

Diabetes mellitus a karcinom pankreatu

Jan Škrha¹, Pavel Škrha², Přemysl Frič³

¹ III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

² II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

³ Interní klinika 1. LF UK a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

Souhrn

Diabetes mellitus a karcinom pankreatu vytvářejí oboustranný vztah, přičemž jedno primární onemocnění může ovlivnit rozvoj druhého. V přehledu jsou uvedeny patogenetické mechanismy, které se podílejí na jejich vzájemném působení. Časná diagnostika je cestou ke zlepšení prognózy pacientů s maligním nádorem. Léčba diabetu antidiabetiky poskytuje rozdílná rizika rozvoje karcinomu pankreatu, ale mnoho poznatků stále ještě chybí.

Klíčová slova: antidiabetika – časná diagnostika – diabetes mellitus – karcinom pankreatu – patogenetické mechanismy

Diabetes mellitus and pancreas cancer

Summary

Diabetes mellitus and pancreatic cancer establish both-side relationship, one disease may have influence a development of the other. Pathogenic mechanisms sharing their relationship are overviewed. Early diagnosis may contribute to better prognosis of the patients with malign tumor. The treatment by antidiabetic drugs offer to diabetic patients different risks of pancreatic cancer but lots of data are still lacking.

Key words: antidiabetic drugs – diabetes mellitus – early diagnosis – pancreatic carcinoma – pathogenic mechanisms

Úvod

Epidemiologická data dokládají, že karcinom pankreatu se vyskytuje u diabetiků častěji, než je tomu v populaci bez diabetu. Provedené metaanalýzy ukázaly zvýšení rizika karcinomu u diabetu na 2násobek [1,2]. Přitom k manifestaci karcinomu dochází jednak u diabetiků s delším trváním diabetu typicky 2. typu, jednak se diagnostikuje karcinom po krátkodobém trvání diabetu, obvykle do 2 let po manifestaci poruchy metabolismu glukózy. Jde o 2 odlišné situace, v prvním případě je diabetes rizikovým faktorem rozvoje karcinomu, kdežto ve druhém případě je diabetes prvním symptomem maligního procesu. Studie dokládají, že diabetes jako projev karcinomu pankreatu se vyskytuje minimálně u poloviny případů onemocnění tímto karcinomem [3]. Oboustranné působení obou chorob se stalo předmětem intenzivního studia jejich kauzálních vztahů. Vedle toho má však praktický význam, neboť vede k potřebě časně diagnostiky.

Karcinom pankreatu (tzv. duktální adenokarcinom pankreatu) je vysoce maligním onemocněním, u něhož je 5leté přežití < 5 % [4]. Jeho incidence i prevalence v řadě zemí narůstá, přičemž v roce 2012 se Česká republika zařadila na 1. místo s incidencí 11,1 na 100 000

u mužů a 7,9 na 100 000 u žen [5]. Celosvětově zůstává hlavním problémem pozdní diagnostika, která vychází z manifestace klinických příznaků, jako je váhový úbytek, nechutenství, únava, nebolešivý ikterus, bolesti břicha, anémie či flebitidy. Tyto příznaky však signalizují rozvinuté onemocnění, často již ve stadiu metastáz. V takovém případě jsou terapeutické možnosti omezené, takže ani chirurgický výkon ani chemoterapie nevedou k úspěšnému řešení maligního onemocnění.

Současný intenzivní výzkum karcinomu pankreatu se soustřeďuje na možnosti detekce jeho časných vývojových stadií, na hledání nových biomarkerů, které by vedly k časnější diagnóze, a tím i k úspěšnějšímu terapeutickému řešení.

Patogenetický pohled na oboustranný vztah diabetu a karcinomu pankreatu

Vzájemné působení diabetu a karcinomu pankreatu vede ke studiu mechanismů, kterými může jedno onemocnění podmínit rozvoj druhého. Poznání těchto souvislostí není jen obohacením teoretických znalostí, ale má značný význam pro diagnostiku i terapii obou těchto chorob.

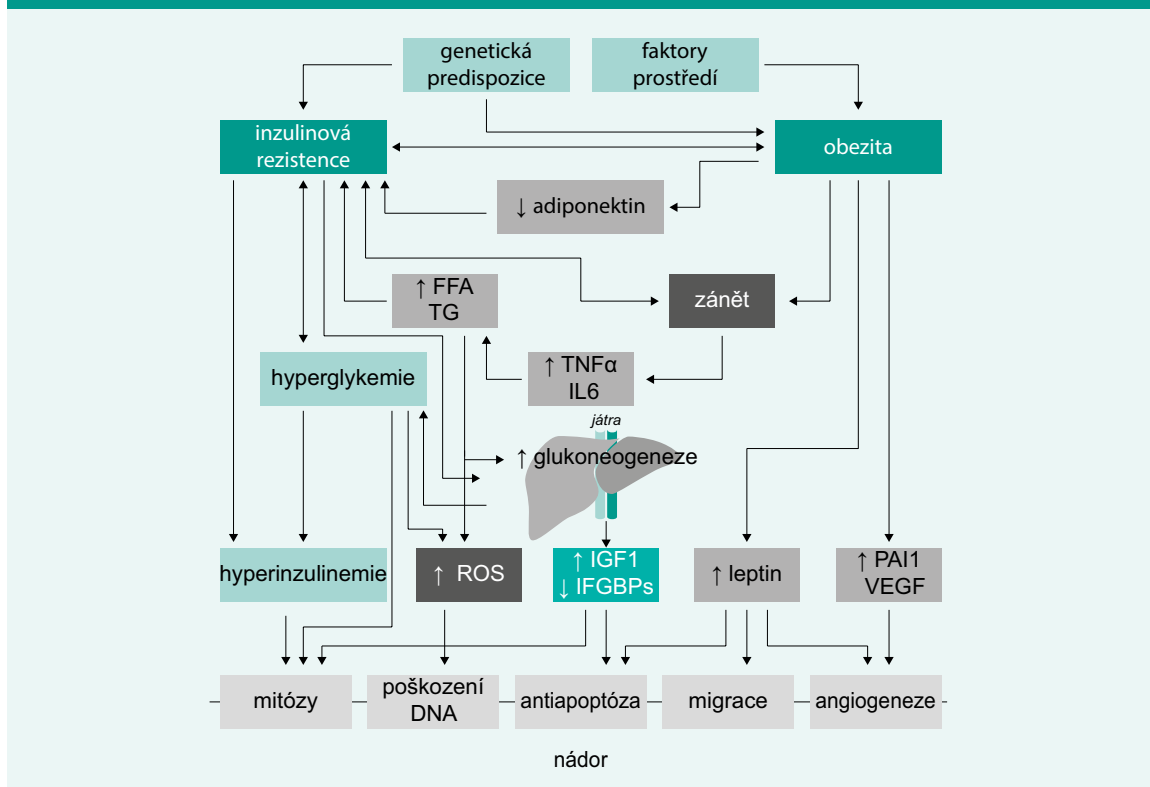
Diabetes mellitus jako rizikový faktor karcinomu pankreatu

