

Diabetes mellitus a zhoubný nádor

doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Inzulinový růstový faktor typu 1 (IGF-1) a inzulin mají kromě specifických účinků týkajících se metabolismu glukózy také účinek mitogenní, který se prostřednictvím receptorů pro IGF1 (IGF1-R) a pro inzulin (IR), přítomných velmi často na nádorových buňkách, realizuje i v podobě potenciace nádorového růstu. Úzká vazba mezi kancerogenezí a metabolismem glukózy vede potom k ovlivňování obou těchto procesů léky používanými v léčbě jedné z diagnóz. Pochopení molekulárních mechanismů zprostředkovaných oběma receptory umožňuje klinikům předvídat nežádoucí účinky léčby i kontrolu onkologické bezpečnosti terapie diabetu.

Klíčová slova: diabetes, zhoubný nádor, inzulin, inzulinový receptor, IGF1, IGF1-R.

Diabetes and malignant tumour

In addition to having specific effects in terms of glucose metabolism, the insulin-like growth factor type 1 (IGF-1) and insulin also possess a mitogenic effect that, by means of IGF1 receptors (IGF1-R) and insulin receptors (IR) often present on tumour cells, may be exerted by potentiation of tumour growth. The close link between carcinogenesis and glucose metabolism then results in interference of both these processes by drugs used to treat either condition. An understanding of the molecular mechanisms mediated by both receptors allows the clinician to predict adverse effects of treatment as well as to control the oncological safety of diabetes treatment.

Key words: diabetes, malignant tumour, insulin, insulin receptor, IGF1, IGF1-R.

Interní Med. 2011; 13(6): 266–271

Karcinom a diabetes mellitus jsou dvě heterogenní, multifaktoriální, závažné a často chronické nemoci. Epidemiologické studie dokazují, že riziko vzniku některých zhoubných nádorů, například pankreatu, jater, prsu, tlustého střeva, močových cest a ženských pohlavních orgánů, je u diabetiků vyšší. U diabetiků je lehce vyšší i mortalita zhoubných onemocnění (1, 2).

Riziko pro rozvoj nádoru souvisí s řadou dalších faktorů, především dobou trvání diabe-

tu, mírou jeho kompenzace, typem jeho léčby a případně chronickými komplikacemi cukrovky. Hyperglykemie působí pravděpodobně prostřednictvím inzulinu, který má nejen metabolické, ale i mitogenní účinky. S rizikem nádoru je spojená hyperglykemie, ale také obezita a oxidativní stress, které diabetes často doprovázejí. Tak, jako mohou léky užívané k léčbě diabetu ovlivňovat nádor (například metformin snižuje riziko zhoubných nádorů), může i onkologická

léčba působit na průběh či vývoj diabetu. Jsou to nejen známé léky jako kortikoidy či androgeny, ale i cílené molekuly zasahující přímo do metabolické cesty zprostředkované receptory pro inzulin a inzulinový růstový faktor typu 1 (IGF-1). V současnosti trpí diabetem asi 250 milionů lidí, jestliže je tato nemoc nebo její léčba spojená i s jen malým zvýšením rizika zhoubného onemocnění, je to velmi závažná informace.

Vyšší incidence karcinomu jater a pankreatu

Metaanalýzy klinických studií ukazují souvislost mezi diabetem a rizikem zhoubného nádoru ve vztahu ke dvěma klíčovými orgány, játrům a pankreatu. Vysoká koncentrace inzulinu v portálním řečišti se považuje za jednu z možných příčin vyšší incidence hepatocelulárního karcinomu. Týká se to především pacientů s inzulin rezistentním diabetem 2. typu, ale nikoliv nemocných s inzulin deficitním diabetem 1. typu závislým na exogenním inzulinu, jehož hladiny v organizmu jsou ve všech orgánech podobné (obrázek 1) (3).

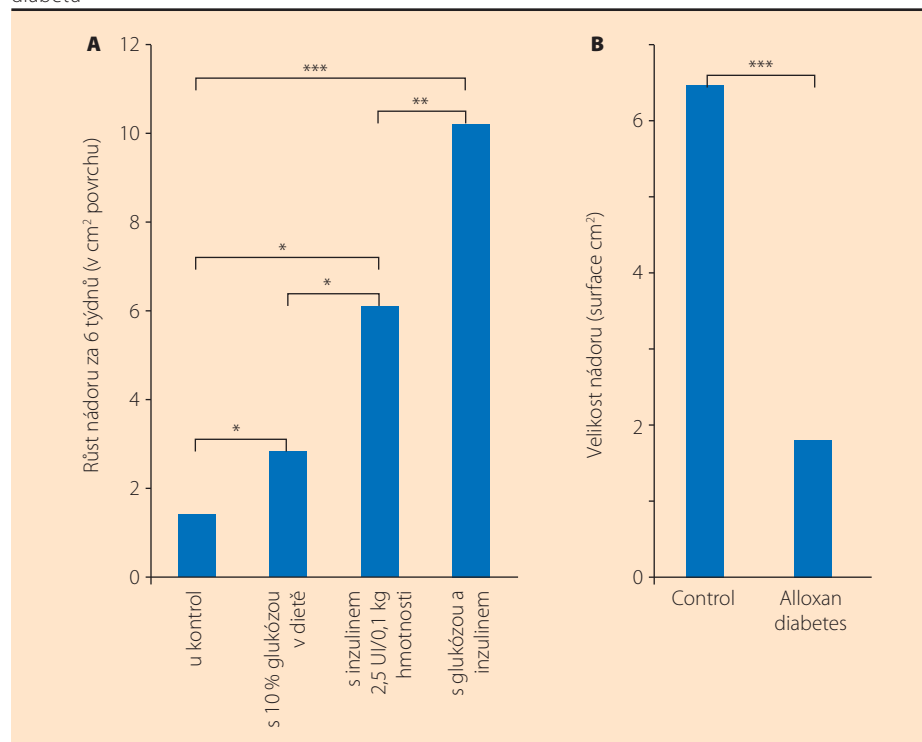
Epidemiologické studie ukazují dvoj- až trojnásobnou incidenci hepatocelulárního karcinomu u diabetiků. Důvodem může být i obezita, vyskytující se až u 80 % diabetiků 2. typu, doprovázená často steatózou jater. Pacienti s diabetem mají také častěji cirhózu i infekci virem hepatitidy B a C. Vlastní mechanismus kancerogeneze souvisí se zánětem a reparativními procesy.

