

Karcinom pankreatu a diabetes mellitus

Jan Křivinka¹, Petr Dítě², Beatrice Mohelníková Duchoňová³, Ondřej Urban¹, Lumír Kunovský^{1,4,5}

¹II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická FNOL; Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

²Interní gastroenterologická klinika FN Brno a LF MU Brno

³Onkologická klinika FNOL; Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

⁴Gastroenterologické oddělení a digestivní endoskopie, LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Karcinom pankreatu patří mezi nejzhoubnější nádory s rostoucí incidencí. Diabetes mellitus (DM) je častým interním onemocněním, které s karcinomem pankreatu sdílí řadu patofyziologických souvislostí. Nově vzniklý DM může být časným projevem karcinomu pankreatu, zatímco dlouhodobě trvající DM zvyšuje riziko jeho vzniku. V klinické praxi je klíčové rozpoznat varovné známky paraneoplastického diabetu. Článek shrnuje současné poznatky o vztahu mezi karcinomem pankreatu a DM se zaměřením na diagnostické a terapeutické důsledky.

Klíčová slova: karcinom pankreatu, diabetes mellitus, paraneoplastický syndrom, časná diagnostika, surveillance.

Pancreatic cancer and diabetes mellitus

Pancreatic cancer (PC) is one of the most lethal malignancies with increasing incidence. Diabetes mellitus (DM) is a common condition that shares multiple pathophysiological links with pancreatic cancer. New-onset diabetes may represent an early manifestation of pancreatic cancer, whereas long-standing diabetes slightly increases its risk. Recognizing features of paraneoplastic diabetes is essential in clinical practice. This article reviews current knowledge on the PC–DM relationship, emphasizing diagnostic and therapeutic implications.

Key words: pancreatic cancer, diabetes mellitus, paraneoplastic syndrome, early diagnosis, surveillance.

Úvod

Karcinom pankreatu představuje jedno z nejagresivnějších a prognosticky nejméně příznivých maligních onemocnění. Jeho incidence a mortalita stoupá jak celosvětově, tak i v rámci České republiky. Podle údajů z GLOBOCAN 2022 se karcinom pankreatu celosvětově řadí na šesté místo mezi zhoubnými novotvary z hlediska mortality (467 409 úmrtí v roce 2022) a na 12. místo z pohledu incidence (510 992 nových případů v roce 2022) (1). Dle dostupných dat v Systému pro vizualizaci onkologických dat (SVOD) byla v letech 2018–2022 incidence karcinomu pankreatu průměrně 2 516 případů/rok a roční mortalita byla průměrně 2 281 případů/rok. Průměrný věk, ve kterém byl diagnostikován karcinom pankreatu, byl u mužů 70 let a u žen 73 let (2). Mezi rizikové faktory pro vznik karcinomu pankreatu patří kouření, vysoká konzumace alkoholu, chronická pankreatitida, genetická predispozice, nadváha a diabetes mellitus (3).

Diabetes mellitus, zejména typ 2, je jedno z nejčastějších metabolických onemocnění s narůstající prevalencí. V roce 2023 bylo v České republice evidováno 1 113 179 pacientů s diagnózou diabetu (napříč všemi typy), což je oproti roku 2010 nárůst o 31,5 % (4). Diabetes mellitus patří mezi rizikové faktory pro mnoho maligních onemocnění, včetně karcinomu pankreatu. V posledních letech narůstá povědomí o asociaci mezi karcinomem pankreatu a diabetem mellitem, kdy nově diagnostikovaný diabetes mellitus nebo akutní dekompenzace již existujícího diabetes mellitus u starších osob mohou být časným příznakem dosud nediodagnostikovaného karcinomu pankreatu (5).

Cílem tohoto článku je shrnout aktuální epidemiologickou situaci karcinomu pankreatu a diabetu mellitu, diagnostiku těchto onemocnění, patofyziologické propojení a terapeutické možnosti těchto onemocnění.

Rizikové faktory vzniku karcinomu pankreatu

Karcinom pankreatu patří k nejzávažnějším maligním onemocněním vzhledem k tomu, že křivka mortality těsně kopíruje křivku incidence u tohoto onemocnění. Navzdory pokrokům v systémové onkologické léčbě a nově dostupným postupům diagnostické terapie pětileté přežití pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu stále nedosahuje ani 5 % (SEER, USA). V případě dobrého klinického stavu pacienta s lokálně pokročilým či metastatickým karcinomem pankreatu lze v dnešní době s využitím moderních chemoterapeutických protokolů dosáhnout mediánu celkového přežívání 14–18 měsíců (6).

V případě časných stadií lze u pacientů s resekabilním tumorem dosáhnout komplexní onkochirurgickou léčbou pětiletého přežití okolo 30 % (7, 8).

