Molekulární mechanismy propojující kolorektální karcinom a diabetes mellitus

Incidence diabetu 2. typu (DM2) stále stoupá. Podle údajů Mezinárodní diabetologické federace (IDF) vzroste počet pacientů s diabetem ze 415 milionů v roce 2015 na 642 milionů v roce 2040. Rostoucí incidenci lze pozorovat rovněž u onkologických onemocnění. Epidemiologické studie prokázaly silnou pozitivní asociaci mezi DM2 a výskytem kolorektálního karcinomu (CRC), diagnóza DM2 rovněž zhoršuje prognózu CRC. Tento přehledový článek přináší přehled molekulárních mechanismů propojujících DM2 a CRC.

Asociace mezi DM2 a CRC

Četné epidemiologické studie přinesly přesvědčivé důkazy o asociaci mezi DM2 a CRC a přítomnost DM2 zhoršuje prognózu pacientů s CRC. Obě tato onemocnění sdílejí řadu rizikových faktorů, mimo jiné pokročilý věk, obezitu, sedavý způsob života, neadekvátní stravování a kouření. Lepší vhled do molekulárních mechanismů propojujících DM2 a CRC by tak mohl pomoci zlepšit prevenci a strategii léčby onkologických onemocnění u diabetických pacientů.

Ve srovnání s běžnou populací je dle epidemiologických studií riziko CRC u pacientů s DM2 až 3× vyšší. V metaanalýze 11 studií případů a kontrol a 28 kohortových studií byl diabetes spojen s nárůstem rizika CRC o 29 % (95% interval spolehlivosti [CI] 1,23–1,35). Tento efekt přetrvával i po vyloučení vlivu BMI a fyzické aktivity. U diabetických pacientů ve věku 40–49 let byl pozorován dramatický nárůst rizika výskytu adenomu tlustého střeva (poměr šancí [OR] 3,1; 95% CI 1,5–6,4).

Vzhledem k tomuto vztahu mezi DM2 a CRC doporučuje Americká diabetologická asociace (ADA) u diabetiků věkově přiměřený onkologický screening a aktivní snižování dalších ovlivnitelných rizik (kouření, obezita, absence fyzické aktivity).

DM2 zhoršuje prognózu CRC

Podle výsledků metaanalýzy 26 observačních studií zvyšuje přítomnost DM2 celkovou mortalitu pacientů s CRC o 17 % a mortalitu v důsledku nádorového onemocnění o 12 % oproti pacientům bez diabetu. Multivariační analýza prokázala také souvislost mezi glykemií a délkou přežití bez progrese onemocnění i celkového přežití u pacientů s CRC. Ve studii zaměřené na patologickou analýzu byla potvrzena pozitivní asociace mezi přítomností DM2 a hloubkou invaze, postižením lymfatického systému a cévního řečiště a stadiem dle klasifikace TNM.