Výsledky časných studií vztahu karcinomu pankreatu byly zavádějící, protože neodlišovaly

Tabulka 1. Metaanalýzy studií s informacemi o relativním riziku různých zhoubných nádorů u diabetu

Nádor		RR (95 % CI)
játra (El-Serag, et al. 2006)	13 case–control studií	2,50 (1,8–3,5)
	7 kohortních studií	2,51 (1,9–3,2)
pankreas (Huxley, et al. 2005)	17 case–control studií	1,94 (1,53–2,46)
	19 kohortních studií	1,73 (1,59–1,88)
ledviny (Lindblad, et al. 1999, Washio, et al. 2007)	1 kohortní studie	1,50 (1,30–1,70)
	1 kohortní studie	2,22 (1,04–4,70)
endometrium (Friberg, et al. 2007)	13 case–control studií	2,22 (1,80–2,74)
	3 kohortní studie	1,62 (1,21–2,16)
kolon+rektum (Larsson, et al. 2005)	6 case–control studií	1,36 (1,23–1,50)
	9 kohortních studií	1,29 (1,16–1,43)
močový měchýř (Larsson, et al. 2006)	7 case–control studií	1,37 (1,04–1,80)
	3 kohortní studie	1,43 (1,18–1,74)
non-Hodgkinské lymfomy (Mitri, et al. 2008)	5 kohortních studií	1,41 (1,07–1,88)
	11 case–control studií	1,12 (0,95–1,31)
prs (Larsson, et al. 2007)	5 case–control studií	1,18 (1,05–1,32)
	15 kohortních studií	1,20 (1,11–1,30)
prostata (Kasper & Giovannucci, 2006)	9 case–control studií	0,89 (0,72–1,11)
	10 kohortních studií	0,81 (0,71–0,92)

Obrázek 1. Růst karcinomu prsu u čtyř skupin krys s normální dietou, s převahou glukózy, s podáváním inzulinu a inzulinu s glukózou. Regrese prsního nádoru v období 6 týdnů u alloxanem indukovaného diabetu



premorbidní diabetes, předcházející vzniku nádoru, a diabetes jako důsledek destrukce slinivky již vzniklým nádorem. Na základě výsledků pozdějších studií byl ale u pacientů s diabetem diagnostikovaným mezi 45. a 50. rokem doporučován skrínink karcinomu pankreatu. Starší diabetici mají proti stejně starým nediabetikům až 8× vyšší riziko karcinomu pankreatu. Laboratorní a klinické nálezy ukazují, že diabetes způsobený nádorem pankreatu vzniká prostřednictvím cytokinů, které nádor produkuje, spíše než přímou destrukcí endokrinní pankreatické tkáně nádorem. To odpovídá pozorování, že hyperglykemie se objevuje i u časných karcinomů pankreatu a neodpovídá jejich velikosti a stadiu.

Biologická souvislost mezi karcinomem pankreatu a cukrovkou je nejasná. Předpokládá se vyšší expozice inzulinu, který je uvolňován z endokrinní části pankreatu a vylučován ve vyšší koncentraci do krve. Tento mechanismus ale nevysvětluje značný výskyt tohoto nádoru u inzulinem léčených diabetiků nebo pacientů s diabetem I. typu (4).

Zvýšená incidence dalších nádorů u diabetiků

Zvýšená incidence a mortalita diabetiků spojená s nádorem ledvin souvisí také patrně s obezitou, častější hypertenzí a diabetickou nefropatií. U vyššího výskytu karcinomu močového měchýře hraje kromě hyperinzulinemie

pravděpodobně roli i častá močová infekce diabetiků.

Vyšší výskyt zhoubných nádorů ženských reprodukčních orgánů je u diabetiků nezávislý na obezitě, která je významným rizikovým faktorem pro karcinom prsu i endometria. Hyperinzulinemie zvyšuje také hladinu estrogenů a snižuje naopak hladinu plazmatických globulinů, na které se volné estrogény váží. Zároveň může stimulovat sekreci androgenů v ovariích. Diabetičky jsou také častěji nullipary s poruchami menstruace i fertility.

V některých studiích je diabetes 2. typu spojen se zvýšeným rizikem kolorektálního karcinomu jak u mužů, tak u žen. Z dalších etiologických mechanismů je podezříván zpomalený průchod potravy střevem a vysoká koncentrace žlučových kyselin ve stolici pozorovaná právě u diabetiků.

S imunologickou dysfunkcí, poruchou aktivity neutrofilů i buněčné humorální imunity diabetiků souvisí pravděpodobně vyšší incidence nehodgkinských lymfomů (5, 6).

Snížená incidence karcinomu prostaty

Naopak v řadě studií byl pozorován nižší výskyt karcinomu prostaty v subpopulaci diabetických mužů (průměrně o 16%) souvisí patrně se sníženou hladinou testosteronu u těchto nemocných (7).