Diabetes mellitus 2. typu je charakterizován rozvojem poruchy sekrece inzulínu v kombinaci s různou intenzitou vyvíjející se inzulínové rezistence. Změny v životě vedoucí k pozitivní energetické bilanci, která je podmíněna nepochybně mezi vyšším příjmem jídla a nižším výdejem kalorií při snížené fyzické aktivitě, vedou ke zvýšené tělesné hmotnosti. Ukládání tuku zejména ve viscerální oblasti je provázeno zvyšující se sekrecí inzulínu jako odpovědí na narůstající inzulínovou rezistenci v játrech, svalu a tukové tkáni. U zdravého jedince je i vysoký stupeň inzulínové rezistence překonán odpovědí B buňky, která vysokou sekrecí inzulínu udrží homeostázu glukózy v normálních hodnotách. V případě diabetu však B buňka není schopna čelit zvýšeným nárokům a potřebám organismu, neboť právě sekrece inzulínu se postupně zhoršuje, takže výsledkem je prohlubující se porucha tolerance glukózy. Tyto změny jsou podmíněny kombinací genetických faktorů a faktorů zevního prostředí [6]. Prediabetes předcházející rozvoji diabetu 2. typu se projevuje u většiny osob vedle poruchy glukózové homeostázy hyperinzulinemií, inzulínovou rezistencí a hromaděním zejména

viscerálního tuku. Zmnožení tukové tkáně však znamená dysregulaci adipokínů v důsledku subklinického zánětu probíhajícího též přímo v tukové tkáni (adiponektinu, leptinu, tumor nekrotizujícího faktoru α – TNF α , inhibitoru aktivátoru plazminogenu-1 – PAI1, interleukinů a dalších). Obezita a zejména tuková infiltrace tkáně slinivky jsou rizikovými faktory prekancerózních lézí, tzv. pankreatické intraepiteliální neoplazie (PanIN) [7].

Postupující porucha glukózové homeostázy však zesiluje hyperglykémii, která spouští další pochody (oxidační stres, tvorbu pokročilých glykačních produktů, změny v expresi proteinů aj) [8]. Celková metabolická situace spouští různé cesty, které přispívají ke zvýšenému riziku nádorového procesu (schéma 1) [9]. Hyperglykémie pak navíc zesiluje invazivitu karcinomu, neboť zvyšuje perineurální šíření nádoru [10]. Hyperinzulinemie vede k aktivaci alternativní kaskády přes mitogenem aktivovanou proteinkinázu (MAP kinázu), a tím k potenciaci růstových faktorů s proliferací aktivitou přímo ovlivňující buněčný metabolismus. Zároveň se zvýšená aktivita inzulínu promítá do zvýšené syntézy inzulínu podobného růstového faktoru IGF1 a potlačení syntézy jeho vazebných proteinů IGFBP1 a IGFBP2 v já-

Schéma 1. Patogenetické vztahy mezi diabetem 2. typu a vývojem karcinomu pankreatu



FFA – volné mastné kyseliny/ free fatty acids TG – triacylglyceroly TNF α – tumor nekrotizující faktor α IL6 – interleukin 6 ROS – reaktivní formy kyslíku/reactive oxygen species IGF1 – inzulínu podobný růstový faktor 1/insulin-like growth factor 1 IGFBP – vazebný protein pro inzulínu podobný růstový faktor/insulin-like growth factor-binding protein PAI1 – inhibitor tkáňového aktivátoru plazminogenu/plasminogen activator inhibitor 1 VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor/vascular endothelial growth factor

trech. Cestou IGF1 se tak uplatňuje mitotická a antiapoptická aktivita inzulínu.

Celý komplex uvedených dějů dokládá složitý systém, kterým je ovlivněn kancerogenní potenciál ve sdržení diabetu, inzulínové rezistence a obezity. Karcinom pankreatu se tak stává vyústěním metabolických a hormonálních změn u diabetu 2. typu. V této situaci dochází k manifestaci karcinomu pankreatu až po víceletém trvání diabetu. Několik měsíců před stanovením diagnózy karcinomu pankreatu je pozorováno zhoršení kompenzace diabetu vedoucí obvykle k potřebě úpravy terapie [11].

Rozsáhlá metaanalýza 44 studií ukázala zvýšené riziko vzniku karcinomu pankreatu u déletrvajícího diabetu s mírným poklesem relativního rizika s délkou trvání diabetu: při trvání diabetu > 2 roky RR 1,64 (1,52–1,78), při trvání diabetu > 10 let RR 1,50 (1,28–1,75) [12]. Také jiná metaanalýza ukázala dlouhodobé zvýšené riziko karcinomu pankreatu u diabetiků, které bylo nejvyšší u krátce trvajícího diabetu: do 1 roku RR 6,69 (3,80–11,78), kdežto u diabetu nad 10 let trvání bylo 1,36 (1,19–1,55) [13]. Tato studie zároveň poukazuje i na riziko karcinomu ve druhé skupině asociace diabetu a karcinomu pankreatu, u níž maligním nádoru předchází krátce působící diabetes.