Existuje celá řada rizikových faktorů, které jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu pankreatu (Tab. 1) (9, 10):

- **Věk** – riziko vzniku karcinomu pankreatu se výrazně zvyšuje s narůstajícím věkem.
- **Kouření** – představuje nejvýznamnější ovlivnitelný rizikový faktor. U kuřáků je riziko vzniku karcinomu pankreatu 2–3× vyšší než u nekuřáků (11).
- **Chronická pankreatitida** – chronický zánět slinivky břišní významně zvyšuje riziko karcinomu pankreatu, přičemž kumulativní riziko po 20 letech trvání chronické pankreatitidy se odhaduje přibližně na 4 % (12).
- **Obezita** – zvýšený index tělesné hmotnosti (BMI) je spojován s vyšším rizikem vzniku karcinomu pankreatu, pravděpodobně v důsledku inzulinové rezistence a přetrvávajícího chronického zánětu.
- **Rodinná anamnéza a genetická predispozice** – přibližně u 5–10 % pacientů s diagnózou karcinomu pankreatu byla uváděna pozitivní rodinná anamnéza na toto maligní onemocnění. Důležité postavení mají i genetické mutace spojené se zvýšeným rizikem KP (mutace genů BRCA1/2, PALB2, CDKN2A, STK11, ATM, Lynchův syndrom a Familiární adenomatózní polypóza) (13, 14).
- **Alkohol** – nadměrná dlouhodobá konzumace alkoholu (více než 15 g/den u žen nebo více než 30 g/den u mužů) významně zvyšuje riziko tvorby karcinomu pankreatu. Relativní riziko vzniku maligního onemocnění narůstá o 3 % s každým dalším příjmem 10 g alkoholu denně (15).
- **Dieta** – zvýšená konzumace červeného a průmyslově zpracovaného masa spolu s nedostatečným příjmem ovoce a zeleniny může souviset s vyšším rizikem karcinomu pankreatu, nicméně dostupné důkazy nejsou průkaznější než u jiných rizikových faktorů.

Tab. 1. Rizikové faktory pro vznik karcinomu pankreatu

Rizikové faktory pro vznik karcinomu pankreatu (9–15)
Věk
Kouření
Chronická pankreatitida
Obezita
Rodinná anamnéza
Genetická predispozice
Alkohol
Dieta
Diabetes mellitus

Diabetes mellitus jako rizikový faktor pro vznik karcinomu pankreatu

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění charakterizované zvýšenou hladinou glykémie z důvodu nedostatečné sekrece inzulinu nebo jeho neúčinného působení (rezistence), případně kombinací obou těchto mechanismů.

Podle Americké diabetologické asociace (ADA) se dělí na několik kategorií (16):

- **Diabetes mellitus 1. typu** – jedná se o autoimunitní onemocnění, při kterém dochází k destrukci beta-buněk pankreatu. To vede k absolutnímu deficitu inzulinu. Typicky se vyskytuje u jedinců v dětském věku či během dospívání, může se jednat ale i o LADA (latent autoimmune diabetes of adults), který se poprvé manifestuje v dospělém věku.
- **Diabetes mellitus 2. typu** – u tohoto onemocnění dochází k inzulinové rezistenci a relativnímu nedostatku inzulinu, který u dlouhodobého a pokročilého onemocnění může přejít až v absolutní nedostatek. S tímto typem diabetu se setkáváme u velké části pacientů v rámci metabolického syndromu – obézní pacienti s arteriální hypertenzí, dyslipidemií a již zmíněným diabetem 2. typu.
- **Gestační diabetes** – s tímto typem diabetu se setkáváme u těhotných pacientek, kdy u těhotných v 24. až 28. týdnu gravidity je proveden provokativní test oGTT (orální glukózový toleranční test).
- **Ostatní specifické typy diabetu** – do této skupiny řadíme 6 podtypů diabetu:
 - DM 3 A – genetický defekt beta-buněk pankreatu – MODY
 - DM 3 B – genetický defekt inzulinu
 - DM 3 C – při onemocnění exokrinní části pankreatu
 - DM 3 D – při endokrinopatiích (Cushingův syndrom, glukagonom)
 - DM 3 E – léky indukovaný (glukokortikoidy, thiazidy)
 - DM 3 F – infekční etiologie (Cytomegalovirus, Rubella)
 - DM 3 G – vzácnější formy imunitně mediovaneho diabetu
 - DM 3 H – jiné genetické syndromy asociované

Dlouhodobý diabetes mellitus 2. typu je spojen s řadou metabolických změn – včetně hyperinzulinemie a zvýšené hladiny IGF-1 (insulin like growth factor-1 může působit jako růstový faktor pro nádorové buňky z důvodu mitogenního účinku společně s IGF-1), oxidačního stresu (přispívá k poškození DNA a vzniku genetických mutací) a chronickým zánětem, které mohou podpořit karcinogenezi u pankreatu (17, 18).

Epidemiologické studie toto tvrzení opakovaně prokazují. Ve srovnání s nediabetologickou populací je toto riziko 1,5–2× vyšší (18). Metaanalýza 36 studií z let 1966 až 2005 potvrdila, že odds ratio (OR) pro vztah mezi diabetem 2. typu a karcinomem pankreatu bylo 1,82 (95 % CI 1,66–1,89) (19). Jiná metaanalýza zahrnující 26 kohortových studií pak uvádí relativní riziko (RR) 3,69 (95 % CI 3,12–4,37) (20).

New-onset diabetes mellitus a diabetes mellitus 3c (pankreatogenní) jako projev karcinomu pankreatu

Jedním z klíčových projevů souvislosti mezi diabetem a karcinomem pankreatu je nově vzniklý diabetes (new onset diabetes, NOD)

nebo náhlá dekompenzace již existujícího diabetu. U značné části pacientů s karcinomem pankreatu se diabetes rozvine krátce před stanovením diagnózy nádoru (obvykle do 2–3 let) (18).

Italská studie vedená profesorem Gullem ukázala, že u pacientů s karcinomem pankreatu byl diabetes diagnostikován buď současně s nádorem (v 40 % případů), nebo do 2 let před diagnózou nádoru (v 16 % případů) (21).