Vyšší mortalita diabetiků s malignitou

Souvislost mezi diabetem a vyšší úmrtností na zhoubné nádory prokázaly 3 z pěti studií s relativním rizikem RR 1,24 (95 % CI=0,95–1,62). V největší z nich s 588321 nemocnými diabetem, z nichž 4346 zemřelo na zhoubný nádor, bylo RR úmrtí na zhoubný nádor 1,27 (1,11–1,45) ve srovnání s populací jinak srovnatelných jedinců bez diabetu. Ve studii srovnávající úmrtnost na karcinom prsu v pětiletém sledování bylo také riziko úmrtí na něj statisticky významně vyšší (hazard ratio 1,39; 95 % CI=1,22–1,59, P<0,0001). Jako hlavní důvod shledali autoři vyšší agresivitu nádorů diabetiků a také komorbidity a komplikace diabetu.

I mortalita na kolorektální karcinom je u diabetiků vyšší. Ze šesti studií to dokazují čtyři (RR=1,26; 95 % CI=1,05–1,50), ale heterogenita studiové populace výsledek trochu zpochybňuje.

Baronova studie z roku 2008 dokazuje, že úmrtnost u pacientů s nádory se liší, pokud mají zároveň i cukrovku – HR 1,41 (95 % CI=1,28–1,55). Vyšší úmrtnost se týká karcinomu prsu, endometria, tlustého střeva a konečníku. Spekuluje se o tom, že pacienti s diabetem nedostávají stejně radikální léčbu zhoubného nádoru, vzhledem ke komorbiditám porušujícím funkci ledvin nebo jater, případně i o možnosti horší odpovědi na chemoterapii při diabetu (8).

Diabetes I. a II. typu a riziko nádoru

Cukrovka je soubor nemocí, které se projevují hyperglykemií. U diabetu I. typu (5–10 % všech diabetiků) je hyperglykemie způsobená absolutní poruchou sekrece endogenního inzulinu. Pacienti jsou zcela závislí na jeho zevní substituci. U diabetu II. typu (90 % pacientů) koexistuje hyperglykemie a hyperinzulinemie dlouhou dobu, protože důvodem metabolické poruchy je necitlivost periferních tkání k endogennímu inzulinu. Teprve když buňky β zcela vypovědí svoji funkci, je nutné diabetes II. typu léčit exogenním inzulinem. Vzhledem k zřejmé epidemiologické situaci probíhá většina studií u diabetiků II. typu. Jejich výsledky ale nejsou pravděpodobně trasponovatelné na populaci diabetiků typu I.

Ty z mála studií věnovaných diabetikům typu I ukazují, že i tato populace má vyšší riziko vzniku nádorů proti nediabetikům (RR 1,3), riziko karcinomu žaludku (SIR=2,3; 95 % CI=1,1–4,1), endometria (SIR=2,7; 95 % CI=1,4–4,7) a děložního čípku (1,6; 1,1–2,2). Jiná studie prokazuje dvojnásobné riziko vzniku karcinomu pankreatu

u diabetiků I. typu. Další studie ale svými výsledky nepotvrdily statistickou významnost rizika zhoubného nádoru u diabetiků I. typu.

Role hyperinzulinemie

Funkce inzulínu jako růstového faktoru nádorových buněk byla prokázána nejprve na zvířecích modelech. Krysy nebo myši, u kterých byl streptozotocinem nebo alloxanem vyvolaný diabetes s hyperglykemií s nedostatkem inzulínu, měly daleko pomalejší vývoj agresivního nádoru s pomalou progresí, menší celkovou masou tumoru i menším počtem jeho ložisek proti kontrolním zdravým zvířatům. Léčba inzulínem zvrátí tento pozitivní vývoj. Mitogenní efekt inzulínu byl prokázán i ve studiích in vitro.

Diabetici I. typu jsou vystaveni vyšší expozici exogenního inzulínu podávaného léčebně, u diabetiků II. typu je charakteristická hyperinzulinemie v důsledku rezistence na inzulín.

U diabetiků I. typu nemůže exogenní inzulín zcela kopírovat fyziologické cesty endogenního inzulínu, který se dostává nejprve do jater a zde je z 80 % degradován. Exogenní inzulín přichází cestou cirkulace k periferním tkáním v dvou až pětinasobné koncentraci, než je fyziologické, a zároveň ve stejné chvíli i do jater (9).

Naopak u diabetu II. typu jsou tkáně tělesných orgánů po dlouhou dobu vystaveny endogenní hyperinzulinemii a hyperglykemií. Teprve v situaci, kdy dojde postupně k snížení a vyhasnutí funkce β buněk, se dostává pacient s diabetem II. typu do stejné situace jako diabetici typu I.