Diabetes mellitus jako první projev karcinomu pankreatu

Krátce trvající diabetes, obvykle hodnocený do 2 let trvání před stanovením diagnózy karcinomu pankreatu je zcela odlišnou jednotkou označovanou též jako T3c diabetes. Dle klasifikace se tedy jedná o diabetes podmíněný jinou chorobou, dříve označovaný jako sekundární diabetes. Tato situace znamená, že se karcinom pankreatu přímo podílí na jeho patogenezi. Epidemiologicky bylo doloženo, že karcinom pankreatu u krátce trvajícího diabetu představuje až 50 % případů kombinace obou onemocnění [14]. Také další metaanalýza 35 kohortových studií ukázala, že největší riziko rozvoje karcinomu je při trvání diabetu do 1 roku: RR 5,4 (3,5–8,3) [15]. Je tedy zřejmé, že právě krátce trvající diabetes s sebou nese největší riziko rozvoje karcinomu pankreatu. Zároveň to ukazuje na podmíněnost manifestace diabetické poruchy rozvíjejícím se karcinomem pankreatu, který v té době zůstává ještě klinicky asymptomatický, kdežto zjevné příznaky se objevují později [16]. O vlivu nádoru na rozvoj diabetu svědčí i poznatek, že po resekci tumoru s velkou částí slinivky dochází k úpravě a tedy vymizení diabetu ve více než 50 % případů, přestože se operací výrazně sníží sekreční kapacita B buněk ve zbývajících částí slinivky [17].

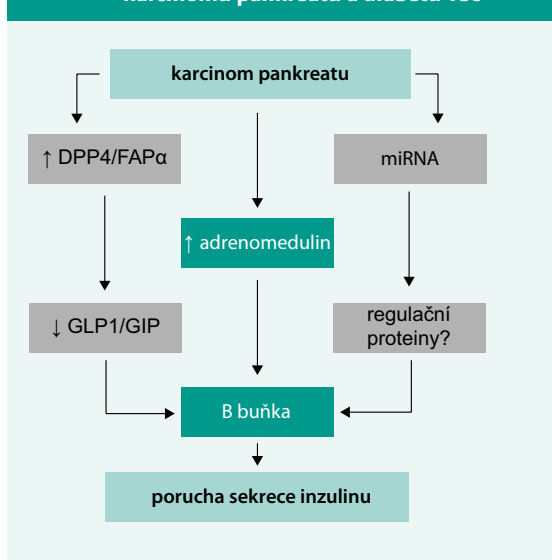
Patogenetický vztah mezi karcinomem a diabetem T3c manifestujícím se jako jeho první příznak zatím zůstává nejasný. Předpokládá se, že buňky rozvíjejícího se karcinomu produkují látku, která by působila jednak zhoršení sekrece inzulínu z B buněk a jednak by zhoršila inzulínovou senzitivitu (schéma 2). To bylo pozorováno experimentálně na kultivovaných hepatocytech ovlivněných buňkami karcinomu [16]. Předpokládanou

látkou je adrenomedulin produkovaný buňkami karcinomu pankreatu, který působí diabetogenně a který má částečnou homologii s molekulou amylinu [18]. Nejnovější výsledky ukazují na uvolnění adrenomedulinu v exosomech, které se dostávají endocytózou do B buněk, v nichž pak dojde k inhibici sekrece inzulínu [19]. Tato studie současně ukázala, že adrenomedulin zvyšuje stres endoplazmatického retikula, který se podílí na dysregulaci sekrece inzulínu. Nicméně nelze vyloučit působení i dalších látek pocházejících z karcinomových buněk, které dosud nebyly identifikovány a které by mohly vyvolat dysfunkci B buňky i zhoršené působení inzulínu v cílových tkáních, zejména v játrech.

Hodnocení povrchových proteáz, dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4) a fibroblasty aktivujícího proteinu α (FAP α), jejichž zvýšená aktivita se může promítat do snížené hladiny inkretinů, glukagonu podobného peptidu 1 (GLP1) a glukózodependentního inzulintropního peptidu (GIP), a tím do porušené regulace sekrece inzulínu, vede k hypotéze o mechanismu rozvoje poruchy glykoregulace i tímto mechanismem [20]. Ve tkáni tumoru byla prokázána vyšší aktivita a koncentrace DPP4 než v netumorní tkáni, což by podporovalo účast zvýšené exprese enzymu na degradaci proteinů na něm závislých, a tím i účast tohoto enzymu v patogenezi poruchy glykoregulace [21].

Parakrinní působení buněk karcinomu na B buňky Langerhansových ostrůvků se nabízí jako další moderní hypotéza vycházející z fyziologického procesu diferenciaci ostrůvkových buněk z terminálních duktulů exokrinního pankreatu, z nichž se může vyvíjet i duktální karcinom pankreatu. Zatím nebyla doložena úloha miRNA karcinomových buněk, malých molekul regulu-

Schéma 2. Předpokládané patogenetické vztahy karcinomu pankreatu a diabetu T3c



DPP4 – dipeptidylpeptidáza 4 FAP α – fibroblasty aktivující protein α GIP – glukózodependentní inzulintropní peptid GLP1 – glukagonu podobný peptid 1/glucagon-like peptide1 tid miRNA – mikro RNA

jících expresi řady proteinů, které by ovlivnily B buňky. Byly však již identifikovány miRNA, které mohou transformovat acinární buňky na B buňky ostrůvků a které svědčí o úzkém vztahu mezi exokrinní a endokrinní částí slinivky [22]. Regulační úloha miRNA při rozvoji diabetu na podkladě karcinomu zůstává zatím neobjasněná [23].

