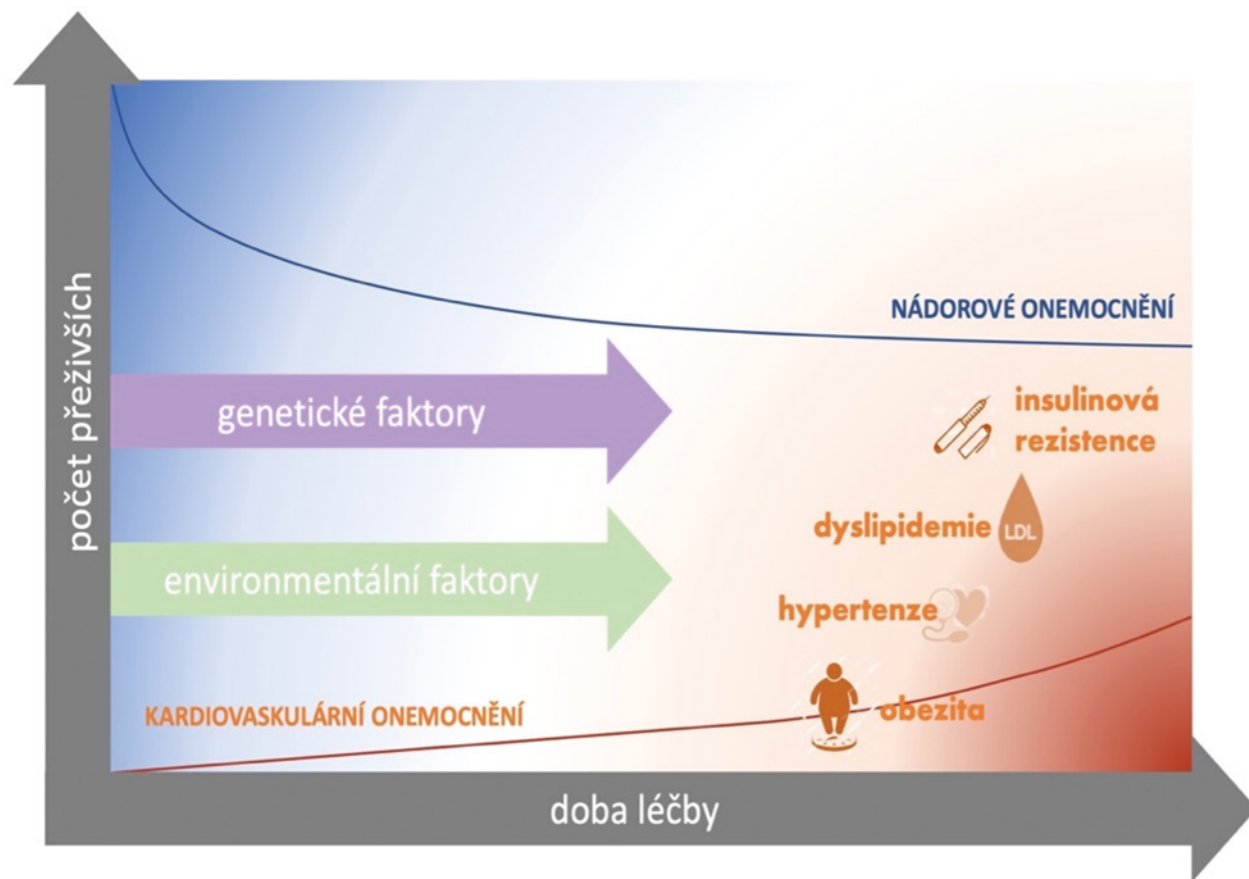


**Obr. 1.** Ilustrace nutnosti dlouhodobé dispenzarizace pacientů po prodělané protinádorové terapii pro rostoucí riziko rozvoje složek metabolického syndromu, inspirováno podle (48)



A ačkoliv řada pacientů, zejména s hematologickými malignitami, je léčena kortikosteroidy, původní teze stran jejich možného vlivu na nárůst tělesné hmotnosti však recentní studií ze Swiss Childhood Cancer nebyla prokázána (38).