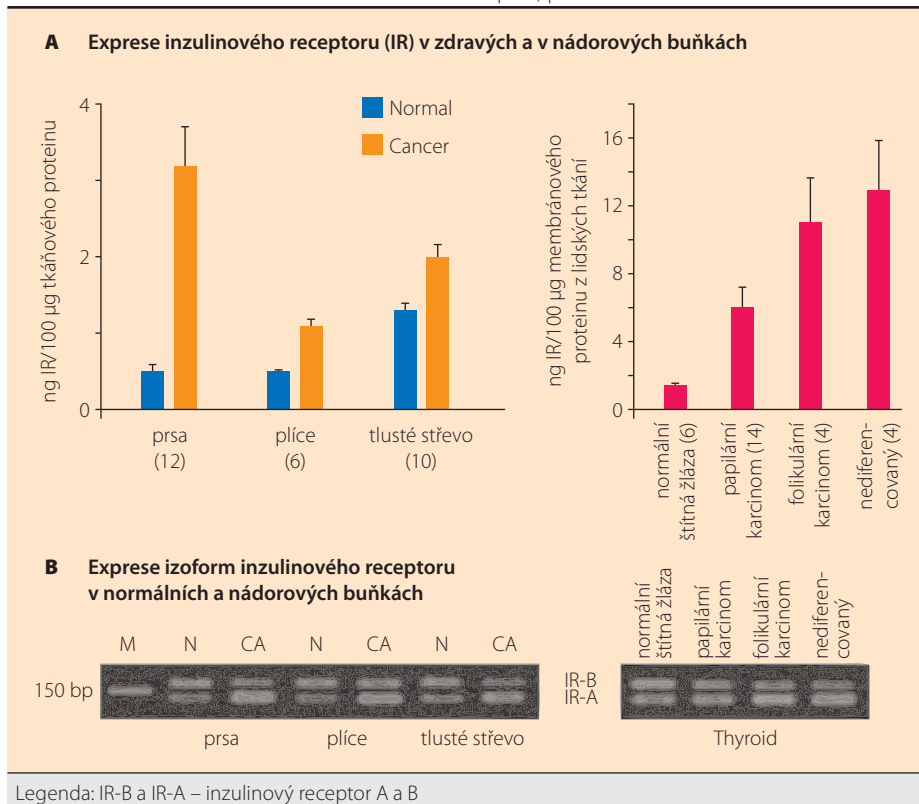
Hyperinzulinemie hraje pravděpodobně roli v iniciaci a progresi nádoru a souvisí s vyšším výskytem zhoubných onemocnění u diabetiků.

Inzulín se po aplikaci váže na inzulínový receptor (IR) a aktivuje receptor pro inzulín podobný růstový faktor typu 1 (IGF-I), který vykazuje s IR 80% homologii, ale jeho aktivace má větší mitogenní a transformační dopady. Většina nádorových buněk má zvýšené množství IR ve dvou izoformách A a B. Především vazba inzulínu na receptor IR-A, který v nádorových buňkách převažuje, vede k aktivaci růstu nádorové tkáně (obrázek 2) (10).

Mitogenní účinek inzulínu může být ještě posílen poreceptorovým molekulárním mechanismem, především aktivací AMP – aktivovanou proteinkinázou (AMPK) a nebo aktivací mammalian target of rapamycin (mTOR) metabolické cesty s širším působením v regulaci tělesné nutrice (obrázek 3).

Pravděpodobným důvodem nepříznivého vlivu diabetu na růst a progresi nádoru je vyš-

Obrázek 2. Obsah IR v buňkách zhoubného nádoru prsu, plic a tlustého střeva



ší hladina inzulínu, jaký je ale klinický dopad tohoto metabolického stavu, není zatím zcela jasné (11).

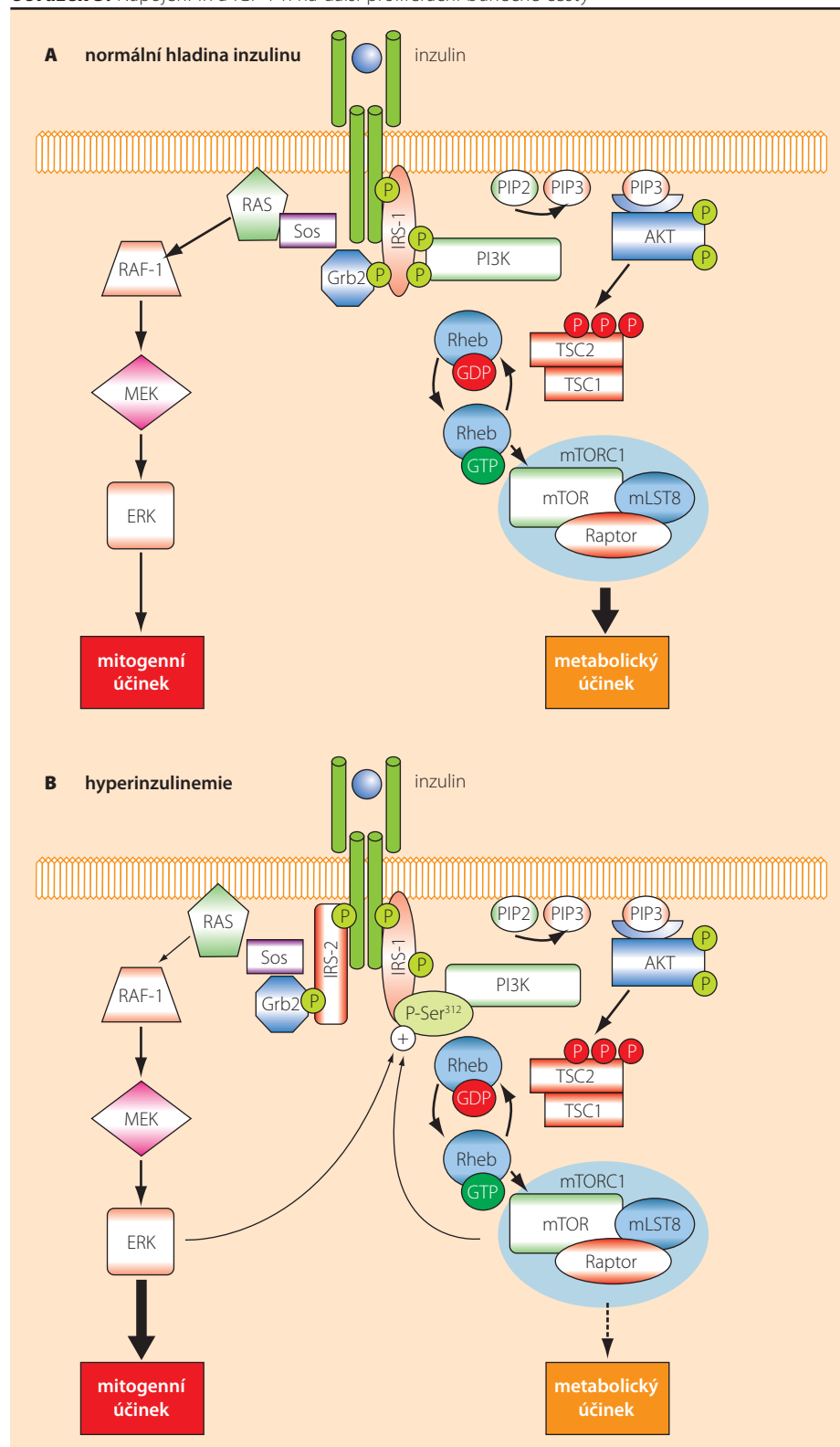
Antidiabetika a nádor

Většina diabetiků vystřídá v průběhu léčby řadu léků v rozdílném dávkování.