Patogeneze T3c diabetu je odlišná od patogeneze diabetu 2. typu, a je tedy třeba na to pamatovat při čerstvém zachytu diabetu, protože v klinické praxi je těžké až nemožné při stanovování diagnózy oba typy rozlišit.

Možnosti časné diagnostiky karcinomu pankreatu při diabetu

Návrh časné diagnostiky karcinomu pankreatu byl publikován v naší literatuře nedávno [4]. V tomto článku je podrobně shrnut postup a cíleně volené metody, proto je zde blíže neuvádíme.

Z hlediska potenciálního rizika karcinomu pankreatu je zapotřebí věnovat čerstvě diagnostikovanému diabetu náležitou pozornost. Posouzení klinického obrazu a anamnestických údajů může vést k podezření na organický proces. Váhový úbytek, i když bývá často dáván do souvislosti s déle trvající neuspokojivou kompenzací diabetu, by měl vést k úvaze o možné existenci neoplasie. Právě nejvyšší riziko rozvoje karcinomu pankreatu v 1. roce po zjištění diabetu podmiňuje, aby se pátralo po možné příčině takto zachycené poruchy glykoregulace. Pokud není diabetes natolik dekompenzovaný, že by vyžadoval ihned terapii inzulinem, zvolí se metformin jako lék volby. V této fázi nelze jednoznačně stanovit, zda jde o typický diabetes 2. typu, nebo zda se jedná o T3c diabetes, jehož incidence je mnohokrát nižší než incidence diabetu 2. typu. Další progresy váhového úbytku během prvních 3 měsíců léčby spolu s minimální odezvou na metformin by měly vést k podezření na T3c diabetes s potřebou dalšího vyšetření.

Ideální by bylo využít citlivý biomarker, který by potvrdil nebo vyloučil přítomnost rozvíjejícího se karcinomu pankreatu. Takový citlivý biomarker zatím chybí, neboť dosud užívaný karbohydrátový antigen CA 19-9 není dostatečně specifický, i když zatím zůstává v praxi nejužívanějším biomarkerem. Zvýšené sérové koncentrace adiponektinu u karcinomu pankreatu v porovnání s chronickou pankreatitidou jsou předmětem dalšího výzkumu [24,25]. Určitou novinkou může být kombinace CA 19-9 s nukleozomy, tj. částicemi DNA, které se uvolňují z tumoru do cirkulace. Tato kombinace vedla ke zvýšení senzitivity na 92 %, při specifitě 90 %, ale zatím se v praxi nepoužívá [26]. Dalším příslibem jsou mikro RNA, z nichž některé (miR21, miR196, miR200) jsou zřetelně zvýšené v séru pacientů s karcinomem pankreatu, ale jejich přínos v časné diagnostice čeká ještě na další zhodnocení [27,28]. Dalším příslibem pro laboratorní diagnostiku je stanovení pankreatického polypeptidu (PP) po nutriční stimulaci [29]. U karcinomu pankreatu, a to zejména lokalizovaného v oblasti hlavy pankreatu, byla popsána snížená sekrece PP po stimulaci v porovnání s diabetiky bez nádoru či zdravými jedinci.

Popsané možnosti kromě CA 19-9 se však v rutinní klinické praxi zatím neuplatňují, a pak nezbyvá než neprodleně pacienta odeslat do gastroenterologického centra, které se problematikou cíleně zabývá. V dalším postupu je totiž zapotřebí, aby byly použity zobrazovací metody s vysokou rozlišovací schopností (CT, MRI/MRCP či EUS) a podle výsledku je stanoven další postup (chirurgické řešení, dispenzarizace, časový plán kontrolních návštěv a vyšetření).

Časná detekce karcinomu pankreatu je jedinou cestou, která může zvrátit dosavadní nepříznivý vývoj vysoce maligního onemocnění. Klíčovou úlohu v celém procesu hrají především praktičtí lékaři a diabetologové, k nimž se pacient dostává poprvé. Nicméně podmínkou úspěšného postupu je úzká spolupráce lékařů prvního kontaktu s gastroenterology, aby se co nejvíce zkrátila doba diagnostiky a navazující chirurgické a onkologické léčby.

Antidiabetika a riziko karcinomu pankreatu

Moderní léčba různých onemocnění s sebou přináší stále větší důraz na svou bezpečnost. Řada experimentálních i klinických studií se tudíž věnuje tomuto cíli s představou vyloučit nebo potvrdit souvislosti medikamentózní terapie s rozvojem určitého onemocnění. Proto je i u antidiabetik sledován vztah k nádorům. Hodnocení relativního rizika závisí na volbě referenčního farmaka, k němuž se provádí srovnání, což pak vede k rozdílu mezi studiemi. Podrobný přehled o terapii antidiabetiky ve vztahu k nádorům včetně údajů o možných patogenetických souvislostech přinesla nedávná publikace [30]. Následující text je jen stručným shrnutím poznatků, které se vztahují k riziku karcinomu pankreatu ve vztahu k terapii antidiabetiky.

Inzuliny

Jako jedny z prvních byly studovány inzuliny, neboť z jejich účinku vyplývá, že ovlivňují nejen metabolické pochody, ale za určitých okolností při dlouhodobé hyperinzulinemii se může uplatňovat i proliferální či promitotická aktivita, jak bylo uvedeno výše. Do popředí zájmu se dostaly inzuliny po výrobě inzulinových analog. V experimentální studii byla zjištěna zvýšená proliferativní aktivita plicních fibroblastů po glarginu, což spustilo lavinu kritiky a analýz. Glargin totiž stimuluje IGF1 receptory 4krát více než humánní inzulin, což je podmíněno jeho zvýšenou afinitou k těmto receptorům [30]. V klinických studiích se však ukázalo, že glargin se po aplikaci štěpí na produkty, jejichž mitotická aktivita je srovnatelná s humánními inzuliny, a tedy že se riziko karcinomu pankreatu nezvyšuje. Rozsáhlá metaanalýza 11 studií ukázala dokonce nižší riziko glarginu (OR 0,81) v porovnání s ostatními inzuliny [31]. Také studie ORIGIN nepotvrdila zvýšené riziko nádorů při léčbě glarginem [32].

