

Kolorektální karcinom a diabetes

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Kolorektální karcinom patří k nádorům častějším u diabetu 2. typu a obezity. V poslední době bylo prokázáno mírně vyšší riziko vzniku nádorů také u prediabetických stavů. Nejvýznamnějším zjištěním posledních let je snížení tohoto rizika při léčbě metforminem, který dnes začíná být podáván i u porušené glukózové tolerance a při zvýšené glykemii na lačno. Prevencí vzniku karcinomu je dále pravidelná fyzická aktivita, omezení konzumace živočišného tuku a zvýšení příjmu ovoce a zeleniny. Patogeneticky se mohou uplatňovat změny střevní flory. Zatím nejdůležitější je preventivní vyšetřování koloskopií a diabetes 2. typu je dnes vhodné považovat za rizikovou skupinu, na kterou by měla být prevence cílena.

Klíčová slova: metabolický syndrom – diabetes mellitus 2. typu – kolorektální karcinom – prediabetes – metformin

Colorectal cancer and diabetes

Summary: Colorectal carcinoma is a tumour with higher incidence in patients with type 2 diabetes and obesity. Recently, a slightly higher risk has also been shown in prediabetic states. The most important latest finding is that of a reduced risk in patients treated with metformin; there is a trend now to also prescribe metformin in patients with disturbed glucose tolerance or increased fasting glycaemia. Regular physical activity and reduced animal fat intake with increased intake of fruits and vegetables may help to prevent the disease. Pathogenesis may include changes to intestinal flora. The most important current preventive clinical measure is colonoscopy. Type 2 diabetes patients should be considered as a risk group and thus prevention should be targeted at these patients.

Key words: metabolic syndrome – type 2 diabetes mellitus – colorectal cancer – prediabetes – metformin

Úvod

Vztah nádorů a diabetu je v posledních letech velmi podrobně analyzován. To, že diabetes 2. typu je provázen zvýšeným výskytem některých nádorů, je známo dávno [1–3]. Diabetes 1. typu není provázen téměř žádným rizikem vzniku nádorů, jak zjistil 20letým sledováním Hjalgrim [4]. Nový zájem o toto téma vyvolalo zářijové číslo časopisu Diabetologia v roce 2009, kde byly publikovány 3 články spojující aplikaci inzulínu glargin s výskytem nádorů [5–7]. I když bylo později prokázáno, že obsahovaly metodické chyby a léčba tímto typem inzulínu pravděpodobně není provázena vyšším výskytem nádorů než léčba jiným typem, výzkumný, terapeutický i epidemiologický zájem o toto téma už zůstal. Přehled článků k tématu přineslo např. druhé loňské číslo české

mutace časopisu Diabetologia [8]. Nedávno byla k danému tématu publikována i společná zpráva Americké diabetologické a onkologické společnosti [9]. Je konstatován zvýšený výskyt nádorů několika typů u diabetiků, zejména nádorů gynekologických, trávicího traktu a urologických. O problematice nádorů trávicího traktu u diabetiků jsme ve Vnitřním lékařství již před 7 lety jednou publikovali a zahrnuli jsme i česká data [3]. S ohledem na aktuálnost tématu jsme se k tematice kolorektálního karcinomu u diabetu u příležitosti loňského sympozia Diabetes a trávicí trakt vrátili.

Starší fakta o diabetu a kolorektálním karcinomu

Kolorektální karcinom má vztah nejen k diabetu, ale i k metabolickému syndromu a obezitě.

Starší práce uvádí riziko vzniku karcinomu u mužů v závislosti na procentu nadváhy [10] (tab. 1).

Vztah kolorektálního karcinomu a obezity sledoval dále Ford [11]. Podle tohoto autora kulminuje riziko kolorektálního karcinomu obezních (relativní riziko vyšší než 3) při BMI kolem 30. Riziko se tedy týká již pacientů s BMI mezi 25–30, tedy pacientů s nadváhou. Při vyšším BMI již riziko klesá (tab. 2). Ve studii bylo v letech 1971 až 1992 sledováno 13 000 osob, s výskytem tumoru kolon u 222 osob.