Jednotlivé skupiny léků využívaných v terapii diabetu II. typu mají různý účinek. Sulfonylurea stimuluje endogenní sekreci inzulínu, biguanidy a thiazolidindiony zvyšují citlivost tkání k endogennímu inzulínu, a tedy snižují jeho hladinu. Pokud je hlavní příčinou nepříznivého vlivu na rozvoj zhoubného nádoru hyperinzulinemie, pak by tyto léky měly mít protinádorový efekt. Biguanid metformin, široce užívaný přes 30 let, nyní v první linii léčby diabetu 2. typu, opravdu prokázal příznivý vliv na redukci malignit (odds ratio=0,86) ve srovnání s neléčenou populací. Nadto kromě snížení hyperinzulinemie může protinádorový efekt metforminu spočívat i v stimulaci AMPK (enzymu zvyšujícího vychytání glukózy ve svalích) a jejím protisměrným regulátorem LKB1, známým tumor supresorovým proteinem. AMPK aktivátory působí antiproliferativně, protože snižují aktivaci IR a IGF-1 receptoru a tím inzulínem stimulovaný růst buněk.

Ve studiích s buněčnými liniemi lidského karcinomu prsu (MCF-7, BT-474, a SKBR-3) prokázal metformin inhibiční vliv na buněčnou proliferaci, redukoval formaci buněčných kolonií

a způsoboval zástavu buněčného cyklu v nádoru. Tento proces probíhá většinou cestou MAPK, ATK a mTOR inhibice a opakuje se i v erbB2 pozitivních buňkách. Na základě těchto výsledků probíhají klinické studie. Ve fázi III adjuvantní studie Metformin Hydrochloride in Treating Patients With Early-Stage Breast Cancer NCIC MA.32 byla posuzovaná adjuvantní léčba metforminem proti standardní terapii v adjuvanci časného karcinomu prsu stadia I a II u 3500 žen. V observačních studiích u diabetiků je metformin spojen se statisticky významnou 31% redukcí rizika zhoubných nádorů a 30% statisticky nevýznamnou redukcí karcinomu prsu ve srovnání s nediabetickou populací. Rutinní využívání metforminu pro léčbu pacientek s karcinomem prsu v adjuvanci je ještě předčasné a bude možná vhodné pro určitou podskupinu nemocných. Například obvod pasu (muži ≥ 94 cm; ženy ≥ 80 cm) je spojen s viscerální obezitou a často i metabolickým syndromem – hyperglykemií, hyperinzulinemií a diabetem II. typu, hypertenzí, hypercholesterolemií a hypertriglyceridemií. Takoví pacienti mají vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací i zhoubných nádorů. Odhalení této situace je důvodem pro intervenci v rámci změny životního stylu, redukce váhy, začlenění sportovních aktivit do denního režimu a detekci latentního diabetu. Pokud se odhalí diabetes II. typu u nemocných se zhoubným nádorem, je metformin vhodnou volbou pro jeho léčbu (12, 13).

Obrázek 3. Napojení IR a IGF-1 R na další proliferační buněčné cesty

Informace o protinádorovém účinku dalších perorálních antidiabetik jsou kontroverzní. Ostatní inzulínové senzitivizéry aktivují receptory PPAR γ , které mají v in vitro studiích také protinádorový účinek a nadto mohou snižovat hyperinzulinemii, jako například glitazon, což by mohlo být podkladem jeho protinádorového působení.

Třetí skupina léků – sulfonyleurea zvyšují sekreci inzulínu, tedy i jeho hladinu, a proto by

teoreticky mohly naopak růst nádorových buněk potencovat. Výsledky studií jsou nekonzistentní, ale přímý pozitivní nebo negativní vliv na zhoubný nádor nelze vyloučit (14).

Inzulin a zhoubný nádor

Inzulínová potenciační léčba (IPT), kdy byl využíván inzulín k zvýšení účinku dalších protinádorových léků, byla vyvinuta v Mexiku

doktorem Donato Perez Garciou ve 30. letech 20. století a byla využívána řadu let. Zastánci této terapie předpokládali, že nádorové buňky potřebují spoustu glukózy, a proto jsou značně citlivé k inzulínu. Inzulín měl navodit propustnost jejich buněčné stěny a ulehčit cytotoxický účinek protinádorové léčby. Podle této teorie aktivace nádorových buněk inzulínem, s chemoterapií v redukováných dávkách, může mít stejný protinádorový efekt jako chemoterapie samotná, ale s menšími nežádoucími účinky. Neproběhla ale žádná klinická studie a nebyl vyloučen předpoklad, že podobný účinek by mohla mít léčba i na buňky zdravé. Existují jen ojedinělé kazuistiky dokumentující příznivý přínos této léčby. Tato terapie byla vždy považována za „off label“ terapii a byla postupně zpochybněna stále přibývajícím informacemi o nejisté bezpečnosti.