Srovnatelné výsledky přinesla také studie z Masarykovy univerzity, která ze souboru 182 pacientů s karcinomem pankreatu zaznamenala výskyt diabetu 2. typu u 64 osob (35,2 %) a u 18 pacientů (9,9 %) byla diagnóza diabetu stanovena méně než tři roky před zjištěním nádoru pankreatu (22).

Mechanismem vzniku hyperglykemie při přítomnosti karcinomu pankreatu není pouze přímé poškození beta-buněk pankreatu nebo jejich dysfunkce, ale jedná se o komplexní změny v metabolismu. Kromě beta-buněk dochází i k postižení alfa-buněk, které jsou zodpovědné za produkci glukagonu. Z toho důvodu se pacient stává náchylným k hypoglykemiím. Karcinom pankreatu může produkovat diabetogenní faktory (např. adrenomedulin), které vedou ke zvýšené jaterní glukoneogenezi a rozvoji inzulinové rezistence (23). Navíc dochází u těchto pacientů k narušení beta-buněk a sekrece inzulinu doprovázené laboratorně detekovatelnými nízkými hladinami C-peptidu, což ještě více potencuje k hyperglykémii. Tímto se liší i od čisté inzulinové rezistence, tak jako tomu je u diabetu 2. typu (24).

V tomto kontextu je vhodné tento typ diabetu označit jako diabetes mellitus 3c (DM3c), známý též jako pankreatogenní diabetes, který vzniká v důsledku postižení jak exokrinní, tak i endokrinní části pankreatu. Nejčastěji se rozvíjí v souvislosti s akutní či chronickou pankreatitidou, cystickou fibrózou, nádory slinivky břišní nebo po chirurgické resekci pankreatu (25).

U DM3c může docházet k poškození nebo destrukci alfa a beta-buněk, což má za následek poruchu sekrece inzulinu i glukagonu (25). Na rozdíl od diabetu 2. typu, pro který je typická inzulinová rezistence, tak je DM3c kromě nedostatečné produkce inzulinu provázen i exokrinní insuficiencí, s čímž se setkáváme primárně u chronické pankreatitidy – proto je nutná kromě inzulinoterapie i nezbytná substituce pankreatických enzymů (25).

Jedním z diagnostických rozdílů mezi pacienty s diabetem 2. typu a DM3c je hladina C-peptidu. C-peptid vzniká při enzymatickém štěpení proinzulinu na aktivní inzulin a C-peptid, a proto slouží jako spolehlivý marker endogenní sekrece inzulinu. U pacientů s diabetem 2. typu je periferní inzulinová rezistence při zachovalé sekreci inzulinu, což se projevuje normálními či zvýšenými hladinami C-peptidu. Naopak u pacientů s DM3c (nejčastěji u chronické pankreatitidy) dochází k destrukci beta-buněk pankreatu, a tím snížené produkci inzulinu, což se laboratorně odráží v nízkých hodnotách C-peptidu (26).

Průkazem kauzálního vztahu mezi karcinomem pankreatu a NOD jsou vypořizovány ve studii profesora Andersena, ze které vyplývá, že přibližně 80 % pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem pankreatu (bez ohledu na stádium karcinomu) mělo diabetes mellitus diagnostikovaný do 2 let před zjištěním nádoru (27).

Zásadním zjištěním ze studie pod vedením dr. Pannala je i to, že po úspěšné resekci karcinomu pankreatu dochází u významné části

sledovaných k remisi diabetu. Ze vzorku 105 pacientů, kteří podstoupili duodenopankreatektomii pro karcinom pankreatu, mělo v době diagnózy diabetes 41 pacientů, kdy u 30 (73 % z 41 subjektů) z nich šlo o nově vzniklý diabetes. U těchto 30 subjektů došlo k významnému poklesu ranní glykemie v porovnání před operací a po operaci. Podstatným faktem je to, že 17 z 30 pacientů (57 %) s NOD již po operaci nesplňovali kritéria pro diabetes. Na druhou stranu všech 11 pacientů s dlouhodobým diabetem zůstali diabetiky i po operaci. V rámci dlouhodobého sledování (medián 237 dní) zůstalo 16 z 30 pacientů (53 %) ve skupině s NOD bez diabetu, zatímco ze skupiny pacientů s dlouhodobým diabetem pouze 1 z 11 (9 %) nesplňoval kritéria pro diabetes (23).

V této práci se autoři zaměřili i na změnu hmotnosti a BMI u pacientů po operaci. Z pohledu váhového úbytku po pankreatoduodenektomii nebyly zjištěny signifikantní rozdíly mezi skupinami pacientů s diabetem a bez diabetu. U diabetických pacientů s karcinomem pankreatu, kteří podstoupili operaci, dosáhl průměrný pooperační úbytek hmotnosti $7,9\% \pm 5,2\%$, což bylo srovnatelné jak s pacienty s porušenou glukózovou tolerancí nalačno, tak s pacienty s normální glukózovou tolerancí, kde úbytek činil $5,2\% \pm 8,2\%$ ($P = 0,9$). Toto zjištění naznačuje, že i přes rozdíly v předoperačním metabolickém stavu a přítomnosti diabetu je míra pooperační malnutrice a nutričních změn vyvolaných rozsáhlou resekci (jež zahrnuje část slinivky, duodena a žlučových cest) do značné míry nezávislá na původním statusu glukózové tolerance pacienta (23).