Nejrozsáhlejší soubor pacientů byl zahrnut do tzv. studie zdraví sester

Tab. 1. Riziko kolorektálního karcinomu v závislosti na % nadváhy podle Garfinkela [10].

	10–19 %	20–29 %	30–39 %	> 40 %
Muži – kolon, rektum	–	–	1,53	1,73

Tab. 2. Kolorektální karcinom a BMI. Podle [11].

BMI	relativní riziko
méně než 22	1,0
22–24	1,79
24–26	1,86
26–28	2,47
28–30	3,72
nad 30	2,79

(Nurses' Health Study) [12]. Sledováno bylo 118 000 žen ve věku 30–55 let po dobu 18 let. Data byla adjustována na věk, BMI a fyzickou aktivitu, tedy 3 běžně známé rizikové faktory pro kolorektální karcinom. Zvýšené riziko pro kolorektální karcinom bylo zjištěno u diabetiček 2. typu: 1,43krát vyšší ($P = 0,009$) celkově, pro karcinom kolon 1,49krát vyšší ($P = 0,01$) a pro karcinom rekta jen nesignifikantně vyšší – 1,11krát ($P = 0,76$). U pokročilých a fatálně probíhajících nádorů je riziko pro diabetičky 1,6krát ($P = 0,02$), resp. dokonce 2,4krát ($P = 0,0005$) vyšší.

Italská multicentrická studie [13] realizovaná v letech 1992–1996 zjistila 1 225 případů karcinomu kolon a 728 případů karcinomu rekta. Porovnávala nálezy u 4 154 kontrol. Diabetes byl častější u pacientů s kolorektálním karcinomem. Celkem 5,4% pacientů s karcinomem kolon mělo cukrovku 2. typu, 6,9% pacientů s karcinomem rekta a jen u 4,4% kontrol. Odds ratio u diabetiků bylo 1,2 u karcinomu kolon, 1,5 u karcinomu rekta a 1,3 u kolorektálního karcinomu celkově. Nebyla přitom zjištěna žádná asociace s nádory u pacientů s diabetem pod 40 let věku. Naopak, u pacientů starších 40 let byl poměr šancí 1,4 pro diabetes a u pacientů nemocných déle než 10 let byl poměr šancí pro kolorektální karcinom a diabetes dokonce 1,6.

Řada prací prokazujících zvýšený výskyt kolorektálního karcinomu a střevních adenomů u diabetiků je nekontrovaná. Diabetes má však vliv i na prognózu onemocnění. V americké studii Meyerhardtové [14] byla prokázána horší prognóza diabetiků s kolorektálním karcinomem.

Po 5 letech nejevilo známky onemocnění 48% diabetiků a 59% nediabetiků. Průměrné přežití bylo u diabetiků 6 let a nediabetiků 11,3 roku.

Vztah kolorektálního karcinomu a diabetu jsme prokázali i v našich studiích [3]. Byl vypočten poměr šancí – odds ratio – na datech Všeobecné zdravotní pojišťovny ze 3 okresů

Tab. 3. Poměr šancí pro vznik kolorektálního karcinomu u diabetiků v české populaci. Podle [3].