Analýza databáze ve Velké Británii ukázala, že v porovnání s metforminem má inzulin zvýšené riziko karcinomu pankreatu, a to nejvíce v prvních 6 měsících od stanovení diagnózy, kdežto s délkou trvání diabetu in-

cidence klesá [33]. Podobně i v jiné studii bylo zjištěno zvýšené riziko rakoviny slinivky při léčbě inzulinem (OR 2,29) [34]. Studie s krátce působícími analogy však zvýšené riziko karcinomů nedoložily [30].

Sulfonylurea

Také sulfonylurea vykazuje v porovnání s metforminem zvýšené riziko karcinomu pankreatu o 70 %: OR 1,70 (1,17–2,28) [33,35]. Podobně i thaiwanská studie ukázala zvýšené riziko při léčbě sulfonylureou v porovnání s metforminem: OR 1,784 (1,41–2,26) [36]. Deriváty sulfonylurey se mohou podílet na zvýšení rizika svým efektem na sekreci inzulínu, která u některých pacientů pak vede k hyperinzulinemii a ke stimulaci IGF1 včetně účinku na jeho receptory [30]. Zvýšené riziko bylo popisováno zejména u derivátů 1. generace, ale studie srovnávající i preparáty 2. generace dokládaly v porovnání s metforminem jednoznačně vyšší riziko.

Metformin

Zcela jiná situace existuje u metforminu. Studie in vitro a in vivo dokumentují inhibiční efekt na růst karcinomu, resp. snížené riziko karcinomu pankreatu. Experimentální práce ukázala, že metformin inhibuje proliferaci karcinomových buněk a růst nádoru ovlivněním buněčného cyklu prostřednictvím miRNA [37]. Na tkáňových kulturách bylo pozorováno snížené přežití pankreatických karcinomových buněk vlivem snížené tvorby reaktivních forem kyslíku (ROS) a dále sníženou expresí enzymu NADPH oxidázy 4 (NOX4) [38]. Základním východiskem antikancerogenního působení metforminu je jeho ovlivnění AMP kinázy, která inhibuje růst nádoru cestou mTOR proteinu. Další vysvětlení pochází z blokády buněčného cyklu G0/G1 fáze a redukce proteinu cyklinu D1.

Protichůdná pozorování byla u tkáňových kultur a v klinické studii ve vztahu k chemoterapeutiku gemcitabinu. Zatímco in vitro metformin zvýšil senzitivitu karcinomových buněk ke gemcitabinu [39], ve dvojité zaslepené, randomizované studii u rozvinutého karcinomu pankreatu podobný efekt metforminu pozorován nebyl [40]. V klinické studii u diabetiků s karcinomem pankreatu léčených metforminem bylo pozorováno delší přežití než u kontrolní skupiny bez diabetu [41]. Dlouhodobá léčba metforminem ukázala významně nižší riziko rozvoje karcinomu pankreatu u žen v porovnání ostatními typy antidiabetik (OR: 0,43, 95% CI: 0,23–0,80) [34].

Metformin poskytuje v souvislosti s karcinomem pankreatu celkem jednoznačné výsledky klinických studií svědčící o jeho antitumorózním efektu, který byl pozorován především v observačních studiích, ale ne tak zřetelně, až chybějící u randomizovaných studií.

Tiazolidindiony

Aktivátory receptorů peroxizomálního proliferátoru γ (PPAR γ) jsou další slibnou skupinou, i když v současné době se používá v klinické praxi jen pioglitazon. PPAR γ agonisté mají antiproliferační působení podmíněné jejich stimulací degradace cyklinu D1 a inhibicí dráhy Wnt/b-

-katenin. Dále brání růstu a diferenciaci buněk, indukují apoptózu a inhibují šíření karcinomových buněk [42]. Pioglitazon má antimetastatický efekt inhibicí exprese proteinů ovlivňujících angiogenezi [43]. Aktivátory PPAR γ zabraňují invazivitě karcinomových buněk pankreatu také cestou aktivace inhibitoru tkáňového aktivátoru plazminogenu [44]. Uvedené studie dokládají, že pioglitazon má zřetelný inhibiční efekt na karcinomové buňky v in vitro experimentech.

Klinické studie hodnotící efekt rosiglitazonu a pioglitazonu sledovaly především kolorektální karcinom, karcinom prostaty, plic a další, u nichž bylo zjištěno snížené riziko, zejména u karcinomu plic o 33 % [30]. Karcinom pankreatu byl zahrnut zatím jen do 1 dostupné studie, v níž byl popsán mírný nárůst rizika, který však nebyl statisticky významný [45]. V případě používaného pioglitazonu zatím zůstává otevřený problém zvýšeného rizika karcinomu močového měchýře [30].

Agonisté GLP1 receptoru

Do popředí léčby diabetu se dostaly v posledním desetiletí léky založené na účincích inkretinového systému, k nimž patří jednak agonisté GLP1 receptoru a jednak inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 neboli gliptiny. Jejich účinky, které nevedou k hypoglykemiím a k hmotnostním přírůstkům, je zásadně odlišují od derivátů sulfonylurey a glinidů. Navíc je pozitivně hodnocen jejich protektivní, a tedy antiapoptotický efekt na B buňky ostrůvků. Jejich diferenciální a proliferační účinek je zprostředkován aktivací diferenciálního faktoru Pdx1. Aktivace GLP1 receptoru působí inhibičně na růst tumoru a metastazování, jak bylo prokázáno in vitro na buňkách karcinomu pankreatu, a tento efekt byl zprostředkován signální kaskádou přes fosfatidylinositol-3-kinázu [46].