Tato zjištění ze dvou nezávislých studií významně podporují hypotézu o paraneoplastickém syndromu, že nádorová tkáň aktivně zasahuje do metabolismu glukózy, přičemž resekce tumoru může vést k úpravě glykemie až k její normalizaci.

Diferenciace mezi diabetem 2. typu a DM3c je zásadní, neboť nově vzniklý DM3c může představovat výraznější riziko přítomnosti subklinického karcinomu pankreatu.

Za zmínku stojí také diabetes mellitus spojený s chronickým nezhoubným onemocněním pankreatu. Ačkoliv tento typ diabetu sám o sobě nepřispívá k patogenezi karcinomu pankreatu, přítomné základní onemocnění může riziko jeho vzniku významně zvyšovat. Z práce prof. Bureše vyplývá, že u pacientů s chronickou alkoholickou pankreatitidou je pravděpodobnost rozvoje karcinomu pankreatu přibližně 4% po 15–20 letech trvání onemocnění (28).

Klinické projevy karcinomu pankreatu u pacientů s diabetem

Prvními lékaři, kteří s těmito pacienty přijdou do kontaktu, jsou praktičtí lékaři a internisté. Pro tyto lékaře je klíčové včasné rozpoznání časných projevů nově vzniklého karcinomu pankreatu. Časné příznaky karcinomu pankreatu jsou často nicméně nespecifické, a proto mohou být mylně připisovány méně závažným onemocněním.

Mezi klinické a laboratorní příznaky vzbuzující podezření na karcinom pankreatu (tabulka 2):

- Nově vzniklý či dekompenzovaný diabetes mellitus u neobézního (normostenického) pacienta staršího 50 let. Laboratorně můžeme pozorovat rychlý vzestup glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) (29).

Tab. 2. Klinické a laboratorní známky vzbuzující podezření z karcinomu pankreatu

Klinické a laboratorní známky vzbuzující podezření z karcinomu pankreatu
New onset diabetes (NOD) / dekompenzace diabetu mellitu u neobězného pacienta
Ztráta hmotnosti o 5 % za 6–12 měsíců
Bolesti břicha s iradiací do zad
Brownifikace tukové tkáně
Svalová atrofie
Dysregulace metabolismu lipidů
Selhání terapie perorálními antidiabetiky (PAD)
Snížené hladiny C-peptidu
Bezbolestný ikterus

- Bolesti břicha s iradiací do zad. Viscerální bolest je tupého charakteru doprovázená dyspepsií, nauzeou nebo nechutenstvím.
- Nechtěná ztráta hmotnosti o 5 % nebo více z původní hmotnosti v rozmezí 6 až 12 měsíců, obzvláště v kombinaci s NOD (30).
- S úbytkem hmotnosti se pojí i brownifikace (hnědnutí) tukové tkáně. Jedná se o proces, během kterého dochází k přeměně bílé tukové tkáně v hnědou tukovou tkáň, která exprimuje vysoké hladiny mitochondriálního proteinu UCP1 (Uncoupling Protein 1). Z tohoto důvodu dochází k masivní a nekontrolovatelné lipolýze, která vyústí ve vyčerpání zásob tělesného tuku (31).
- Další klíčovou složkou v rámci kachektizace pacientů s karcinomem pankreatu je svalová atrofie. K úbytku svalové hmoty dochází v důsledku systémové zánětlivé odpovědi (IL-6, TNF-alfa), přes které se aktivují katabolické dráhy ve svalových buňkách. Ztrátě svalové hmoty většinou předchází ztráta tukové tkáně a tyto dva děje společně zhoršují celkový stav pacienta a významně snižují jeho dobu přežití (31).
- U pacientů s karcinomem pankreatu se setkáváme i s dysregulací metabolismu lipidů, které jsou podstatné pro proliferační aktivitu nádorových buněk. V pokročilých stádiích onemocnění se v ambulanci můžeme u těchto pacientů setkat se sníženým LDL, HDL i cholesterolem v kombinaci s již výše zmíněnou kachexií. Pro časnou diagnostiku jsou ovšem klíčové specifické změny v lipidovém profilu (sfingomyeliny, fosfatidylcholinu a ceramidy). Tato zjištění jsou klíčová k vytvoření neinvazivních diagnostických testů, které dokážou odlišit pacienty s karcinomem pankreatu od zdravé populace (32).
- Špatně korigovatelná hyperglykemie u pacientů s diagnostikovaným diabetem mellitem a doposud s neodhaleným karcinomem pankreatu, kteří jsou léčeni standardní terapií pomocí perorálních antidiabetik (PAD) (27).
- Snížené hladiny C-peptidu. U DM3c dochází v důsledku zánětlivého nebo nádorového postižení pankreatu může dojít k destrukci β -buněk, což vede k redukováné sekreci inzulínu (laboratorně nízké hodnoty C-peptidu) (23). Toto zjištění je klíčové k odlišení DM 2. typu a DM3c. Tito pacienti obvykle vyžadují časnější zahájení inzulinoterapie než nemocní s DM 2. typu. Pro komplexní diferenciální diagnostiku je zároveň nezbytné vyloučit diabetes 1. typu, zvláště u pacientů s nově vzniklým diabetem, a to vyšetřením autoprotilátek (anti-GAD, IAA, IA2, anti-ZnT8, ICA) (16). Negativní nález autoprotilátek u pacienta s nízkým C-peptidem podporuje diagnózu DM3c.