Některé studie dokazují, že používání inzulínu glarginu (*Lantus*; Sanofi-Aventis) může být spojeno s vyšším rizikem zhoubných nádorů, však podle US Food and Drug Administration (FDA) však nelze v současné době jednoznačně říci, že inzulín glargin zvyšuje riziko zhoubného nádoru (15).

Informace vycházejí ze 4 observačních studií, z nichž 3 prokázaly statisticky významnou souvislost mezi užitím inzulínu glarginu a rizikem zhoubných nádorů. První pochybnost ohledně bezpečnosti glarginu zasela německá studie publikovaná v *Diabetologii*, která poukázala na možnost, že vysoké dávky tohoto inzulínu mohou souviset s vyšší incidencí zhoubných nádorů u léčených pacientů.

Následovaly tři další studie vycházející ze širokých národních databází švédské, skotské a britské. Švédská studie prokázala statisticky významnou souvislost mezi inzulínem glarginem a incidencí karcinomu prsu, zatímco skotská studie našla jen nesignifikanční závislost a britská studie nenašla vůbec žádnou vazbu mezi terapií glarginem a vznikem jakékoliv zhoubného onemocnění.

FDA provádí analýzu jejich výsledků, ale data nejsou průkazná vzhledem k nesrovnatelnosti metodologie jednotlivých studií. Data tak nepotvrzují, že by glargin hrál při častějším vzniku nádorů jakoukoliv roli, ale je pravda, že tento problém nebyl původním cílem studie. Výsledky také nebyly kontrolovány odborníky v onkologii ani ověřovány v původní dokumentaci (16).

Další prověřování bezpečnosti probíhá v režii FDA ve spolupráci s výrobcem inzulínu glargin. Výsledky by měly být k dispozici

Tabulka 2. Perorální hypoglykemika užívaná u diabetiků II. typu

Třída	Lék	Mechanismus účinku
Biguanidy	Metformin	Inzulinový senzitizer (redukuje rezistenci k inzulinu především na úrovni jater)
Thiazolidindiony	Pioglitazon	Inzulinový senzitizer (redukuje rezistenci k inzulinu především na úrovni svalů a tuku)
Sulfonylurea	Glipizid Gliklazid Glyburd Gliquidon Glibenklamid Glimepirid	Stimuluje vylučování inzulinu
Meglitinidy	Repaglinid Nateglinide	Krátkodobě stimuluje sekreci inzulinu
α-glukosidázové inhibitory	Acarboza	Redukuje absorpci uhlohydrátů
Gliptiny	Vildagliptin Linagliptin Saxagliptin Sitagliptin	Inhibitory dipeptidylpeptidázy-4
Blokátory sodíko-glukózového kanálu		

koncem roku 2011. Ve stejné době by měly být známy výsledky tří epidemiologických studií iniciovaných výrobcem glarginu, přímo zaměřené na riziko zhoubného nádoru u pacientů, kteří používají glargin v léčbě diabetu. Vzhledem k tomu, že dosavadní výsledky studií jsou neprůkazné, nemění se tedy nic na dosavadní preskripční praxi inzulinu ve všech jeho formách (17).

Další faktory související s diabetem i rizikem nádoru

Obezita

Více než 80 % pacientů s diabetem II. typu je obézních, přitom obezita je spojena s rizikem řady zhoubných nádorů. Také úmrtnost pacientů se zhoubným nádorem statisticky významně roste se stoupajícím BMI. Mužský – centrální typ obezity je přitom pro riziko i horší výsledky léčby nepříznivější. Je tedy pocho-pitelné, že studie sledující výskyt zhoubných nádorů u diabetiků jsou již primárně zkrесleny vysokým podílem obézních pacientů v rameni s diabetem. Přímá souvislost byla prokázána mezi obezitou, hladinou cirkulujících estrogenů a rizikem vzniku karcinomu prsu, zvláště u postmenopauzálních patientek. Rostoucí počet obézních žen v rozvinutých i rozvojových zemích by mohl vysvětlit nárůst hormonálně dependentních karcinomů prsu. Preklinická data také ukazují, že leptin a adipocytový cytokin (adipocyte-derived cytokine), které jsou vysoce exprimovány u obézních lidí, mohou podporovat proliferaci buněk karcinomu prsu. Naopak jiný z rodiny adipokininů, adiponektin, jehož hladina koreluje s množstvím tuku v těle

nepřímo úměrně, má protektivní efekt na epi-teliální buňky ženského prsu (18).

Hyperglykemie

Většina diabetiků má hyperglykémii i hy-perinzulinemii, takže je těžké odlišit jejich podíl na riziku. Nicméně studie prokazují, že rizikovým faktorem řady nádorů je už jen porucha glu-kózové tolerance a hyperglykemie je nezávislý rizikový faktor. Porucha metabolismu cukrů porušuje i metabolismus kyseliny askorbové v buňce a funkci imunitního systému. Také vztah metabolismu glukózy a genů odpovědných za oxidativní stres je úzký. Hyperglykemie totiž sou-visí se vznikem reaktivních kyslíkových radikálů. Recentní metaanalýza u 11140 pacientů s dia-betem 2. typu ale nepotvrdila souvislost mezi kompenzací diabetu a mírou rizika zhoubného nádoru a úmrtí na něj (19).

Volné mastné kyseliny

Deregulace syntázy volných mastných kyse-lin (FASN), která katalyzuje biogenezi mastných kyselin de novo v játrech, může také hrát vý-znamnou roli v při vzniku inzulinové rezistence, diabetu a nádoru. Aktivita FASN je zvýšena jak u diabetiků, kde koreluje s mírou rezistence na inzulin, tak i v nádorových buňkách, kde je zvý-šená syntéza mastných kyselin podmínkou pro remodelaci buněčné membrány při proliferaci a migraci nádorových buněk. Nádorové buňky exponované ceruleninu, blokátoru FASN, vyka-zují in vitro poruchy růstu s navozením apoptó-zy v důsledku cytostatického efektu blokátoru. U diabetiků může vyšší aktivita FASN potencovat tedy i růst nádorových buněk, které ji potřebují pro svoji proliferaci.