Jejich pozitivní úloha v terapii diabetu byla zhodnocena v řadě studií. Nicméně od počátku bylo předmětem diskusí jejich působení v souvislosti s rozvojem pankreatitidy a karcinomu pankreatu vedle karcinomu štítné žlázy [30]. V široké populační studii byl recentně zhodnocen efekt léčby inkretinovými mimetiky [47]. Zvýšené riziko karcinomu pankreatu bylo popsáno u pacientů s krátce trvající léčbou, kdežto celkově nebyl pozorován zvýšený výskyt v porovnání s diabetiky na jiné antidiabetické léčbě. Přehledová studie analyzující riziko karcinomů u pacientů léčených antidiabetiky s inkretinovým efektem ukázala rozdíl mezi experimentálními studiemi u hlodavců, u nichž stimulací receptorů GLP1 došlo k vývoji karcinomu pankreatu a štítné žlázy, a u lidí, u nichž tento efekt není vůbec tak významný, neboť tyto receptory chybějí v duktálních buňkách pankreatu a ve štítné žláze [48].

Zhodnocení dosavadních studií tedy nevede k předstávě o zvýšeném riziku karcinomu pankreatu při léčbě agonisty receptorů GLP1.

Inhibitory DPP4 (gliptiny)

Druhou skupinou působící inkretinovým mechanismem jsou gliptiny, které inhibují štěpícího enzymu DPP4 zvyš-

šují dostupnost endogenního GLP1. Zároveň však ovlivňují všechny peptidy, které jsou dipeptidylpeptidázou 4 štěpeny a které se svým působením promítají i mimo efekt inkretinových hormonů. Gliptiny se též projeví zvýšenou stimulací receptorů pro GLP1 a působí tedy obdobným mechanismem. Studie srovnávající riziko karcinomu pankreatu u diabetiků léčených gliptiny v porovnání se sulfonylureou a tiazolidindiony neprokázala zvýšené riziko při léčbě gliptiny, které bylo srovnatelné s tiazolidindiony, kdežto větší u sulfonylurey [49]. Analýza dat z databáze FAERS sice doložila u gliptinů statistickou asociaci s karcinomem pankreatu, ale nebyl zcela potvrzen kauzální vztah [50]. Recentní studie se sitagliptinem ukázala zvýšené riziko karcinomu pankreatu u pacientů s nižší kumulativní dávkou léčiva, kdežto větší dávka byla provázena nižším rizikem [51]. V této studii bylo zjištěno celkové riziko užívajících gliptin proti diabetikům bez gliptinu: HR 1,40 (1,13–1,75).

Nicméně i provedené studie zdůrazňují, že jsou potřebná další data k potvrzení nebo vyloučení zvýšeného rizika karcinomu pankreatu při terapii gliptiny.

Blokátory SGLT2 (glifloziny)

Novou skupinu antidiabetik s krátkými zkušenostmi z hlediska možného vztahu k nádorům představují glifloziny. Mechanismus jejich působení, který je odlišný od ostatních antidiabetik, vedl ke studiu lokalizace a funkce glukózoového transportéru SGLT1 a SGLT2 v buňkách karcinomu pankreatu [52]. Tato práce ukázala, že inhibice transportéru SGLT2 vede ke snížení hladiny glukózy v buňkách karcinomu, což snižuje jejich růst a přežití. Pokud by se tyto nálezy potvrdily v dalších experimentálních studiích, mohlo by se jednat o výhodný efekt z hlediska antikancerogenního působení. Dlouhodobé klinické studie popisující význam této skupiny léků ve vztahu k riziku rozvoje karcinomu pankreatu zatím nejsou k dispozici.

Inhibitory α -glukozidázy

Cílená studie s akarbózou ve vztahu ke karcinomu pankreatu provedena nebyla. Pokud byl hodnocen efekt tohoto léku v rámci široké studie hodnotící riziko rozvoje karcinomu štítné žlázy při podávání různých antidiabetik, užívání inhibitoru α -glukozidázy mělo srovnatelný vliv jako pioglitazon či rosiglitazon, tedy bez zvýšení rizika [53]. V recentně publikované studii o vlivu akarbózy na kolorektální karcinom se ukázal protektivní efekt tohoto léku se snížením rizika celkově o 27 % a navíc v přímé závislosti na celkové denní dávce farmaka [54]. Je tedy možné předpokládat, že inhibitory α -glukozidázy by mohly mít přinejmenším neutrální vliv na riziko rozvoje karcinomu pankreatu.

Obecné závěry

Posuzování zvýšeného rizika karcinomu pankreatu při léčbě antidiabetiky může vést k otázkám a někdy i k nesprávným závěrům. Jistě existují rozdíly mezi jednotlivými skupinami antidiabetik, které dokládají různé rozsáhlé klinické studie a metaanalýzy. Samotný pohled na

inzuliny, které jsou základním lékem v diabetologii přes 90 let, může sloužit jako příklad. Mnoho studií přineslo poznání, že inzuliny zvyšují riziko karcinomu pankreatu a nejednou se srovnatelným rizikem jako deriváty sulfonylurey. Často především experimentální studie spolu s vysvětlujícími patogenetickými mechanismy přináší určitou nejistotu i do všeobecně a široce používaných postupů a volby farmak. Je však třeba vždy hodnotit vedle sebe pozitivní stránky léčby a její přínos pro širokou populaci diabetiků a na druhé straně více či méně určité riziko, které terapie přináší. Nelze proto hned zatracovat určitou skupinu léků při nálezů, či dokonce jen podezření na zvýšené riziko, v tomto případě karcinomu pankreatu. Tato znalost však může i napomáhat při vedení terapie u pacientů, v jejichž osobní nebo rodinné anamnéze se nádor vyskytl.

