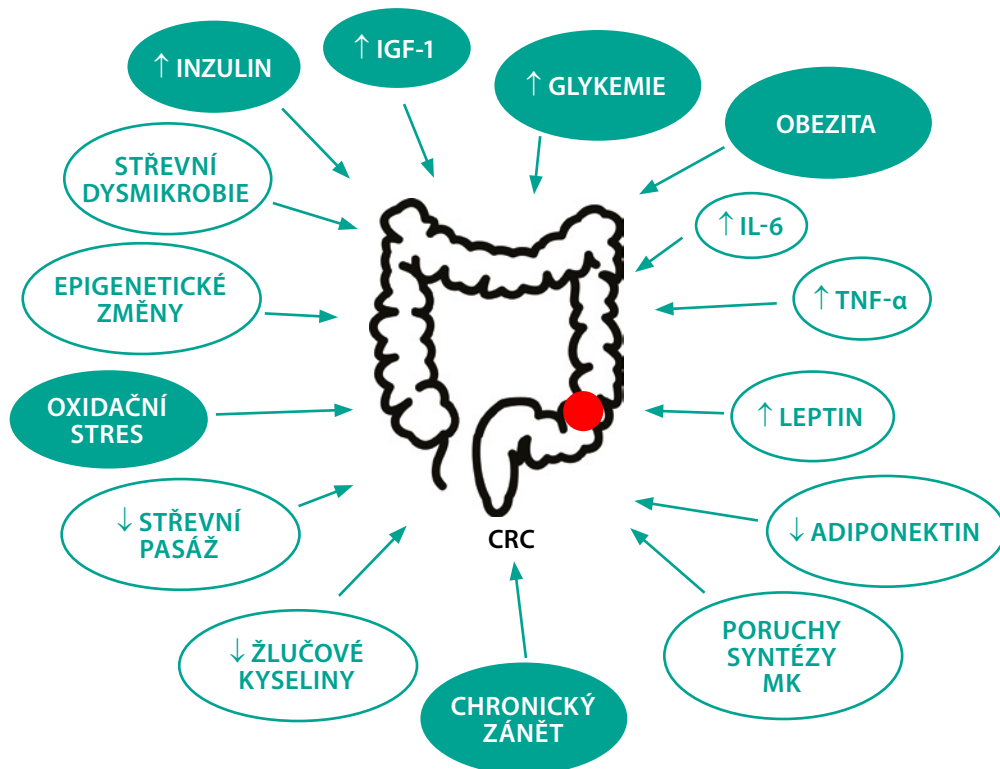


Obr. 1. Faktory podílející se na vzniku CRC u DM. Zeleně jsou zvýrazněné nejdůležitější rizikové faktory. Upraveno podle (45)

může mít teda význam nejen pro prevenci a léčbu DM, ale také pro prevenci CRC (34).

Důležité je také zmínit hladinu glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). Metaanalýza, zahrnující 820 317 účastníků, uvádí, že hladina HbA_{1c} je asociovaná se zvýšeným rizikem CRC (RR = 1,22; 95% CI: 1,02–1,47) (37).

Přehledový článek, zahrnující 8 prací, konstatuje, že zvýšená hladina HbA_{1c} je asociovaná s vyšším rizikem CRC. Nevylučuje však ani reverzní asociaci a uvádí, že zvýšená hladina HbA_{1c} u pacientů s CRC může být také způsobena sideropenickou anémií, která je u CRC častá, a také samotnou malignitou (38). Studie případů a kontrol, zahrnující 203 diabetiků, porovnávala hladiny HbA_{1c} u diabetiků s jakoukoliv malignitou a u diabetiků, kteří žádnou malignitu neměli. Bylo pozorováno významně zvýšené riziko malignity u diabetiků s hladinou $HbA_{1c} \geq 8,5\%$ (OR = 1,802; 95% CI: 1,030–3,153) (39).

Obezita

Obezita, která je často přítomna u pacientů s DM2 a její výskyt stoupá i u pacientů s DM1, může také přispívat ke zvýšení rizika CRC, máme-li na zřeteli fakt, že obezita je samostatným rizikovým faktorem pro vznik mnohých nádorů, včetně CRC (8, 11, 40). Obezita souvisí s dalšími patofyziologickými mechanismy zvýšení rizika CRC. Tuková tkáň produkuje prozánětlivé cytokiny (např. IL-6, TNF- α , CCL2, PAI-1) a adipokiny. Dochází také ke zvýšení hladin inzulínu, IGF a leptinu a ke snížení hladiny adiponektinu. Obezita indukuje střevní dysmikrobiu – dochází k posílení patogenních kmenů a zvýšení hladiny jejich metabolitů (lipopolysacharid), přičemž populace protektivních bakterií (*Akkermansia*) a jejich metabolitů (mastné kyseliny s krátkým řetězcem) klesá. Při obezitě se zvyšuje také hladina některých žlučových kyselin,

což je rizikovým faktorem pro vznik CRC. V nádorovém mikroprostředí jsou adipocyty zdrojem energie pro růst CRC (41).

Cytokiny tukové tkáně

Viscerální obezita i hyperinzulinemie mohou zvyšovat produkci prozánětlivých cytokinů. Ty napomáhají proliferaci, růstu a přežívání nádorových buněk a usnadňují tvorbu metastáz. S nádorovou proliferací jsou asociovány zejména dva prozánětlivé cytokiny tukové tkáně, indukující inzulinovou rezistenci: interleukin-6 (IL-6) a tumor necrosis factor alpha TNF α (35).

Druhou skupinou cytokinů, produkovaných tukovou tkání, jsou inzulin-senzitizující cytokiny, zejména leptin a adiponektin. Leptin je kromě jiného asociován se zvýšenou buněčnou proliferací, inhibicí apoptózy a angiogenezí. Adiponektin naopak inhibuje buněčný růst a indukuje apoptózu. Někteří autoři uvádějí zvýšené riziko CRC asociované s vysokou sérovou hladinou leptinu, resp. nízkou hladinou adiponektinu (42, 43). Recentní metaanalýza však asociace sérové hladiny leptinu a adiponektinu s rizikem CRC neprokázala (44).

Další možné vlivy

Porucha regulace syntézy mastných kyselin, oxidační stres, chronický zánět, epigenetické změny a střevní dysmikrobiu se také mohou podílet na vzniku CRC u diabetiků (34, 40). Vliv může mít také pomalejší střevní pasáž, která prodlužuje kontakt obsahu trávicí trubice se střevní sliznicí, a vysoká koncentrace žlučových kyselin ve stolici, která byla u diabetiků zaznamenána (40).