- Bezbolestný ikterus. Může se jednat o první klinickou manifestaci karcinomu pankreatu, kdy nádor je lokalizovaný v hlavě pankreatu a dochází k vnějšímu útlaču distálního choledochu. V laboratorním obraze nacházíme zvýšený bilirubin a obstrukčními enzymy (ALP a GGT). Při vyšetření nádorového markeru CA 19-9 můžeme pozorovat vysoké hodnoty, které však nejsou specifické jen pro karcinom pankreatu.

V případě, že se praktický lékař nebo internista setká při odebrání anamnézy a fyzikálním vyšetření s pacientem s NOD nebo náhlou dekompenzací diabetu, které je doprovázenou i některými z výše uvedených příznaků (primárně se ztrátou hmotnosti), je vzhledem k možné souvislosti s karcinomem pankreatu nezbytné urychlené došetření a adekvátní diagnosticko-terapeutický postup.

Jedním z nástrojů k vyhodnocení rizika vzniku karcinomu pankreatu a stratifikaci těchto pacientů slouží ENDPAC skóre (Enriching New-Onset Diabetes for Pancreatic Cancer). Jedná se o skórovací systém publikovaný Sharma et al. v roce 2018, jehož cílem je rozřazení na pacienty s nízkým, středním a vysokým rizikem (33).

Skóre vychází ze tří jednoduchých parametrů, které jsou snadno odebratelné v běžné praxi (33) (tabulka 3):

1. **Věk v době diagnózy diabetu** – čím starší jsou pacienti při vzniku onemocnění, tím se zvyšuje riziko diabetu vzniklého při karcinomu pankreatu.
2. **Ztráta hmotnosti za 1 rok před stanovením diagnózy diabetu mellitu** – neúmyslný a nevysvětlitelný úbytek hmotnosti, ke kterému došlo v období před odhalením diabetu, je významným rizikovým faktorem korelujícím se vznikem karcinomu pankreatu.
3. **Změna glykemie za 1 rok** – hodnotí se glykemie před diagnózou diabetu a v době stanovení diagnózy diabetu mellitu. Náhlá změna hodnoty glykemie je častější u karcinomu pankreatu než u pacientů s DM 2. typu. Skóre se vypočítá z rozdílu glykemie od hladiny glykemie při stanovení diabetu se odečte hladina glykemie před stanovením diagnózy diabetu.

Při sečtení jednotlivých parametrů (A + B + C) je možné pacienty rozřadit na pacienty s nízkým, středním a vysokým rizikem. Pacienti v nízkém riziku (END-PAC score 0) mají vysokou negativní prediktivní hodnotu pro vznik karcinomu pankreatu. Tito pacienti by měli být sledováni a léčeni jako pacienti s DM 2. typu.

Pacienti ve středním riziku (1 až 2 body) by měli být pravidelně sledováni v časnějších intervalech. Vhodné je doplnění ultrazvuku břicha k vyloučení tumorózního ložiska pankreatu, dilataci pankreatického vývodu nebo dilataci žlučových cest, které mohou být spojené s karcinomem pankreatu. Následně je vhodné výsledky konzultovat s gastroenterologem. U těchto pacientů riziko vzniku karcinomu pankreatu během 3 let od stanovení diabetu mellitu je 0,5% (33).

Pokud se v ordinaci lékaře setkáme s pacientem, u kterého je výsledné skóre po sečtení všech tří parametrů ≥ 3 , je u takového pacienta signifikantně vyšší riziko rozvoje karcinomu pankreatu, a to až 3,6%. Přesnost tohoto skórovacího systému pro včasnou detekci PDAC je dána jeho senzitivitou 78 % a specifitou 82 % (33). Takovýto pacient

Tab. 3. ENDPAC Score (upraveno dle Sharma et al., 33)

Hladina glykemie (mmol/l)	Body	Skóre rozdílu glykemií (NOD-1 rok) (A)
Hladina glykemie 1 rok před NOD		1–4
< 5,6	1	
5,6–6,0	2	
6,1–6,9	3	
Hladina glykemie při diagnóze NOD		1–4
7,0–8,9	4	
>8,9	5	
Rozdíl hmotnosti (kg)	Body	Skóre rozdílu hmotnosti (B)
≥ -6	+6	-6 až +6
-5,9 až -4,0	+4	
-3,9 až -2,0	+2	
-1,9 až +1,9	0	
+2,0 až +3,9	-2	
+4,0 až +5,9	-4	
≥ +6,0	-6	
Věk v době diagnózy NOD (roky)	Body	Věkové skóre (C)
≤ 59	-1	-1 až +1
60 až 69	0	
≥ 70	1	
Celkové skóre		A + B + C

by mít provedeno neprodleně CT pankreatu (Obr. 1) (34). Pokud je nález negativní, je takovýto pacient předán do péče diabetologa (33).

Nicméně samotné ENDPAC skóre má v klinické praxi určitá omezení, což potvrzuje i nedávná britská populační studie kolektivu autorů. Autoři analyzovali více než 197 000 pacientů s nově vzniklým diabetem 2. typu a zjistili, že úplná data potřebná pro výpočet ENDPAC skóre byla dostupná pouze u 9,2 % z nich. Po doplnění chybějících údajů mediánovými hodnotami britské populace se celková přesnost skóre snížila – AUC (Area under the receiver operating characteristic curve – plocha pod křivkou) klesla z původních 0,76 na 0,69 a po následné kalibraci na britskou populaci se zlepšila na 0,71 (35). Studie proto uzavírá, že samotné ENDPAC skóre nemusí být v běžné praxi dostatečně spolehlivé pro časnou identifikaci pacientů s rizikem karcinomu pankreatu, zejména pokud nejsou k dispozici kompletní klinické údaje. Autoři doporučují pro jeho použití doplnění o další biomarkery, které by mohly zvýšit přesnost stratifikace rizika a zlepšit výběr pacientů k dalšímu vyšetření.