### Společné patofyziologické mechanismy rozvoje metabolického syndromu u pacientů po prodělané protinádorové terapii v dětství a v dospělosti

Přesný způsob, kterým chemoterapie přispívá k rozvoji metabolického syndromu, stále není zcela objasněn. Použití alkylačních činidel (např. antracyklinů), chemoterapeutik narušují DNA replikaci (např. platinové deriváty), vede k narušení transkripcí a syntézy proteinů, což vede v konečném důsledku k narušení buněčného růstu a regenerace. Chemoterapeutiky indukovaná anémie, apoptóza, hypoxie a zvýšení produkce volných radikálů vede k tvorbě prozánětlivého působení a aktivaci monocyto-makrofágového systému – obdobně jako v patofyziologii metabolického syndromu i u pacientů bez absolvované protinádorové terapie, jak je popsáno výše. Některá chemoterapeutika mohou indukovat inzulinorezistenci přímým působením (39, 40).

Moderní protinádorová terapie včetně checkpoint inhibitorů může taktéž vést k nežádoucím metabolickým dopadům, například skrze indukci autoimunitního DM I typu v kontextu generalizované imunitní odpovědi (41). Dále jsou popsány vlivy narušení cesty programované

buněčné smrti a jsou asociovány s prozánětlivým působením a rozvojem aterosklerózy (42).

Mezi další možné mechanismy řadíme vznik deficitu hormonů štítné žlázy a hormonů pohlavních, přičemž narušení každého z těchto endokrinních systémů je asociováno s rozvojem metabolického syndromu včetně často podávané hormonální terapie u pacientek s karcinomem prsu a pacientů s karcinomem prostaty. Hormony štítné žlázy významně ovlivňují energetický metabolismus a narušení rovnováhy tohoto systému může vést k vychýlení energetické bilance. Thyreopatie jsou často diagnostikované u pacientů po absolvované radioterapii na oblast hlavy a krku, zejména u pacientů s diagnózou Hodgkinova lymfomu. Pravděpodobnost rozvoje hypothyroidismu vzrůstá s věkem, podanou dávkou radiace a ženským pohlavím. Popisované riziko rozvoje hypothyroidismu 20 let od terapie po podané dávce 45Gy a více bylo okolo 50% (43, 44).

V rozvoji metabolického syndromu po prodělané protinádorové terapii mají vliv i snížené hladiny pohlavních hormonů. Ve studii od C. Bogeforse z roku 2017 sledovali autoři 92 pacientů po prodělané protinádorové terapii a analyzovali lipidogram, hladiny testosteronu, luteinizačního hormonu, glukózy a inzulinu. U pacientů s hypogonadismem po terapii ve srovnání s pacienty eugonadálními hodnotami prokázali vyšší hladiny inzulinu a zvýšené riziko rozvoje metabolického syndromu (45). Suprese androgenů u pacientů s karcinomem prostaty je asociovaná s dyslipidemií a zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob a inzulinorezistencí. Antiestrogenová terapie u pacientek s kar-

cinomem prsu taktéž ovlivňuje lipidogram, funkci jater a může zvyšovat kardiovaskulární riziko (46).

Dalším společným mechanismem může být nižší fyzická aktivita z důvodu sníženého performance statutu např. z důvodu handicapu po operaci pro Ewingův sarkom, osteosarkom apod.

Integrované se zde budou spolupodílet i další efekty onkologické terapie včetně endoteliálního poškození řadou chemoterapeutik. Například bleomycin a jeho endoteliální poškození působící rozvoj plicní fibrózy, vaskulární poškození cisplatinou, poškození autonomního nervového systému působením neurotoickým, akcelerací aterosklerózy a kardiotoxicitou (39, 47).

### Doporučení k prevenci rozvoje metabolického syndromu u pacientů po prodělané protinádorové terapii

U pacientů po prodělané protinádorové terapii, jak bylo shrnuto výše, dochází k rozvoji řady metabolických změn, přičemž jejich množství narůstá v čase a tyto pacienti tak vyžadují dlouholeté sledování, jak ilustruje Obr. 1.

Mezi nejrizikovější pacienty stran rozvoje metabolického syndromu patří: dětští onkologičtí pacienti, pacienti po terapii testikulárního karcinomu, karcinomu prsu, prostaty a pacienti s hematologickými malignitami. Přičemž ve velmi vysokém riziku jsou zejména pacienti po absolvované radioterapii na oblast hlavy, pankreatu či celotělovém ozáření v dětství a pacienti dlouhodobě užívající antiestrogenovou terapii či antiandrogeny.

