

Záměrem tohoto článku je poukázat na dostupná data, týkající se incidence, mortality a základních patofyziologických principů vzniku CRC u pacientů s DM. Zároveň bychom chtěli zdůraznit důležitost prevence a screeningu CRC u těchto pacientů.

Diabetes mellitus (DM)

Nejčastější typ diabetu, diabetes mellitus 2. typu (DM2), je polygenně podmíněný a hyperglykemie je vyvolána zejména dvěma mechanismy – inzulínovou rezistencí a nedostatečnou produkcí inzulínu β -buňkami. Inzulínová rezistence je většinou asociována s abdominální obezitou a může se rozvíjet roky. Současně dochází k postupnému poklesu množství β -buněk, způsobenou zejména glukolipotoxicitou (toxickým účinkem volných mastných kyselin a hyperglykemie na β -buňky) a prozánětlivými cytokiny. Tento proces následně může vést až k absolutnímu nedostatku inzulínu (5).

Diabetes mellitus 1. typu (DM1) je mnohem méně častý (přibližně 4–7 % případů) a nedostatek inzulínu vzniká na podkladě autoimunitní destrukce β -buněk pankreatu T-lymfocyty. Další typy DM (např. sekundární diabetes, MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young) jsou ještě vzácnější (5, 6).

Většina dostupných prací hodnotí výskyt CRC u pacientů s DM bez rozlišení typu, pokud některé typy DM specifikují, jedná se nejčastěji o DM2. Studií, které sledují výskyt CRC výlučně u pacientů s DM1, je k dispozici velmi málo. Typ DM, ke kterému se daná informace vztahuje, je v tomto textu u konkrétních údajů vždy specifikován.

Kolorektální karcinom (CRC)

CRC je druhým nejčastějším nádorovým onemocněním v České republice u mužů i žen (1).

Vzniká na podkladě genetických změn (genů APC, BRAF, RAS atd.) a abnormální aktivace signálních drah v buňkách epitelu tlustého střeva (např. porucha degradace β -kateninu) (7). Nejčastěji k těmto změnám dochází v epitelu střevních žlázek, proto většinou hovoříme o adenokarcinomu (8). Genetické změny a dysregulace signálních drah vedou ke zvýšené proliferaci epitelových buněk střevní sliznice, tvorbě kolorektálního adenomu (v angličtině colorectal adenoma – CRA) a následně invazivního CRC (9).

CRC se ve většině případů (cca 90 %) vyskytuje sporadicky, jsou však známy i jeho hereditární formy, které tvoří zbylých přibližně 10 % případů (8).

Mezi významné rizikové faktory sporadického CRC patří vyšší věk, mužské pohlaví, obezita, kouření, alkohol, častá konzumace červeného masa, vysoký příjem živočišných tuků a nedostatek pohybu. Pacienti s idiopatickými střevními záněty, po ozáření abdominopelvicke oblasti a po transplantaci ledviny mají taktéž zvýšené riziko vzniku CRC (10). Významným rizikovým faktorem je také hyperinzulinemie a DM, kterému je věnován tento článek (10, 11).

Hereditární formy CRC jsou asociovány s tzv. hereditárními karcinomovými syndromy, které zahrnují střevní polypózy (zvýšený výskyt střevních polypů s rizikem maligního zvratu, např. familiární adenomatózní polypóza) a hereditární nepolypózní CRC známý jako Lynchův syndrom. U těchto pacientů je možné sledovat familiární

výskyt nádorů tlustého střeva. Střevní polypózy jsou asociovány se signifikantně vyšším rizikem CRC, jeho výskytem v mladším věku, vícečetným výskytem nádorů a vyšším rizikem vzniku extraintestinálních nádorů (7).

Hereditární nepolypózní CRC, neboli Lynchův syndrom, je autozomálně dominantně dědičné onemocnění, u kterého se nevyskytuje polypóza a první manifestací je až maligní nádor. Kromě CRC mají tito pacienti také zvýšené riziko jiných malignit, (např. endometria, pankreatu, mozku apod.) CRC se objevuje v mladším věku a výskyt nádoru je často vícečetný. (7) Poslední studie ukazují, že pro pacienty, kteří mají zároveň Lynchův syndrom a DM2, je riziko vzniku CRC ještě vyšší než u pacientů, kteří mají jen samotný Lynchův syndrom (12).

Pro úplnost je vhodné zmínit zajímavá data, týkající se epidemiologie CRC v USA, která nabídlo tamní letos vydané doporučení pro screening CRC (Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement): CRC je v USA třetí nejčastější příčinou smrti u mužů i žen. Je nejčastěji diagnostikován ve věkové skupině 65–74 let, ale odhaduje se, že 10,5 % CRC se objevuje ve věku pod 50 let. V r. 2016 nebyl u 26 % indikované populace screening proveden (13).

Epidemiologie kolorektálního adenomu (CRA) u pacientů s DM

V metaanalýze 17 studií s 28 999 účastníky, zahrnující pacienty s DM2, autoři uvádějí pro CRA RR = 1,52 (95 % CI: 1,29–1,80) a pro pokročilý CRA (pokročilý CRA je adenom s alespoň jednou z následujících charakteristik: a) velikost ≥ 10 mm, b) přítomnost vysokého stupně dysplazie (high-grade dysplasia), c) vilózní architektura nebo histologie) RR = 1,41 (95 % CI: 1,06–1,87) (14). Pacienti s DM2 mají tedy podle výsledků této práce významně zvýšené riziko CRA. Podle zahrnutého typu studie byly statisticky významné výsledky u retrospektivních (RR: 1,57; 95 % CI: 1,30–1,89) a průřezových studií (RR: 1,46; 95 % CI: 1,21–1,89), ne však u prospektivních studií (RR: 1,27; 95 % CI: 0,77–2,10). Nebyl zaznamenán rozdíl v riziku CRA mezi muži a ženami (15).

Zvýšené riziko vzniku CRA u pacientů s DM (nedefinovaný podtyp) uvádí i jiná, níže zmíněná metaanalýza (RR: 1,26; 95% CI: 1,11–1,44) (16).

Epidemiologie CRC u pacientů s DM

Výsledky studií ukazují, že pacienti s DM mají zvýšené riziko vzniku CRC (3, 16). Riziko je podle těchto publikovaných dat zvýšeno u pacientů s DM1 i DM2.

CRC a DM1

Riziku CRC u diabetiků 1. typu se věnuje relativně málo prací.

Australská studie zahrnující 80 676 pacientů s DM1 pro populaci z let 1997–2008 uvádí pro tyto pacienty SIR (standardized incidence ratio, česky standardizovaný poměr incidencí) CRC vůči běžné australské populaci SIR = 1,21 (95% CI: 1,06–1,37). Specificky pro muže uvádí SIR = 1,09 (95% CI: 0,92 – 1,29) a pro ženy SIR 1,39 (95 % CI: 1,15 – 1,68) (17).

Další významnou studií, která se věnuje vzniku různých typů malignit u diabetiků 1. typu, je analýza jejich populací v několika zemích (Austrálie (2000–2008); Dánsko (1995–2012); Finsko (1972–2010); Skotsko