,3 ± 122,3	105,2 ± 124,9 [†]	105,0 ± 48,9
С-пептид, нг/мл	2,3 ± 1,0 [†]	3,8 ± 1,2	3,2 ± 1,3 [†]	3,8 ± 0,9
Гликированный гемоглобин, %	5,3 ± 0,6	6,2 ± 1,7	5,8 ± 1,5	5,8 ± 1,1
Глюкоза, ммоль/л	5,3 ± 0,8	4,9 ± 0,9	5,1 ± 2,4	6,0 ± 3,8

Данные представлены как среднее арифметическое значение (М) и стандартное отклонение (± SD)

^{*} p < 0,001

[†] p < 0,05

получали в течение 6–7 недель дексаметазон в суточной дозе 4 мг) и полученных у пациентов из 2-й группы до начала адъювантной лучевой терапии (15 пациентов в течение 6–7 недель получали 8 мг в день). При сравнительном анализе соответствующих показателей крови относительно друг друга статистически значимых различий не выявлено (см. таблицу).

Обсуждение

У всех пациентов с глиобластомой головного мозга, которым проводится адъювантная лучевая терапия, применяется с противоотечной целью синтетический глюкокортикостероид дексаметазон [5]. Механизм его противоотечного действия заключается в следующем: препарат препятствует миграции клеток воспаления из сосудов в ткани, повышает вазоспазм, снижает трансэндотелиальную проницаемость за счет стабилизации глиокаликса и проницаемость плотных межэндотелиальных соединений в сосудах головного мозга [4]. Однако наряду с положительными свойствами применение дексаметазона сопряжено и с негативными эффектами, к которым относится возникновение инсулинорезистентности и, как следствие, повышение инсулина в крови [1]. Кроме того, инсулинорезистентность сама по себе может быть причиной возникновения нейродегенеративных процессов в веществе головного мозга [10]. На фоне проведения лучевой терапии по поводу глиобластомы головного мозга это может существенным образом отразиться на состоянии таких пациентов. Повышение инсулина в крови также

потенцирует атеросклеротическое повреждение сосудистой стенки [6], что в сочетании, например, с повреждением сосудов при адъювантной лучевой терапии [11] способно значительно повысить вероятность возникновения лучевого некроза вещества мозга и самым негативным образом повлиять на продолжительность жизни больного.

Несмотря на вышеприведенные факты, характер изменения инсулина крови в ответ на введение дексаметазона у пациентов с глиобластомой головного мозга, получающих адъювантную лучевую терапию, в отечественной и зарубежной литературе освещен незаслуженно скудно. При этом вопрос влияния инсулина на эффективность лечения онкологических пациентов многие исследователи считают важным. Известно, что инсулин представляет собой фактор роста, который, связываясь с рецепторами (А и В) и активируя PI3K-AKT, а в последующем – митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), ускоряет пролиферацию клетки и влияет на ее дифференцировку [12]. Перечисленные выше механизмы взаимодействия инсулина и клетки, в том числе опухолевой, могут существенным образом определять ее химиолучевую чувствительность. Так, установлено, что инсулиновый рецептор А преобладает в клетках глиобластомы, и изменение его экспрессии на фоне роста концентрации инсулина может определять прогноз течения заболевания [9].

В связи с этим сегодня специалисты в области нейроонкологии обращают все более пристальное внимание на особенности изменения уровня

инсулина крови у пациентов с глиобластомой головного мозга, получающих дексаметазон.

Анализ полученных нами данных показал: у пациентов с глиобластомой головного мозга в ответ на применение дексаметазона в суточной дозе 4 мг отмечается достоверное повышение секреции инсулина поджелудочной железой, сопровождающееся ростом уровня инсулина и С-пептида в крови в пределах референтных значений, что может указывать на развитие у них инсулинорезистентности. Нами также установлено, что увеличение суточной дозы вводимого дексаметазона с 4 до 8 мг не приводит к статистически значимому повышению уровня С-пептида и инсулина в крови. Однако если в среднем уровень С-пептида крови у пациентов из 1-й группы находился в пределах нормы ($3,2 \pm 1,3$ нг/мл), то на фоне введения суточной дозы дексаметазона 8 мг этот показатель был выше нормы и составлял $3,8 \pm 1,2$ нг/мл. По нашему мнению, данный факт служит косвенным свидетельством того, что увеличение дозы вводимого дексаметазона не исключает более интенсивной секреции инсулина поджелудочной железой. Снижение суточной дозы дексаметазона с 8 до 4 мг, по нашим данным, не приводит к статистически значимому уменьшению в крови уровня С-пептида и инсулина, при этом, подчеркнем, уровень С-пептида крови через 6–7 недель после снижения суточной дозы дексаметазона до 4 мг оставался выше нормы.