Buněčné senzory energetické bilance buněk

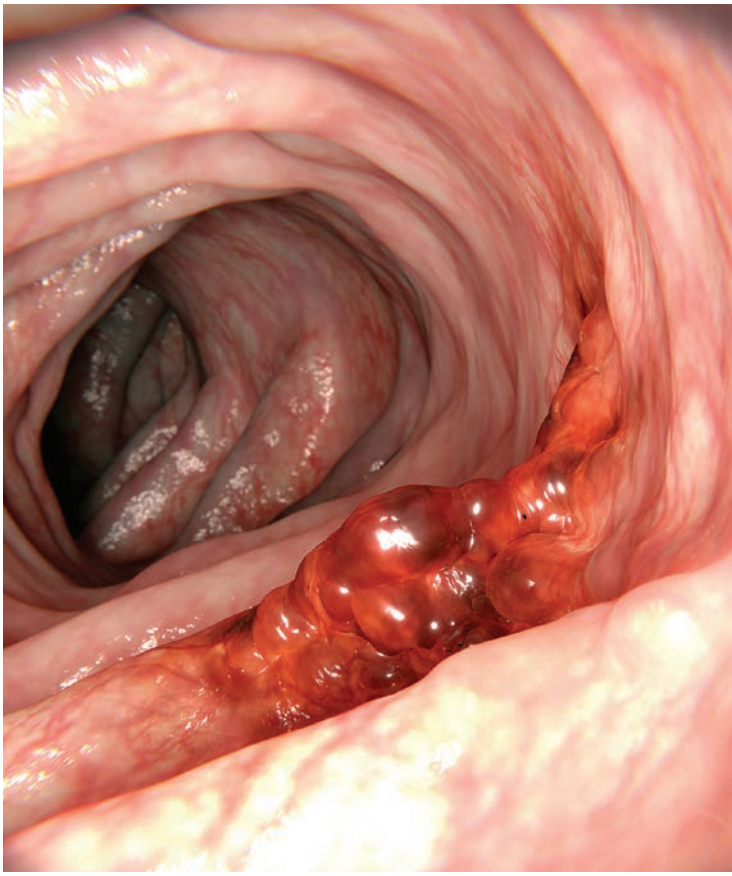
Energetický metabolismus buňky a její dělení jsou procesy vzájemně silně provázané.

Molekulární mechanismus, kterým DM2 zvyšuje riziko CRC a zhoršuje jeho prognózu, nebyl dosud v úplnosti vysvětlen. Bylo však popsáno, že u pacientů s diabetem dochází k dysregulaci buněčných senzorů energetické bilance buňky. Děje se tak vlivem narušení metabolismu lipidů a sacharidů i zvýšením hladin inzulinu, inzulinu podobného růstového faktoru 1 (IGF-1) a adipocytokinů. Právě narušení senzorů, jež propojují metabolické dráhy se signálními drahami buněčného růstu a proliferace, může přispívat k růstu a dělení nádorových buněk.

Mezi významné signální dráhy, které jsou patologicky změněné u pacientů s DM2 a mohou ovlivňovat karcinogenezi, patří dráha AMP aktivované proteinkinázy (AMPK), dráha savčího TOR proteinu (mTOR – *mammalian target of rapamycin*) a dráha SIRT1 (reguluje buněčný růst a genomovou stabilitu – jedním z cílů SIRT1 je i tumor-supresorový gen *TP53*).

Nejdůležitějším energetickým senzorem v buňkách je AMPK. Aktivace AMPK fosforylací vede k buněčnému fenotypu nepříznivému pro růst nádorových buněk, avšak stavy s vysokou hladinou živin v krvi (obezita, DM2) vedou k inaktivaci AMPK a ztrátě jejího protektivního vlivu. Nízké hladiny fosforylované AMPK u pacientů s metastatickým CRC léčených kombinací chemoterapie a inhibitoru vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) bevacizumabu byly v klinické studii spojeny s horším celkovým přežitím.

DM2 je rovněž spojen s chronickým zánětem a zvýšenými hladinami prozánětlivých cytokinů, například tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-α), které prostřednictvím aktivace mTOR také ovlivňují metabolické dráhy a růst a dělení buněk.



Závěr

Vztah DM2 a CRC demonstruje význam molekulárně patologické epidemiologie, propojující epidemiologii, molekulární patologii a klinickou medicínu. Narušení zmíněných mechanismů u pacientů s DM2 zvyšuje riziko karcinogeneze v důsledku snížení genetické stability, reparace DNA a metabolického přeprogramování, které umožňuje nádorovým buňkám proliferaci i v nepříznivých podmínkách, jako je hypoxie v důsledku nedostatečného cévního zásobení nádoru. *(alz)*

Zdroj: *Yang J., Nishihara R., Zhang X. et al. Energy sensing pathways: Bridging type 2 diabetes and colorectal cancer? J Diabetes Complicat 2017; 31 (7): 1228–1236, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.012.*