Léčbný přístup k pacientům s karcinomem pankreatu a diabetem

U pacientů se současným karcinomem pankreatu a diabetes mellitus je vyžadován multidisciplinární přístup, který je zaměřen na chirurgickou a onkologickou terapii i s optimální kompenzací diabetu, s cílem zlepšit prognózu a celkovou kvalitu péče.

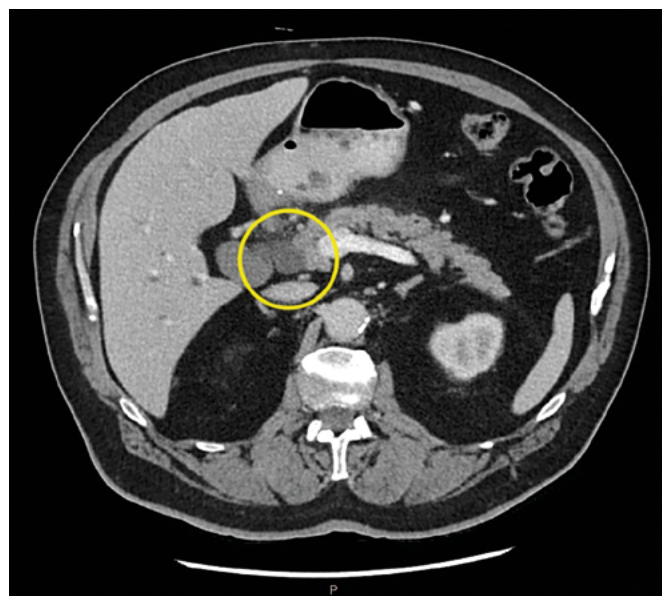
Management terapie diabetu u pacientů s potvrzeným karcinomem pankreatu může být komplikovaný a vyžaduje individualizovaný přístup. Agresivní povaha nádoru společně s náročnou onkologickou terapií může negativně ovlivnit rovnováhu glukózy v organismu a přispět k rozvoji nebo zhoršení poruch glukózového metabolismu. Po chirurgickém resekčním výkonu na pankreatu, obzvláště u rozsáhlejších výkonů, může vést k nově vzniklému pooperačnímu diabetu nebo ke zhoršení preexistujícího diabetu, který často můžeme označovat jako DM3c, s nutností inzulínoterapie (25). To je způsobeno odstraněním

části nebo celého pankreatu, což vede k nedostatečné produkci inzulínu a glukagonu. U pacientů s preexistujícím diabetem může dojít k dekompenzaci stávajícího onemocnění a s nutností navýšení substituce.

Naopak u pacientů s NOD, který byl indukovaný nádorem, může dojít ke zlepšení či normalizaci hodnot bez nutnosti další substituce (23).

Pacienti s DM3c často vyžadují nejen inzulínovou terapii, ale také substituci pankreatických enzymů pro exokrinní insuficienci, se kterou se u karcinomu pankreatu často setkáváme a výrazně ovlivňuje výživu a celkový stav pacienta (36). Nedostatečná substituce pankreatických enzymů může vést k malnutrici a dekompenzaci celkového stavu pro poruchu absorpce. Podle meta-analýzy se setkáváme u pokročilého karcinomu pankreatu u 72 % pacientů s exokrinní pankreatickou insuficiencí. Při adekvátní substituci dochází ke zvýšení mediánu přežití o cca

Obr. 1. Adenokarcinom hlavy pankreatu



Zdroj: obrázková dokumentace FNOL

3,8 měsíce a vede k celkovému zlepšení života pacientů s pokročilým onemocněním (37).

Volba antidiabetické terapie u pacientů s karcinomem pankreatu musí být individualizovaná s ohledem na celkový stav pacienta, nutriční stav a na jeho jaterní a renální funkci. U pacientů s karcinomem pankreatu se preferuje terapie inzulinovou substitucí, neboť umožňuje flexibilní a přesnou úpravu dávkování dle aktuální glykémie, metabolických požadavků organismu a variability v příjmu potravy.

U těchto pacientů je rovněž vhodné využívat moderní inzulinová analogy – jak rychle působící (např. lispro, aspart), tak dlouhodobě působící (glargin, detemir). Tato analogy díky své předvídatelné farmakokinetice umožňují přesnější řízení glykémie s nižším rizikem hypoglykemií než tradiční humánní inzulin (38). Současně by mělo být standardem kontinuální monitorování glykémie pomocí senzorů (CGM), ideálně s aktivními alarmy pro hypo- i hyperglykémii. Tato technologie umožňuje včasné zachycení výkyvů glykémie, pružnou úpravu dávek inzulinu a lepší individualizaci léčby u pacientů, jejichž metabolický stav může být dynamický a výrazně ovlivněn základním onkologickým onemocněním.

Antidiabetikum metformin vzbudilo značný zájem díky svým možným protinádorovým vlastnostem. V řadě studií a metaanalýz je uváděno, že užívání metforminu u pacientů s diabetem 2. typu může být spojeno se sníženým rizikem vzniku karcinomu pankreatu či jiných nádorů zažívacího traktu (39). Předpokládaný mechanismus

účinku spočívá ve snížení hladiny inzulinu, aktivaci AMP- dependentní proteinkinázy a následné inhibici dráhy mTOR, což vede k potlačení proliferace nádorových buněk a indukci apoptózy (40–42).