Таким образом, уровень С-пептида в крови более точно отображает секрецию инсулина поджелудочной железой [2]. У пациентов с глиобластомой повышение секреции инсулина возникает в ответ на внутримышечное введение дексаметазона в суточной дозе 4 мг. С увеличением суточной дозы вводимого дексаметазона может происходить рост секреции инсулина поджелудочной железой, что, скорее всего, является следствием прогрессирования инсулинорезистентности. Отсутствие снижения инсулина и С-пептида в крови в ответ на уменьшение суточной дозы дексаметазона позволяет предположить, что только снижение дозы дексаметазона не приводит в краткосрочной перспективе к быстрому подавлению секреции инсулина. В свою очередь, это, вероятнее всего, вызвано отсутствием регрессии инсулинорезистентности в границах временного интервала, в течение которого выполнялось настоящее исследование. В свете данных о влиянии инсулина на чувствительность опухолевых клеток к лечению полученные нами результаты дают основания для

разработки не только более точных показаний для назначения дексаметазона, но и четких критериев применения тех или иных его доз, а также побуждают продолжить исследование, направленное на изучение хронологии динамики инсулина в крови в ответ на снижение суточной дозы или отмену дексаметазона у пациентов с глиобластомой головного мозга.

Важным на сегодняшний день представляется также изучение роли уровня глюкозы крови в комплексе факторов, влияющих на результаты лечения онкологических пациентов, в том числе на результаты лучевого лечения пациентов с глиобластомой головного мозга [2]. Несмотря на то что при сравнительном анализе уровня гликированного гемоглобина и глюкозы в крови у пациентов с глиобластомой до назначения им дексаметазона, через 6–7 недель после его назначения в суточной дозе 4 или 8 мг, а также после снижения суточной дозы препарата на 4 мг мы не выявили статистически значимых различий, мы считаем, что имеются некоторые признаки, свидетельствующие о возникновении нарушений углеводного обмена у таких пациентов. По нашему мнению, следствием нарушения углеводного обмена является пусть недостоверное, но все же повышение уровня гликированного гемоглобина до верхней границы нормы у пациентов 1-й группы уже после назначения дексаметазона в суточной дозе 4 мг ($5,8 \pm 1,5\%$). У пациентов из 2-й группы, получавших дексаметазон в суточной дозе 8 мг, уровень гликированного гемоглобина в среднем определялся уже выше нормы ($6,2 \pm 1,7\%$), а после уменьшения дозы дексаметазона до 4 мг уровень данного показателя снизился лишь до верхней границы нормы ($5,8 \pm 1,1\%$). Мы не исключаем, что приведенные выше факты могут отражать существование прямой зависимости между возникшей степенью нарушения углеводного обмена и количеством вводимого дексаметазона в пределах суточной дозы от 4 до 8 мг. Полученные нами данные диктуют необходимость назначения лекарственной терапии для коррекции нарушения углеводного обмена у таких пациентов. Анализ изменения показателя гликированного гемоглобина еще раз указывает на необходимость разработать обоснованные критерии для назначения тех или иных суточных доз дексаметазона у пациентов с глиобластомой головного мозга.

Следует отметить, что выявленные нами изменения инсулина в крови пациентов с глиобластомой, получающих дексаметазон, имели место на фоне значительного снижения уровня кортизола



вследствие подавления функции надпочечников. При этом степень подавления функции надпочечников была более выражена у пациентов, получающих дексаметазон как в более высокой суточной дозе, так и более длительный интервал времени (2-я группа, после адъювантной лучевой терапии). С нашей точки зрения, приведенные выше данные в ряде случаев могут объяснить результаты комбинированного и комплексного лечения пациентов с глиобластомой головного мозга. Так, известно, что глюкокортикостероиды оказывают нейротропный эффект через активацию митохондрий в астроцитах [13]. Резкое снижение концентрации кортизола, секретиремого надпочечниками, в ответ на экзогенное введение синтетических аналогов, каковым является дексаметазон, может существенно исказить репаративные механизмы, возникающие в астроцитах в процессе проведения лучевой терапии пациентам с глиобластомой головного мозга. В свою очередь, нарушение репарации лучевых повреждений в астроцитах способно

оказать отрицательное влияние на состояние самих нейронов и микроциркуляторного русла мозга, а также вызвать снижение качественного уровня жизни и ее продолжительности.