Závěr

Současný pohled na karcinom pankreatu u diabetiků vede k zamyšlení a zároveň k pobídce intenzivnějšího přístupu k diagnostice tohoto vysoce maligního onemocnění. Zatímco při léčbě dlouhodobě se vyvíjejícího diabetu 2. typu je třeba hodnotit komplex rizikových faktorů vedoucích k vysokému riziku karcinomu, samostatnou pozornost si zaslouží nově se manifestující diabetes pod obrazem diabetu 2. typu, který však může být prvním signálem karcinomu pankreatu, a jedná se tudíž o T3c diabetes. Správné zhodnocení klinického obrazu během prvních měsíců trvání diabetu s posouzením odezvy nejčastěji na terapii metforminem může orientovat diabetologa nebo praktického lékaře k úzké spolupráci s gastroenterologem. Zatímco v současné době používané biomarkery nemusejí vždy podat jednoznačné potvrzení při podezření, vysoce rozlišovací zobrazovací metody v rukou zkušeného gastroenterologa s převzetím pacienta do jeho dispenzarizace mohou pomoci. Časná diagnostika si však ještě vyžádá nějakou dobu k zavedení specifických a senzitivních biomarkerů.

Účelem tohoto sdělení nebylo popsat diagnostiku a terapii karcinomu pankreatu u diabetiků, ale ukázat současný stav znalostí, které se promítají do každodenních potřeb lékařů pečujících o diabetiky. Proto byly zvoleny i poznatky o vztahu předepisovaných antidiabetik k riziku karcinomu pankreatu. Je zde jistě více otázek než jednoznačných odpovědí, ale to je součástí každodenní lékařské praxe.

Literatura

1. Ben Q, Xu M, Ning X et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; 47(13): 1928–1937.
2. Li D, Tang H, Hassan M et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control* 2011; 22(2): 189–197.
3. Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19(5): F9–F26.
4. Frič P, Šedo A, Škrha J et al. Časná detekce sporadického karcinomu pankreatu. *Čas Lék Čes* 2016; 155(1): 44–47.

5. Ferlay E, Soerjomataman I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality world-wide: sources, methods and major patterns in Globocan 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359-E386.
6. Mayer EJ, Newman B, Austin MA et al. Genetic and environmental influences on insulin levels and the insulin resistance syndrome: an analysis of women twins. *Am J Epidemiol* 1996; 143(4): 323–332.
7. Rebours V, Gaudoux S, d'Assignies G et al. Obesity and Fatty Pancreatic Infiltration Are Risk Factors for Pancreatic Precancerous Lesions (PanIN). *Clin Canc Res* 2015; 21(15): 3522–3528.
8. Wei L, Zhenhua M, Jiguang M et al. Hydrogen peroxide mediates hyperglycemia-induced invasive activity via ERK and p38 MAPK in human pancreatic cancer. *Oncotarget* 2015; 6(31): 31119–31133.
9. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A et al. Insulin Resistance and Cancer Risk: An Overview of the Pathogenetic Mechanisms. *Exp Diab Res* 2012; 2012: 789174. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/789174>>.
10. Li JH, Ma JG, Han L et al. Hyperglycemic tumor microenvironment induces perineural invasion in pancreatic cancer. *Canc Biol Ther* 2015; 16(6): 912–921.
11. Pannala R, Leibson CL, Rabe KG et al. Temporal association of changes in fasting blood glucose and body mass index with diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(9): 2318–2325.
12. Song S, Wang B, Zhang X et al. Long-Term Diabetes Mellitus Is Associated with an Increased Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(7): e0134321. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/doi:10.1371/journal.pone.0134321>>.
13. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi Ch et al. Association of Diabetes Mellitus and Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis of 88 Studies. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(7): 2453–2462.
14. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG et al. Pancreatic cancer associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134(1): 95–101.
15. Ben Q, Xu M, Ning X et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; 47(13): 1928–1937.
16. Sah RP, Nagpal SJ, Mukhopadhyay D et al. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(7): 423–433.
17. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L et al. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1993; 80(8): 1047–1050.
18. Aggarwal G, Ramachandran V, Javeed N et al. Adrenomedullin is up-regulated in patients with pancreatic cancer and causes insulin resistance in beta cells and mice. *Gastroenterology* 2012; 143(6): 1510–1517.
19. Javeed N, Sagar G, Dutta SK et al. Pancreatic cancer-derived exosomes cause paraneoplastic beta-cell dysfunction. *Clin Canc Res* 2015; 21(7): 1722–1733. Erratum in – Correction: Pancreatic Cancer-Derived Exosomes Causes Paraneoplastic β -cell Dysfunction. [*Clin Canc Res* 2015].
20. Frič P, Zavoral M. Early diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. Role of stroma, surface proteases, and glucose-homeostatic agents. *Pancreas* 2012; 41(5): 663–670.
21. Bušek P, Vaníčková Z, Hrabal P et al. Increased tissue and circulating levels of dipeptidyl peptidase-IV enzymatic activity in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreatol* 2016 (in press).
22. Teichenne J, Morro M, Casellas A et al. Identification of miRNAs involved in reprogramming acinar cells into insulin producing cells. *PLoS One* 2015; 10(12): e0145116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/doi:10.1371/journal.pone.0145116>>.
23. Filios SR, Shalev A. β -Cell MicroRNAs: Small but powerful. *Diabetes* 2015; 64(11): 3631–3644.
24. Krechler T, Zeman M, Vecka M et al. Leptin and adiponectin in pancreatic cancer connection with diabetes mellitus. *Neoplasma* 2011; 58(1): 58–64.
25. Dranka-Bojarowska D, Lekstani A, Olakowski M et al. The assessment of serum concentration of adiponectin, leptin and serum carbohydrate antigen-19.9 in patients with pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66(5): 653–663.
26. Bauden M, Pamart D, Ansari D et al. Circulating nucleosomes as epigenetic biomarkers in pancreatic cancer. *Clin Epigenet* 2015; 7: 106. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13148-015-0139-4>>.
27. Škrha P, Hořínek A, Anděl M et al. miRNA-192, miRNA-21 a miRNA-200: nové marker karcinomu pankreatu u diabetiků? *Vnitř Lék* 2015; 61(4): 351–354.
28. Le Large TYS, Meijer LL, Prado MM et al. Circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for pancreatic cancer. *Exp Rev Molec Diagn* 2015; 15(12): 1525–1529.
29. Visani M, Acquaviva G, Fiorino S et al. Contribution of microRNA analysis to characterisation of pancreatic lesions: a review. *J Clin Pathol* 2015; 68(11): 859–869.
30. Tokajuk A, Krzyzanowska-Grycel E, Tokajuk A et al. Antidiabetic drugs and risk of cancer. *Pharmacol Rep* 2015; 67(6): 1240–1250.
31. Tang X, Yang L, He ZY et al. Insulin Glargine and Cancer Risk in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2012; 7: e51814. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051814>>.
32. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. (ORIGIN Trial Investigators). Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–328.
33. van Staa TP, Patel D, Gallagher AM et al. Glucose-lowering agents and the patterns of risk for cancer: a study with the General Practice Research Database and secondary care data. *Diabetologia* 2012; 55(3): 654–665.
34. Bodmer M, Becker C, Meier C et al. Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(4): 620–626.
35. Singh S, Singh PP, Singh AP et al. Anti-diabetic medications and risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(4): 510–519; quiz 520. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.7>>.
36. Hsieh MC, Lee TC, Cheng SM et al. The influence of Type 2 diabetes and glucose-lowering therapies on cancer risk in the Taiwanese. *Exp Diab Res* 2012; 2012: 413782. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/413782>>.
37. Kato K, Iwama H, Yamashita T et al. The antidiabetic drug metformin inhibits pancreatic cancer cell proliferation in vitro and in vivo. Study of the microRNAs associated with the antitumor effect of metformin. *Oncol Rep* 2016; 35(3): 1582–1592.
38. Cheng G, Lanza-Jacoby S. Metformin decreases growth of pancreatic cancer cells by decreasing reactive oxygen species: Role of NOX4. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 465(1): 41–46.
39. Chai XQ, Chu HP, Yang X et al. Metformin Increases Sensitivity of Pancreatic Cancer Cells to Gemcitabine by Reducing CD133(+) Cell Populations and Suppressing ERK/P70S6K Signaling. *Sci Rep* 2015; 5:14404. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep14404>>.
40. Kordes S, Pollak MN, Zwiderman AH et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *LANCET Oncol* 2015; 16(7): 839–847.
41. Choi Y, Kim TY, Oh DY et al. The Impact of Diabetes Mellitus and Metformin Treatment on Survival of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Chemotherapy. *Canc Res Treat* 2016; 48(1): 171–179.
42. Okumura T. Mechanisms by which thiazolidinediones induce anticancer effects in cancers in digestive organs. *J Gastroenterol* 2010; 45(11): 1097–1102.
43. Ninomiya I, Yamazaki K, Oyama K et al. Pioglitazone inhibits the proliferation and metastasis of human pancreatic cancer cells. *Oncol Lett* 2014; 8(6): 2709–2714.
44. Sawai H, Liu J, Reber HA et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma decreases pancreatic cancer cell invasion through modulation of the plasminogen activator system. *Mol Cancer Res* 2006; 4(3): 159–167.
45. Li D, Yeung SC, Hassan MM et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 137(2): 482–488.