Celkem	DM muži	DM ženy	DM na inzulinu	DM bez inzulinu	
I. Celkem Ca kolon + rektosigmideum + rektum					
ODDs ratio	3,15	2,93	3,27	3,74	2,99
	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
II. Ca kolon					
ODDs ratio	2,36	2,12	2,39	1,98	2,37
	p < 0,0041	p < 0,0179	p < 0,0060	p < 0,1194	p < 0,0201
III. Ca rektosigmidea					
ODDs ratio	3,68	3,25	4,40	3,18	4,04
	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
IV. Ca rekta					
ODDs ratio	4,21	3,42	5,42	3,55	4,26
	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001

v 90. letech minulého století. Poměr udává, kolikrát vyšší je šance na vznik nádoru u diabetika než u nediabetika. V tab. 3 jsou uvedeny poměry šancí, a to po řádcích celkově pro všechny lokalizace nádoru a dále jednotlivě pro karcinomy kolon, rektosigmoidu a rekta. Po sloupcích pak pro všechny pacienty, zvlášť pro muže a ženy, a zvlášť pro pacienty na inzulinu a bez inzulinu.

Prakticky ve všech polích (kromě jediného) tabulky byl zjištěn signifikantně vyšší odds ratio pro vznik nádoru u diabetiků. Rizika navíc systematicky stoupají směrem k rektu. Jsou také vyšší u diabetiků bez inzulinu. Riziko je mírně vyšší u žen.

Novější studie o vztahu diabetu a kolorektálního karcinomu

Rozsáhlá čínská studie z roku 2009 [15] zjistila při sledování 8 000 diabetiků 2. typu výskyt kolorektálního karcinomu u 1,821 vyšší u mužů a 1,364 vyšší u žen vůči kontrolní skupině.

Výsledky z britské databáze [16] ukazují i terapeutické souvislosti. Metformin snižoval výskyt kolorektálního karcinomu na polovinu a inzulinoterapie zvyšovala riziko 1,69 krát.

Tchajwanská práce [17] ukázala na souboru 800 000 diabetiků 2. typu 2krát vyšší riziko kolorektálního karcinomu u diabetiků a prokázala snížení rizika při léčbě metforminem na 0,36, tedy 3krát vůči kontrole. Data

z DECODE study ze 17 evropských zemí ukazují, že riziko začíná stoupat již u prediabetu [18]. Jedna z novějších studií [17], na rozdíl od výše uvedených, neprokázala horší prognózu u diabetiků s kolorektálním karcinomem než u nediabetiků.

Možné patogenetické vztahy nádorů trávicího traktu, cukrovky a obezity

Vztahy mezi nádorovým a metabolickým onemocněním by se mohly před 20 lety zdát bizarní. Příznáčný byl pouze vztah mezi hormony a hormonálně dependentními nádory. Dnes je diskutovaných mechanismů vedoucích ke vzniku tumorů celá řada [19]. Možný je stimulační efekt hyperinzulinemie a IGF-1 na karcinogenezi a další růst nádorových buněk. Možný je dále vliv estrogenů vznikajících konverzí v tukové tkáni. Řada faktorů může být dietních. Karcinogenní nitrosaminy ze smažených a pečených pokrmů nepůsobí přímo na stěnu tlustého střeva. Dochází k jejich N-hydroxylaci v játrech, konjugují se s kyselinou glukuronovou a jsou secernovány do žluče. Působením bakteriální β -glukuronidázy a N-acetylázy střevní stěny vznikají ve střevě karcinogenní N-acetoxy sloučeniny. Reaktivní metabolity poškozují DNA střevních buněk. Příčinou však může být i porucha reparačních mechanismů. Proliferaci střevních

buněk může působit i amoniak. Vztahy mezi metabolickým syndromem a nádory mohou být dále způsobeny, podle prací na experimentálních zvířatech, i vztahem k receptorům PPAR γ a izotypům proteinkinázy C.

Jednou z příčin stoupajícího výskytu kolorektálního karcinomu ve vyspělých zemích je určitě i omezení příjmu vlákniny a převaha stravy živočišného původu nad rostlinnou. Velmi významný je i vliv fyzické aktivity. Fyzická aktivita v rozsahu stovek kcal týdně má vliv na snížení výskytu karcinomu prostaty, prsu, kolon. Zjištěny byly i farmakologické vlivy, zejména snížení výskytu kolorektálního karcinomu po salicylátech a nesteroidních antirevmatikách. Kromě výše uvedených teorií přibývají v poslední době i teorie vycházející ze změn střevní flory, ať již endogenních, či dietou indukovaných. Zvažován je význam probiotik na snížení rizik [20].