### LITERATURA

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37(12): 1595–607.
2. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16(1): 7–12.
3. Tellechea ML, Aranguren F, Martínez-Larrad MT et al. Ability of lipid accumulation product to identify metabolic syndrome in healthy men from Buenos Aires. *Diabetes Care*. 2009; 32(7): e85.
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16): 1640–5.
5. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112(17): 2735–52.
6. Lau DC, Dhillion B, Yan H et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288(5): H2031–41.
7. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005; 46(11): 2347–55.
8. Bernberg E, Ulleryd MA, Johansson ME et al. Social disruption stress increases IL-6 levels and accelerates atherosclerosis in ApoE-/- mice. *Atherosclerosis*. 2012; 221(2): 359–65.
9. Azzawi M, Hasleton P. Tumour necrosis factor alpha and the cardiovascular system: its role in cardiac allograft rejection and heart disease. *Cardiovasc Res*. 1999; 43(4): 850–9.
10. Ryo M, Nakamura T, Kihara S et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 2004; 68(11): 975–81.
11. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(1): 29–33.
12. Combs TP, Berg AH, Obici S et al. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest*. 2001; 108(12): 1875–81.
13. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation*. 2005; 111(6): 747–53.
14. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004; 291(14): 1730–7.

Podrobná guidelines k dlouhodobému sledování stran prevence vzniku metabolického syndromu chybí. Dispenzarizace těchto pacientů a jejich pravidelné kontroly výživového statutu by měly dominantně být prací jejich sledujících praktických lékařů či internistů. Za vhodné považujeme u těchto pacientů každoročně kontrolovat lačnou glykemii, glykovaný hemoglobin, lipidogram, krevní tlak a včas zahájit terapii. Existují malé studie s preventivně podávaným metforminem u pacientů po androgenní deprivaci a porušenou glukózovou tolerancí, kteří ještě nesplňují kritéria diabetu, ač někteří autoři o jeho efektu spekulují (35, 49).

Obecně přijímaným faktem je prevence pomocí bezpečných a konzervativních metod, jako je změna životního stylu, aerobní aktivita třikrát týdně, vyrovnaná energetická bilance, které mohou zmírnit rozvoj metabolického syndromu a přispět tak k optimální komplexní péči této specifické skupiny pacientů (39, 50, 51).

### Závěr

Pacienti po absolvované protinádorové terapii, zejména pacienti po prodělaném hematologickém onemocnění, pacienti s karcinomem testikulárním, karcinomem prsu a prostaty představují kohortu pacientů ve vyšším riziku rozvoje metabolického syndromu. Metabolický syndrom i u této skupiny pacientů však představuje stav, kterému lze předcházet, a ke kterému je nutno prostřednictvím mezioborové spolupráce onkologů, pediatrií, praktických lékařů a internistů nastavit efektivní program k redukci rozvoje kardiovaskulárních příhod díky včasnému záchytu a terapii v době klinicky němých period.

15. Stocks T, Lukanova A, Johansson M et al. Components of the metabolic syndrome and colorectal cancer risk: a prospective study. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(2): 304–14.
16. Kabat GC, Kim M, Chlebowski RT et al. A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(7): 2046–53.
17. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007; 8(9): 784–96.
18. Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015; 24(4): 653–63.
19. Pavlík T, Májek O, Büchler T et al. Trends in stage-specific population-based survival of cancer patients in the Czech Republic in the period 2000–2008. *Cancer Epidemiol*. 2014; 38(1): 28–34.
20. Paris C, Yates L, Lama P et al. Evaluation of metabolic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(2): 306–10.
21. Kim M, Kim IH, Lim MK et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in adult cancer survivors: Asian first report in community setting. *Cancer Epidemiol*. 2019; 58: 130–6.
22. Buttross DeA, Nahas EA, Vespoli HeL et al. Risk of metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause*. 2013; 20(4): 448–54.
23. Kim SH, Cho YU, Kim SJ. Weight Gain and its Correlates among Breast Cancer Survivors. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*. 2013; 7(4): 161–7.
24. Zee P, Chen CH. Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1986; 8(4): 294–9.
25. Talvensaar KK, Lanning M, Tapanainen P et al. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(8): 3051–5.
26. Gurney JG, Ness KK, Stovall M et al. Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer: childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(10): 4731–9.
27. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2003; 21(7): 1359–65.