46. Zhao H, Wang L, Wei R et al. Activation of glucagon-like peptide-1 receptor inhibits tumorigenicity and metastasis of human pancreatic cancer cells via PI3K/Akt pathway. *Diab Obes Metab* 2014; 16(9): 850–860.
47. Knapen LM, van Dalem J, Keulemans YC et al. Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study. *Diab Obes Metab* 2016; 18(3): 258–265.
48. Tseng CH, Lee KY, Tseng FH. An updated review on cancer risk associated with incretin mimetics and enhancers. *J Environment Sci Health* 2015; 33(1): 67–124.
49. Gokhale M, Buse JB, Gray CL et al. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and pancreatic cancer: a cohort study. *Diab Obes Metab* 2014; 16(12): 1247–1256.
50. Nagel AK, Ahmed-Sarwar N, Werner PM et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated pancreatic carcinoma: A review of the FAERS database. *Ann Pharmacother* 2016; 50(1): 27–31.
51. Tseng CH. Sitagliptin and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2016; 46(1): 70–79.
52. Scafoglio C, Hirayama BA, Kepe V et al. Functional expression of sodium-glucose transporters in cancer. *Proc Nat Acad Sci USA* 2015; 112(30): E4111–E4119. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1511698112>>.
53. Tseng CH. Thyroid cancer risk is not increased in diabetic patients. *PLoS One* 2012; 7(12): e53096. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0053096>>.
54. Tseng YH, Tsan YT, Chan WC et al. Use of an α -glucosidase inhibitor and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes: A nationwide, population-based cohort study. *Diabetes Care* 2015; 38(11): 2068–2074.

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.

✉ jan.skrha@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 6. 3. 2016

Přijato po recenzi 18. 3. 2016



NON-STOP HELPLINE (nepřetržitá 24/7 asistenční služba): +420 233 059 059
Zákaznický servis (8:00 – 17:00): +420 233 059 950
E-mail: zakaznický.servis@medtronic.com
www.medtronic-diabetes.cz
Medtronic Czechia s.r.o.,
Prosek Point, Budova B, Prosecká 852/66, 190 00 Praha 9
www.medtronic.cz, Tel: +420 233 059 111, Fax: +420 233 059 999

UC201509821CS

Medtronic