Závěr

Z uvedených prací vyplývají zásadní klinické skutečnosti:

1. Diabetes mellitus 2. typu je nepochybně rizikovým faktorem pro vznik kolorektálního karcinomu i střevních adenomů u mužů i žen.
2. Délka trvání diabetu riziko pravděpodobně dále zvyšuje.
3. Mírně vyšší riziko vzniká již u prediabetu.
4. Vliv diabetu na lokalizaci nádoru není v jednotlivých publikacích přesvědčivý, je snad větší u karcinomu rekta.
5. Léčba metforminem nepochybně snižuje riziko kolorektálního karcinomu.
6. Diabetiky 2. typu je třeba pokládat za osoby v riziku vzniku kolorek-

tálního karcinomu. Je tedy plně na místě věnovat pozornost preventivnímu vyšetřování stolice na okultní a mikrocytární anémii a sideropenii. Ještě významnější je však pravidelné vyšetřování koloskopii.

7. U diabetiků je třeba věnovat vždy pozornost netypické abdominální symptomatologii a kromě kolorektálního karcinomu pomýšlet i na častější výskyt karcinomu jater a pankreatu.
8. U diabetiků je dále třeba uplatňovat preventivní režimová opatření – pravidelnou fyzickou aktivitu a dietu.

Literatura

1. Svačina Š et al. Metabolický syndrom. Praha: Triton 2006.
2. Svačina Š. Nádory ledvin, močového měchýře a prostaty u obezity a diabetu. Vnitř Lék 2008; 54: 464–467.
3. Svačina Š, Matoulek M, Svobodová Š et al. Nádory trávicího traktu a diabetes mellitus. Vnitř Lék 2004; 50: 386–391.
4. Hjalgrim H, Frisch M, Ekbom A et al. Cancer and diabetes – a follow-up study of two population-based cohorts of diabetic patients. J Intern Med 1997; 241: 471–475.
5. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies – a population-based follow-up study in Sweden. Diabetologia 2009; 52: 1745–1754.
6. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52: 1766–1777.
7. Hemkens LG, Grouven U, Bender R et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia 2009; 52: 1732–1744.
8. Diabetologia 2010; 1. České vydání, výběr z časopisu.
9. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care 2010; 33: 1674–1685.
10. Garfinkel L. Overweight and cancer. Ann Intern Med 1985; 103: 1034–1036.

11. Ford ES. Body mass index and colon cancer in a national sample of adult US men and women. Am J Epidemiol 1999; 150: 390–398.

12. Hu FB, Giovannucci E. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 542–547.

13. La Vecchia C, Negri E, Decarli A et al. Diabetes mellitus and colorectal cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6: 1007–1010.

14. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 433–440.

15. Ren X, Zhang X, Zhang X et al. Type 2 diabetes mellitus associated with increased risk for colorectal cancer: evidence from an international ecological study and population-based risk analysis in China. Public Health 2009; 123: 540–544.

16. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52: 1766–1777.

17. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B et al. DECODE Study Group. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. Diabetologia 2010; 53: 1867–1876.

18. Noh GY, Hwang DY, Choi YH et al. Effect of diabetes mellitus on outcomes of colorectal cancer. J Korean Soc Coloproctology 2010; 26: 424–428.

19. Holcátová I, Svačina Š. Dieta v prevenci a léčbě nádorových onemocnění. In: Svačina Š (ed.). Klinická dietologie. Praha: Grada 2008: 265–277.

20. Tlaskalová-Hogenová H, Stěpánková R, Kozáková H et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. Cell Mol Immunol 2011; 8: 110–120.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
www.lf1.cuni.cz
e-mail: svacinass@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 13. 2. 2011