Chronický zánět a oxidativní stres

Diabetes, zvláště špatně kontrolovaný, je ve většině případů doprovázen různými me-tabolickými poruchami, z nichž často rezultuje také stav chronického zánětu a oxidativního stresu. Volné radikály vznikající v rámci oxida-tivního stresu mohou poškozovat DNA buněk nebo porušovat reparační mechanismy DNA. Reaktivní formy kyslíku (Ros) mohou také rea-govat s intracelulárními proteiny i lipidy a po-rušovat buněčnou homeostázu s kumulací mutací iniciujících proces kancerogeneze. Také porucha mitochondrií, která vede k úbytku energetických schopností buňky, může narušit její reparační schopnosti. V tukové tkáni také vzniká v rámci rozvoje inzulinové rezistence větší množství TNFα, který přímo působí na vznik a vývoj zhoubných nádorů, nejčastěji prostřed-nictvím aktivace nuclear factor-kappa B (NF-κB) (20, 21).

Protinádorová terapie ovlivňuje diabetes

Kortikoidy využívané v klinické onkolo-gii i hematookologii nejen jako kauzální, ale i podpůrná léčba mohou zvyšovat inzulinovou rezistenci, působit hyperglykémii a indukovat prediabetes, který se předpokládá u 15–20 % dospělé populace. Také androgeny ovlivňují me-tabolismus glukózy. Jejich deprivace způsobená antiandrogenní léčbou u pacientů s karcino-mem prostaty snižuje citlivost k inzulinu a způ-sobuje změny v lipidovém profilu, tím zvyšuje kardiovaskulární riziko těchto nemocných. Podle studie na 70 000 pacientech s karcinomem pro-staty zvyšuje podávání LH-RH inhibitorů riziko vzniku diabetu ve 44 % a zvyšuje cholesterol, triglyceridy a HDL.

Protože se u řady zhoubných onemocnění uplatňuje v patogeneze IGF-1 systém, jsou po-stupně vyvíjeny léky, které mají tuto buněčnou cestu blokovat. Samozřejmě i tyto léky by ovliv-ňovaly vznik hyperglykemie.

IGF-I systém jako cíl protinádorové léčby

Signální systém využívající inzulin se u obratlovců vyvinul před miliony let. V této době měl daleko méně specializovanou úlo-hu, ovlivňoval totiž osud buňky a její přežití v souvislosti s nutricí a byl nezbytný pro em-bryogenezi, jak ukazuje výzkum některých ryb. V roce 1922 byl inzulin poprvé použit k léčbě 12letého diabetického chlapce (pouhý rok po svém objevení). První informace o mitogenní aktivitě inzulinu ve vztahu k nádorům se ob-

jevily v roce 1960. V roce 1980 byly objeveny geny pro IGF1 a IGF2 a jejich receptory. V roce 1984 byla prokázána mitogenní aktivita inzulínu u buněk karcinomu prsu. V roce 1989 byl zaznamenán protinádorový účinek protilátek proti IGF-1 in vivo. Od roku 2000 byla vyvinuta řada léků s cílem blokovat IGF1. Od roku 2008 probíhají studie fáze I a II. V souvislosti s možností ovlivnit růst nádoru hyperinzulinemií jsou objeveny tumorsupresivní účinky metforminu a naopak vzrůstají pochybnosti o bezpečnosti léčby inzulinem.

Proč je role inzulínu a IGF1 v kancerogeneze jiná než ostatních růstových faktorů, jako je EGF nebo PDGF, souvisí pravděpodobně se skutečností, že inzulín i IGF1 mají na rozdíl od jmenovaných růstových faktorů působnost nejenom lokální, ale ovlivňují růst tkání a energetický metabolismus v celém těle.

IGF-1 a inzulín, jejich receptory a jejich nitro-buněčné signální dráhy mají mnoho společného. Metabolický i mitogenní efekt obou hormonů se prakticky překrývají. Protože funkce IGF-1 v progresi nádoru je již dlouhou dobu známá, zdálo se rozumné zaměřit se na blokádu jeho funkce u pacientů se zhoubným nádorem. Tato blokáda ale ovlivňuje metabolismus glukózy třemi mechanismy, jednak ruší mimetický účinek inzulínu, zvyšuje hladinu cirkulujícího růstového hormonu (GH), který je silným diabetogenním stimulem, ztrátou zpětné vazby a je konečně i možné, že látky blokující IGF-1 blokují i inzulínovou signální cestu.

V současné době je možné inhibovat IGF-1 receptor pomocí monoklonální protilátky nebo proteinkinázového inhibitoru, antisense nukleotidů a proteinů vážících se na IGF-R (tabulka 3).

Ve studiích s protilátkami proti IGF-1 R byla pozorována hyperglykemie v důsledku zvýšeného vylučování růstového hormonu při ztrátě zpětné vazby.

Malé molekuly tyrozinkinázových inhibitorů IGF-1R mají daleko závažnější nežádoucí účinky. Pronikají přes hematoencefalickou bariéru s možnou neurotoxickou spojenou také s potlačením neuroprotektivního efektu IGF-1. Tyrozinkinázové inhibitory mají ale daleko menší vliv na vznik hyperglykemie než protilátky. Vysvětlením by mohlo být to, že se neakumulují v tak velkém množství ve svalech a neporušují tím funkci inzulínového receptoru. Konečným mechanismem buněčné proliferace nádorových buněk, zprostředkované jak IGF-1 R, tak i přes IR, je aktivace fosfatidylinozitol 3-kinázy (PI3K), AKT, a mTor. Výzkum se tedy zaměřuje i na tyto

Tabulka 3. Anti-IGF-1 R léčba – cílená protinádorová léčba

Protilátky proti IGF-1	(KM 3168) a IGF-2 (KM 1468) – snižují polypy v FAP (familiální adenomatózní polypózy) myši a metastazování do kostí u ca prostaty fáze I)
Protilátky proti IGF-1R robatumumab – sarkomy	AVE 1642 – inhibice metastáz u karcinomu prsu AMG 479 – kolorektální karcinom, pankreas, ovarium figitumumab – karcinom plic (fáze II)
Tyrosinkinázové inhibitory	BMS-554417 a BMS-754807 OSI-906 – adrenokortikální ca fáze III a karcinom prsu – fáze II
AMPK aktivátory	Metformin ↓inzulín aktivaci AMPK, studie u karcinomu prsu, ovaria, prostaty atp. 5-aminoimidazole-4-carboxamide 1-beta-D-ribonucleoside (AICAR) epigallocatechin-3-gallate, resveratrol, capsaicin, izoflavon genistein

Gualberto, Pollak. Oncogene 2009; 28: 3009–3021

uzlové body metabolické cesty inzulínu jako potenciální terapeutické cíle. Některé mTor inhibitory jsou již součástí léčebné onkologické praxe, například everolimus a temsirolimus v indikaci metastatického renálního karcinomu. Mohou způsobovat hyperglykémii, hypercholesterolemii a hypertriglyceridemii až u 20 % pacientů. Také inhibice tyrozinkinázy ABL, užívaná u léčby chronické myelózy, může porušit glukózovou homeostázu. Hyperglykemie po nilotinibu byla popsána v 10 % (22).

Závěr

Jednoznačné posouzení rizika zhoubného nádoru u diabetu komplikuje heterogenita obou onemocnění. Nicméně již všechny další léky vyvíjené u diabetu budou muset vždy deklarovat svoji onkologickou bezpečnost před zahájením možnosti jejich preskripce. Úzká vazba mezi vznikem poruchy metabolismu glukózy a blokády mitogenního efektu inzulínu bude hlavní komplikací využití případného protinádorového účinku přípravků umožňujících přerušení této metabolické cesty na různých úrovních, přestože se zdá IGFR-1R jako velmi vhodný terapeutický cíl na povrchu nádorových buněk.

Literatura

1. Simon D, Balkau B. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. Diabetes Metab. 2010; 36(3): 182–191.
2. Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. Acta Diabetol. 2010; 47(2): 87–95.
3. Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2011; 29(1): 40–46.
4. Hursting SD, Berger NA. Energy balance, host-related factors, and cancer progression. J Clin Oncol. 2010; 28(26): 4058–4065.
5. Meyerhardt JA, Ma J, Courneya KS. Energetics in colorectal and prostate cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(26): 4066–4073.
6. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. Endocrine-related cancer 2009; 16: 1103–1123.
7. Irwin ML, Duggan C, Wang CY, et al. Fasting C-peptide levels and death resulting from all causes and breast cancer: the health, eating, activity, and lifestyle study. J Clin Oncol. 2011; 29(1): 47–53.

8. DeCensi A, Gennari A. Insulin breast cancer connection: confirmatory data set the stage for better care. J Clin Oncol. 2011; 29(1): 7–10.
9. Duggan C, Irwin ML, Xiao L, et al. Associations of insulin resistance and adiponectin with mortality in women with breast cancer. J Clin Oncol. 2011; 29(1): 32–39.
10. Platts J. Insulin therapy and cancer risk in diabetes mellitus. Clin Med. 2010; 10(5): 509–512.
11. Call R, Griemley M, Cadwallader L, et al. Insulin – carcinogen or mitogen? Preclinical and clinical evidence from prostate, breast, pancreatic and colorectal research. Postgraduate medicine 2010; 122(3): 158–165.
12. McFarland MS, Cripps R. Diabetes mellitus and increased risk of cancer: focus on metformin and the insulin analogs. Pharmacotherapy 2010; 30(11): 1159–1178.
13. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. Cancer Prev Res. 2010; (11): 1451–1461.
14. Dziadziszko R, Merrick DT, Witta SE, et al. Insulin-like growth factor receptor 1 (IGF1R) gene copy number is associated with survival in operable non-small-cell lung cancer: a comparison between IGF1R fluorescent in situ hybridization, protein expression, and mRNA expression. J Clin Oncol. 2010; 28(13): 2174–2180. Epub 2010 Mar 29.
15. Gallagher EJ, LeRoith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. Trends Endocrinol Metab. 2010; 21(10): 610–618.
16. Tsugane S, Inoue M. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. Cancer Sci 2010; 101(5): 1073–1079.
17. Danne T, Bolinder J. New insulins and the risk of cancer. Int J Clin Pract Suppl. 2010; (166): 26–28.
18. Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. Curr Diab Rep. 2010; 10(6): 498–505.
19. Stefansdottir G, Zoungas S, Chalmers J, et al. Intensive glucose control and risk of cancer in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2011 (e-pub).
20. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? Free Radic Biol Med. 2010; 49(11): 1603–1616.
21. Pitocco D, Zaccardi F, Di Stasio E, et al. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. Rev Diabet Stud. 2010; 7(1): 15–25.
22. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Del Barco S, et al. If mammalian target of metformin indirectly is mammalian target of rapamycin, then the insulin-like growth factor-1 receptor axis will audit the efficacy of metformin in cancer clinical trials. J Clin Oncol. 2009; 27(33): e207–209.

Článek přijat redakcí: 15. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 23. 5. 2011

doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
tesarova.petra@seznam.cz