Na druhou stranu výsledky z metaanalýzy zahrnující 92 studií a celkem 171 miliony účastníků ukázaly, že užívání inzulinových sekretagogů (sulfonylurea a glinidy) je spojeno se zvýšeným relativním rizikem vzniku karcinomu pankreatu (RR= 1,26; 95% CI= 1,01–1,57). Oproti inzulinovým sekretagogům je dvojnásobně vyšší relativní riziko u pacientů aplikujících inzulin, u kterých bylo RR% 2,41 (95% CI= 1,08–5,36) (43). Tato data podporují hypotézu, že u této skupiny pacientů může být rozvoj karcinomu pankreatu podmíněn chronickou hyperinzulinémií. Ta prostřednictvím aktivace inzulinových a IGF-1 receptorů stimuluje buněčnou proliferaci, inhibuje apoptózu a stimuluje angiogenezi v pankreatické tkáni, čímž vytváří příznivé prostředí pro vznik nádorového procesu (44).

Závěr

Mezi karcinomem pankreatu a diabetem mellitem je komplexní a obousměrný vztah. Diabetes mellitus může představovat významný rizikový faktor pro rozvoj karcinomu pankreatu, ale také může působit jako jeho časný klinický příznak. Zvýšená klinická ostražitost by měla být obzvlášť u starších pacientů s nově diagnostikovaným diabetem mellitem (nebo u pacientů s již diagnostikovaným DM, u kterých se objeví náhlá dekompenzace DM) a současným váhovým úbytkem.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024.
2. Karty diagnóz C25. [Internet]. Svod.cz; [cited 20251118]. Available from: <https://www.svod.cz/res/file/kartydiagnoz/c25.pdf>.
3. Vaněk P, Eid M, Psar R, et al. Current trends in the diagnosis of pancreatic cancer. Vnitřní lékařství. 2022;68(6):363370.
4. Benešová K, Jarkovský J, Klika P, et al. Epidemiologie diabetes mellitus. Národní zdravotnický informační portál [Internet]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR; 2023 [cited 20251118]. Available from: http://www.nzip.cz/data/1768diabetesmellitusotevrenadata?utm_source=chatgpt.com.
5. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin. 2024;74(1):1249.
6. Fan M, Deng G, Ma Y, et al. Survival outcome of different treatment sequences in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer. BMC Cancer [Internet]. 2024;24(1):???. (ISSN 14712407). doi:10.1186/s12885024118238.
7. Picozzi VJ, Oh SY, Edwards A, et al. FiveYear Actual Overall Survival in Resected Pancreatic Cancer: A Contemporary SingleInstitution Experience from a Multidisciplinary Perspective. Ann Surg Oncol. 2017;24(6):17221730.
8. Li X, Chen Y, Qiao G, et al. 5Year survival rate over 20 % in pancreatic ductal adenocarcinoma: A retrospective study from a Chinese highvolume center. Cancer Lett. [Internet]. 2025;619:217658. (ISSN 03043835). doi:10.1016/j.canlet.2025.217658.
9. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. N Engl J Med. 2014;371(11):10391049.
10. Moore SF, Price S, Konya J, et al. Risk factors for pancreatic cancer in electronic health records: an umbrella review of systematic reviews and metaanalyses. EClinicalMedicine [Internet]. 2025;85:103297. (ISSN 25895370). doi:10.1016/j.eclinm.2025.103297.
11. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and metaanalysis. Langenbeck's Arch Surg. 2008;393(4):535545.
12. Trna J, Kala Z, Kunovský L. Klinická pankreatologie. 2. přeprac. a dopl. vyd. Praha: Maxdorf; 2021. ISBN 9788073456979.
13. Klein AP. Genetic susceptibility to pancreatic cancer. Mol Carcinog. 2011;51(1):1424.
14. Vaněk P, Andrašina T, Bitnerová V, et al. Pancreatic cancer surveillance in highrisk individuals: Position statement of professional societies. Gastroenterologie a hepatologie [Internet]. 2023;77(6):529538. (ISSN 18047874). doi:10.48095/ccgh2023529.
15. Naudin S, Wang M, Dimou N, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: An analysis from 30 prospective studies across Asia, Australia, Europe, and North America. PLOS Med [Internet]. 2025;22(5):e1004590. (ISSN 15491676). doi:10.1371/journal.pmed.1004590.
16. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care [Internet]. 2011;35(Suppl_1):S64571. (ISSN 01495992). doi:10.2337/dc12s064.
17. Leroith D, Scheinman E, BittonWorms K. The role for insulin and insulinlike growth factors in the increased risk of cancer in diabetes. Rambam Maimonides Med J [Internet]. 2011;2(2):e0043. (ISSN 20769172). doi:10.5041/rmmj.10043.
18. Duan X, Wang W, Pan Q, Guo L. Type 2 diabetes mellitus intersects with pancreatic cancer diagnosis and development. Front Oncol [Internet]. 2021;11:730038. (ISSN 2234943X). doi:10.3389/fonc.2021.730038.
19. Huxley R, AnsaryMoghaddam A, Berrington de González A, et al. TypeII diabetes and pancreatic cancer: a metaanalysis of 36 studies. Br J Cancer [Internet]. 2005;92(11):20762083. (ISSN 00070920). doi:10.1038/sj.bjc.6602619.
20. Fu YB, Yang G, Qiu JD. Diabetes mellitus and early detection of pancreatic cancer. Cancer Screen Prev [Internet]. 2022;1(1):6471. (ISSN 28353315). doi:10.14218/csp.2022.00013.
21. Gullo L, Pezzilli R, MorselliLabate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. N Engl J Med [Internet]. 1994;331(2):8184. (ISSN 00284793). doi:10.1056/nejm199407143310203.
22. Trna J, Dítě P, Hermanová M, Adamcová A. Výskyt diabetes mellitus u pacientů s karcinomem slinivky břišní. Gastroenterologie a hepatologie. 2008;62(2):69-73.
23. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. Gastroenterology [Internet]. 2008;134(4):981987. (ISSN 00165085). doi:10.1053/j.gastro.2008.01.039.
24. Duggan SN, O'Connor DB, Antanaitis A, et al. Metabolic dysfunction and diabetes mellitus during longterm followup of severe acute pancreatitis: a casematched study. Pancreatolgy [Internet]. 2020;20(5):813821. (ISSN 14243903). doi:10.1016/j.pan.2020.03.016.

25. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;1(3):226237. (ISSN 24681253). doi:10.1016/S24681253(16)301066.
26. Bao J, Liu D, Sun J, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus is characterized by reduced β cell secretory capacity, rather than insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2022;185:109223. (ISSN 01688227). doi:10.1016/j.diabres.2022.109223.
27. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes* [Internet]. 2017;66(5):11031110. (ISSN 00121797). doi:10.2337/db161477.
28. Bures J, Kohoutová D, Skřha J, et al. Diabetes mellitus in pancreatic cancer: a distinct approach to older subjects with newonset diabetes mellitus. *Cancers* [Internet]. 2023;15(14):3669. (ISSN 20726694). doi:10.3390/cancers15143669.
29. Munigala S, Singh A, Gelrud A. Predictors for pancreatic cancer diagnosis following newonset diabetes mellitus. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2015;6(10):e118. (ISSN 2155384X). doi:10.1038/ctg.2015.44.
30. Nicholson BD, Aveyard P, Hamilton W. When should unexpected weight loss warrant further investigation to exclude cancer? *BMJ* [Internet]. 2019;316:15271. (ISSN 09598138). doi:10.1136/bmj.l5271.
31. Yu SY, Luan Y, Dong R, et al. Adipose tissue wasting as a determinant of pancreatic cancer-related cachexia. *Cancers* [Internet]. 2022;14(19):4754. (ISSN 20726694). doi:10.3390/cancers14194754.
32. Wolrab D, Jirásko R, Cífková E, et al. Lipidomic profiling of human serum enables detection of pancreatic cancer. *Nat Commun* [Internet]. 2022;13(1):124. (ISSN 20411723). doi:10.1038/s41467021277659.
33. Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal S J S, et al. Model to determine risk of pancreatic cancer in patients with newonset diabetes. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;155(3):730739. e3. (ISSN 00165085). doi:10.1053/j.gastro.2018.05.023.
34. Michl P, Pauls S, Gress TM. Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2006;20(2):227251. (ISSN 15216918). doi:10.1016/j.bpg.2005.10.005.
35. Mellenthin C, Meier CR, Jick SS, et al. Performance of the EndPAC risk score for pancreatic cancer in new onset diabetes patients with missing data – a database study in the British population. *Pancreatol* [Internet]. 2025;15:S1424-3903. (ISSN 14243903). doi:10.1016/j.pan.2025.09.017.
36. Kunovský L, Dítě P, Jabandžiev P, et al. Causes of exocrine pancreatic insufficiency other than chronic pancreatitis. *J Clin Med*. 2021;10(24):5779. doi:10.3390/jcm10245779.
37. de la Iglesia D, Avci B, Kiriukova M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: a systematic review and metaanalysis. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2020;8(9):11151125. (ISSN 20506406). doi:10.1177/2050640620938987.
38. Mačáková D, Krystyník O, Cibičková L. News in insulin treatment. *Vnitřní lékařství* [Internet]. 2024;70(1):4954. (ISSN 0042773X). doi:10.36290/vnl.2024.009.
39. Li D, Yeung SC J, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2009;137(2):482488. (ISSN 00165085). doi:10.1053/j.gastro.2009.04.013.
40. Mohammed I, Hollenberg MD, Ding H. A critical review of the evidence that metformin is a putative antiaging drug that enhances healthspan and extends lifespan. *Front Endocrinol* [Internet]. 2021;12:718942. (ISSN 16642392). doi:10.3389/fendo.2021.718942.
41. Vančura A, Bu P, Bhagwat M, et al. Metformin as an anticancer agent. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2018;39(10):867878. (ISSN 01656147). doi:10.1016/j.tips.2018.07.006.
42. Gandini S, Puntoni M, HeckmanStoddard B M, et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and metaanalysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prev Res* [Internet]. 2014;7(9):867885. (ISSN 19406207). doi:10.1158/19406207.CAPRI30424.
43. Chen Y, Mushashi F, Son S, et al. Diabetes medications and cancer risk associations: a systematic review and metaanalysis of evidence over the past 10 years. *Sci Rep* [Internet]. 2023;13(1):11844. (ISSN 20452322). doi:10.1038/s4159802338431z.
44. Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan C H, et al. The role of the insulin/IGF system in cancer: lessons learned from clinical trials and the energy balancecancer link. *Front Endocrinol* [Internet]. 2015;6:77. (ISSN 16642392).