Заключение

Внутримышечное введение дексаметазона в суточной дозе 4–8 мг пациентам с глиобластомой головного мозга во время проведения им адъювантной лучевой терапии оказывает не только положительное, противоотечное действие, но и существенный, зависимый от суточной дозы дексаметазона и длительности его введения, негативный эффект за счет повышения секреции инсулина и нарушения углеводного обмена. Выявленные нарушения могут, усугубляя лучевые повреждения микроциркуляторного русла и глиальных элементов головного мозга у пациентов с глиобластомой головного мозга при проведении им адъювантной лучевой терапии, значимо влиять на качество и продолжительность жизни таких пациентов. ©

Литература

- Chow EJ, Pihoker C, Friedman DL, Lee SJ, McCune JS, Wharton C, Roth CL, Baker KS. Glucocorticoids and insulin resistance in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(4):621–6. doi: 10.1002/pbc.24364.
- Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(7):803–17. doi: 10.1111/dme.12159.
- Балканов АС, Савкова РФ, Дударова РГ, Петрушкина НН, Качков ИА, Ананьева ИИ. Некоторые показатели заболеваемости опухолями ЦНС жителей Московской области с 1998 по 2003 г. *Нейрохирургия*. 2007;(3):83–6.
- Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Bruegger D, Rehm M, Conzen P, Welsch U, Becker BF. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology*. 2007;107(5):776–84.
- Kostaras X, Cusano F, Kline GA, Roa W, Easaw J. Use of dexamethasone in patients with high-grade glioma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2014;21(3):e493–503. doi: 10.3747/co.21.1769.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–607.
- Gallagher EJ, LeRoith D. Minireview: IGF, Insulin, and Cancer. *Endocrinology*. 2011;152(7):2546–51. doi: 10.1210/en.2011-0231.
- Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1082–6. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1098.
- Jiang L, Zhu W, Streicher K, Morehouse C, Brohawn P, Ge X, Dong Z, Yin X, Zhu G, Gu Y, Ranade K, Higgs BW, Yao Y, Huang J. Increased IR-A/IR-B ratio in non-small cell lung cancers associates with lower epithelial-mesenchymal transition signature and longer survival in squamous cell lung carcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:131. doi: 10.1186/1471-2407-14-131.
- de la Monte SM, Longato L, Tong M, Wands JR. Insulin resistance and neurodegeneration: roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(10):1049–60.
- Балканов АС, Гаганов ЛЕ, Поляков ПЮ, Качков ИА. Изменение сосудов головного мозга у пациентов с глиобластомой после лучевой терапии. *Альманах клинической медицины*. 2005;8:164–9.
- Smith U, Axelsen M, Carvalho E, Eliasson B, Jansson PA, Wesslau C. Insulin signaling and action in fat cells: associations with insulin resistance and type 2 diabetes. *Ann NY Acad Sci*. 1999;892:119–26.
- Arnold S, de Araujo GW, Beyer C. Gender-specific regulation of mitochondrial fusion and fission gene transcription and viability of cortical astrocytes by steroid hormones. *J Mol Endocrinol*. 2008;41(5):289–300. doi: 10.1677/JME-08-0085.

References

- Chow EJ, Pihoker C, Friedman DL, Lee SJ, McCune JS, Wharton C, Roth CL, Baker KS. Glucocorticoids and insulin resistance in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(4):621–6. doi: 10.1002/pbc.24364.
- Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(7):803–17. doi: 10.1111/dme.12159.
- Balkanov AS, Savkova RF, Dudarova RG, Petrushkina NN, Kachkov IA, Anan'eva II. Nekotorye pokazateli zaboлеваemosti opukholyami TsNS zhiteley Moskovskoy oblasti s 1998 po 2003 g. [Some parameters of incidence of CNS tumors among population of the Moscow Region from 1998 to 2003]. *The Russian Journal of Neurosurgery*. 2007;(3):83–6 (in Russian).



4. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Bruegger D, Rehm M, Conzen P, Welsch U, Becker BF. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology*. 2007;107(5):776–84.
5. Kostaras X, Cusano F, Kline GA, Roa W, Easaw J. Use of dexamethasone in patients with high-grade glioma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2014;21(3):e493–503. doi: 10.3747/co.21.1769.
6. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–607.
7. Gallagher EJ, LeRoith D. Minireview: IGF, Insulin, and Cancer. *Endocrinology*. 2011;152(7):2546–51. doi: 10.1210/en.2011-0231.
8. Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1082–6. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1098.
9. Jiang L, Zhu W, Streicher K, Morehouse C, Brohawn P, Ge X, Dong Z, Yin X, Zhu G, Gu Y, Ranade K, Higgs BW, Yao Y, Huang J. Increased IR-A/IR-B ratio in non-small cell lung cancers associates with lower epithelial-mesenchymal transition signature and longer survival in squamous cell lung carcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:131. doi: 10.1186/1471-2407-14-131.
10. de la Monte SM, Longato L, Tong M, Wands JR. Insulin resistance and neurodegeneration: roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(10):1049–60.
11. Balkanov AS, Gaganov LE, Polyakov PYu, Kachkov IA. Izmenenie sosudov golvnogo mozga u patsientov s glioblastomoy posle luchevoy terapii [Changes of brain vasculature in glioblastoma patients after radiation therapy]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2005;8:164–9 (in Russian).
12. Smith U, Axelsen M, Carvalho E, Eliasson B, Jansson PA, Wesslau C. Insulin signaling and action in fat cells: associations with insulin resistance and type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;892:119–26.
13. Arnold S, de Araújo GW, Beyer C. Gender-specific regulation of mitochondrial fusion and fission gene transcription and viability of cortical astrocytes by steroid hormones. *J Mol Endocrinol*. 2008;41(5):289–300. doi: 10.1677/JME-08-0085.

The change of blood insulin level in patients with brain glioblastoma during adjuvant radiation therapy

Balkanov A.S. • Molchanova G.S. • Petrushkina N.N. • Rybolovlev A.V.

Aim: To analyse the level of insulin oversecretion in patients with glioblastoma, which during adjuvant radiation therapy (aLT) received dexamethasone at daily doses of 4 or 8 mg.

Materials and methods: The study included 81 patients with brain glioblastoma. Dexamethasone 4 mg was administered intramuscularly for 6–7 weeks (duration of aLT) to 66 patients who had not been previously treated with dexamethasone (group 1). In group 2, 15 patients received dexamethasone at daily dose of 8 mg i.m. for 6 to 7 weeks before aLT, whereas during aLT, their daily dose of dexamethasone was reduced to 4 mg. Levels of C-peptide, insulin and cortisol were studied at one day before and one day after completion of adjuvant radiation therapy.

Results: Patients from group 1 showed a significant increase of blood insulin (from 64.2 ± 40.9 to 105.2 ± 124.9 pmol/l, $p < 0.05$) and C-peptide (from 2.3 ± 1.0 to 3.2 ± 1.3 ng/ml, $p < 0.05$) within their reference ranges, as well as a significant

decrease in blood cortisol (from 513.1 ± 163.6 to 82.7 ± 114.7 nmol/l, $p < 0.001$) at 6 to 7 weeks after dexamethasone administration at daily dose of 4 mg. Increase of daily dexamethasone dose from 4 to 8 mg did not lead to a substantial increase in blood insulin and C-peptide levels, but the level of C-peptide in group 2 exceeded its upper normal limit (3.8 ± 1.2 ng/ml). After reduction of dexamethasone dose in group 2 from 8 to 4 mg, there were no major changes in insulin and C-peptide levels, whereas the level of blood cortisol in these patients continued to decline (to 33.7 ± 13.4 nmol/l, $p < 0.05$).

Conclusion: The use of dexamethasone at a daily dose of 4 to 8 mg in glioblastoma patients during adjuvant radiation therapy led to oversecretion of pancreatic insulin, which is most likely a consequence of insulin resistance.

Key words: glioblastoma, insulin resistance, dexamethasone, C-peptide, insulin, radiation therapy.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-28-34

Balkanov Andrey Sergeevich – MD, PhD, Head of Department of Radiology¹
✉ 61/2–7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 19 07.
E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

Molchanova Galina Semenovna – PhD (Biol.), Senior Research Fellow, Laboratory of Clinical Chemistry¹

Petrushkina Natal'ya Nikolaevna – Physician, Department of Radiology¹

Rybolovlev Artem Vadimovich – Research Fellow, Department of Radiology¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation