

Metabolický syndrom u pacientů po prodělané protinádorové terapii

Eva Řiháčková¹, Lubomír Elbl¹, Michal Řiháček², Mária Holická¹, Petr Kala¹

¹Interní kardiologická klinika, LF MU a FN Brno

²Biochemický ústav, LF MU, Brno

Zvyšující se počet dlouhodobě přeživších po onkologické terapii čelí pozdním následkům léčby včetně zvýšeného rizika rozvoje metabolického syndromu. V tomto článku se zabýváme patofyziologií rozvoje metabolického syndromu po prodělané protinádorové terapii a nastiňujeme možnosti prevence v rámci komplexní péče o pacienta. S ohledem na možnost prevence metabolického syndromu je vhodné pro pacienty ve zvýšeném riziku zajistit screening, efektivní sledování a časné zahájení terapie jednotlivých složek metabolického syndromu.

Klíčová slova: onkologie, metabolický syndrom, protinádorová terapie.

Anti-cancer therapy-induced metabolic syndrome

The increasing number of long-term survivors that underwent the anti-cancer therapy faces the late treatment-related adverse effects and the increased risk of developing metabolic syndrome. This article defines the pathophysiology that underlies development of anti-cancer therapy-related metabolic syndrome and outlines the possibility of optimisation of comprehensive care focusing on prevention. Considering the preventability of metabolic syndrome, effective screening and follow-up appropriate for patients at increased risk of related adverse events should be established. Subsequently, early initiation of therapy targeting the hallmarks of metabolic syndrome may ease its manifestation in long-term perspective.

Key words: oncology, metabolic syndrome, anti-cancer therapy.

Úvod

Díky efektivnější kombinované protinádorové léčbě a aplikaci moderních postupů se prodlužuje doba přežívání onkologických pacientů. Cílem tohoto článku je upozornit na rostoucí počet osob ve zvýšeném riziku rozvoje metabolického syndromu, kdy jejich identifikace, stratifikace dle režimu protinádorové terapie a cílené sledování by měly vést k redukci morbidit a mortality z kardiovaskulárních příčin.

Patofyziologie metabolického syndromu

Základ k současné klinické definici metabolického syndromu položil G. M. Reaven v roce 1998, když si v souvislosti s inzulinorezistencí všiml kombinace faktorů, které jej často doprovází: vyšší krevní tlak a typická dyslipidemie, tedy vyšší hladina triglyceridů a nižší hladina HDL cholesterolu (1).

Problematickou se v současné době jeví nomenklaturní nejednotnost definic metabolického syndromu od definic zažitých, jako jsou definice NCEP ATP III nebo WHO definice, až po novější, jako je „Lipid

accumulation product“, která je dle některých studií dobrým prediktorem rozvoje metabolického syndromu (2, 3).

Řada definic se liší v tom, který z faktorů je podmíněně obsažen, aby byla naplněna požadovaná kritéria pro jednotlivé definice. Nejčastěji používanou definicí v České republice je Harmonizovaná definice metabolického syndromu z roku 2009, kde není ani jeden z faktorů podmíněný a k naplnění definice je postačující, aby byly splněny libovolné tři z pěti kritérií, viz tabulka 1.

Tab. 1. Harmonizovaná definice metabolického syndromu z roku 2009 (4)

Obvod pasu	> 102 cm (muži)	> 88 cm (ženy)
Triglyceridy (nebo specifická léčba)	> 1,7 mmol/l	
HDL-cholesterol (nebo specifická léčba)	< 1,0 mmol/l (muži)	< 1,3 mmol/l (ženy)
Krevní tlak (nebo specifická léčba)	> 130/> 85	
Glykemie na lačno (nebo diabetes mellitus)	>5,6 mmol/l	

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Ing. Eva Řiháčková, rihackova.eva@fnbrno.cz
Interní kardiologická klinika, LF MU a FN Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(6): 334–338
Článek přijat redakcí: 11. 4. 2021
Článek přijat po recenzích: 16. 7. 2021

Metabolický syndrom představuje protrombogenní, prozánětlivý stav a tuková tkáň je považována za biologicky velmi aktivní endokrinní orgán (5). V závislosti na hodnotě nutričního příjmu pak tuková tkáň podléhá hypertrofii, čímž se její cévní zásobení stává nedostatečným, dochází k hypoxii a atrakci makrofágů s produkcí prozánětlivých mediátorů, jako tumor nekrosis faktoru α , interleukinu 6 či inhibitoru aktivátoru tkáňového plazminogenu-1, jehož elevované hodnoty jsou asociovány s protrombogenním stavem (6, 7). Vysoké hladiny interleukinu 6 jsou asociovány s akcelerovanou aterosklerózou (8) a tumor nekrosis faktor α hraje roli v řadě kardiovaskulárních onemocnění včetně srdečního selhání (9).

U pacientů s metabolickým syndromem je naopak pozorována nižší hladina exprese protizánětlivě působícího adiponektinu, jehož hladiny negativně korelují s objemem pasu, množstvím viscerálního tuku a hladinou inzulinu (10). Adiponektin inhibuje proaterogenní molekulární cesty zahrnující adhezi monocytů k endoteliálním buňkám, vychytávání oxidovaných LDL částic prostřednictvím scavengerových receptorů a inhibici proliferace hladkosvalových buněk (11), zároveň inhibuje glukoneogenezi v játrech (12). Některé studie uvádějí asociace nízkých hladin adiponektinu s infarktem myokardu a progresí kalcifikací koronárních arterií (13, 14).

Epidemiologie metabolického syndromu u pacientů po prodělané protinádorové terapii

Metabolický syndrom je na jedné straně spjat s vyšší pravděpodobností výskytu určitých druhů onkologických onemocnění, jako je kolorektální karcinom či karcinom prsu. Na druhou stranu po protinádorové terapii existuje vyšší pravděpodobnost rozvoje metabolického syndromu, což se s ohledem na délku přežívání pacientů po prodělané protinádorové terapii stává významným tématem (15, 16). Přežívání onkologických pacientů se liší v závislosti na druhu onemocnění, stadia v době diagnózy či pohlaví pacienta. Z analýzy dat českých registrů z let 2005–2008 vyplývá, že pravděpodobnost pětiletého přežití se u řady diagnóz zvyšuje a obecně dosahuje přes 50 % (až na výjimky, jako je karcinom pankreatu, plic apod.). Mezi onkologické diagnózy s nejvyšší pravděpodobností pětiletého přežití patří Hodgkinova choroba (87 %), karcinom prostaty (82 %), karcinom prsu (80 %) a testikulární karcinom (94 %). U dětí pak v průměru pětileté přežití, bereme-li v úvahu jakoukoliv z onkologických diagnóz, přesahuje 80 % (17–19).

Epidemiologická data stran výskytu metabolického syndromu po protinádorové terapii u dětských onkologických pacientů se různí v závislosti na typu onkologického onemocnění a druhu zvolené protinádorové terapie. Nicméně pro ilustraci zjištěná prevalence metabolického syndromu u pacientů po prodělané transplantaci hematopoetických buněk byla 32 %, což je signifikantně více než u běžné pediatrické populace (v závislosti na typu definice a vybrané věkové kategorie se prevalence metabolického syndromu pohybuje mezi 2–5 %) (20).

Velká analýza k epidemiologii metabolického syndromu po prodělané protinádorové terapii v dospělosti byla provedena v Asii v roce 2016, kde celková prevalence rozvoje metabolického syndromu u pacientů po absolvované protinádorové terapii byla 1,56x vyšší vůči kontrolám. Tato prevalence byla vyšší zejména u pacientů po prodělané terapii

kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu, plic, prostaty, močového měchýře a štítné žlázy (21). U pacientek, které byly léčeny pro karcinom prsu je sledován nárůst hmotnosti a také je v této skupině vyšší procento pacientek s diagnostikovaným metabolickým syndromem (50% vs. 36% v kontrolní skupině), která protinádorovou terapii neabsolvovala (22, 23).

Specifika patofyziologie metabolického syndromu u pacientů po prodělané protinádorové terapii v dětství

Jedny z prvních studií, které si všimly souvislosti rozvoje metabolického syndromu po protinádorové terapii, se týkaly zejména pacientů v dětském věku, poté se objevily i studie popisující podobné dopady protinádorové terapie u dospělých. Například pacienti po prodělané leukemii v dětském věku se častěji potýkali s obezitou a v roce 1996 Talvensaar a kol. popsali u těchto pacientů vyšší pravděpodobnost manifestace metabolického syndromu (24, 25).

U dětí se dominantně na rozvoji metabolického syndromu podílí narušení endokrinních systémů působením chemoterapie či radioterapie a tím zasažení drah metabolických a růstových. Dětské pacienty po absolvování ozáření hlavy pro ALL či tumor mozku mají vyšší riziko rozvoje obezity, např. po ozáření více než 20 Gy byl poměr šancí ve srovnání se sourozenci 2,5x vyšší (26, 27).

Radioterapie, a to zejména na oblast hlavy, je v korelaci se vzestupem BMI a předpokládá se, že tento efekt je způsoben poklesem hladin růstového hormonu, a to pravděpodobně přímým poškozením osy hypotalamus–hypofýza aplikovanou dávkou záření. Nedostatek růstového hormonu byl prokázán i v souvislosti s intrathékálně podaným metotrexátem, případně i po samostatně podané chemoterapii (28, 29). Jednou z funkcí růstového hormonu je stimulace proteosyntézy, vychytávání glukózy periferními tkáněmi a mimo jiné přispívá k lipolýze. Jeho nedostatek pak může přispívat k rozvoji atypické distribuce tuku, sarkopenii a tyto diskrepance pak mohou mít dopad na narušení metabolismu glukózy a ve finále vést k rozvoji metabolického syndromu (30–33). Prozatím existují jen velmi malé studie, kde u dětských pacientů po ukončené onkologické terapii podávali substituci růstovým hormonem. Jedná se například o malou studii s osmnácti pacienty po prodělané akutní lymfoblastické leukemii s prokázaným nedostatkem růstového hormonu, kdy po dvou letech substituce poukázali zlepšení ejekční frakce levé komory a sníženou incidenci metabolického syndromu (34).

Dále i přímý vliv radioterapie na oblast pankreatu se spolupodílí na rozvoji metabolického syndromu u dětských pacientů. Pacienti, kteří v dětství absolvovali celotělové ozáření, mají 12,6x vyšší riziko rozvoje diabetu mellitu oproti sourozencům a v případě radiace na oblast abdominální je to 3,4x vyšší riziko (35). I v dalších studiích byla prokázána na dávce závislá souvislost mezi radiací na oblast pankreatu a rizikem rozvoje diabetu – pravděpodobně tedy přímým působením radiačního záření. Obdobně souvislost prokázali i v případě abdominálního ozařování pro Hodgkinův lymfom (36). V malé analýze pacientů po prodělané RT na abdominální oblast v dětství neměl ani jeden z pacientů více než jeden typ protilátek proti beta buňkám pankreatu, zřejmě tedy etiologie rozvíjejícího se diabetu mellitu po RT nebude na autoimunitním podkladu (37).