

Terapie DM a CRC – dostupná data

Metformin

Patofyziologické principy vzniku CRC u diabetiků se také odrážejí v údajích o terapii a mortalitě. Inzulinový senzitivizátor metformin podle dosavadních studií snižuje riziko recidivy a úmrtí na CRC a má pravděpodobně i protektivní efekt (29, 46). Metaanalýza, zahrnující 1 733 229 účastníků, obsahovala 58 prací (randomizované kontrolní studie, kohortové studie a studie případů a kontrol), které porovnávaly uživatele metforminu s těmi, kteří jej neužívali, uživatele metforminu s lidmi bez DM a uživatele metforminu s diabetiky, kteří měli DM kompenzován jenom dietou. U pacientů, kteří užívali metformin, bylo významně sníženo riziko CRA (RR = 0,77; CI: 0,67–0,88), pokročilého CRA (RR = 0,61; CI: 0,42–0,88) a CRC (RR = 0,76; CI: 0,69–0,84) než u pacientů, kteří metformin neužívali. Pacienti s CRC užívající metformin měli vyšší přežívání (HR = 0,66; CI: 0,59–0,74), než ti, kteří metformin neužívali. Vyšší přežívání platí i pro metastatický CRC (HR = 0,77; CI: 0,68–0,87) (47).

Účinky metforminu na nádorové buňky jsou mnohaúrovňové. Metformin způsobuje těmto buňkám oxidační stres, čímž indukuje jejich apoptózu, ovlivňuje jejich proliferaci a má na ně také přímé destrukční účinky (47).

Podle retrospektivní studie českých autorů však metformin nemá efekt na incidenci duplicitní malignity u pacientů s DM a CRC (30).

Inzulin

Metaanalýza, zahrnující 12 studií (kohortové studie a studie případů a kontrol) a 491 384 účastníků, uvádí zvýšené riziko pro vznik CRC u pacientů s DM2 užívajících inzulin (RR = 1,69; 95% CI: 1,25–2,27). Při analýze podle typu studií bylo riziko zvýšeno u studií případů a kontrol (RR = 2,15; 95% CI: 1,41–3,26), u kohortových studií nebylo vypočtené riziko statisticky významné (RR = 1,25; 95% CI: 0,95–1,65) (48).

V již zmíněné metaanalýze, která zahrnovala převážně diabetiky 2. typu, ale i 1. typu (5 267 980 účastníků, 82 studií), měli pacienti s inzulinovou terapií a CRC zaznamenáno vyšší riziko úmrtí na CRC oproti běžné populaci (HR = 1,89; 95% CI: 1,29–2,78) (29).

Zvýšení rizika vzniku CRC při terapii inzulinem uvádí i jiné práce (49), existují i práce, poukazující na zvýšení rizika pro vznik malignity obecně (50).

Thiazolidindiony

Thiazolidindiony jsou inzulinové senzitivizátory, které se váží na jaderné receptory PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptors gamma), čím ovlivňují expresi některých genů. Předpokládá se, že by mohly indukovat diferenciaci a apoptózu buněk CRC a senzitivizovat nádorové buňky na chemoterapii. Metaanalýza 10 observačních studií, zahrnující 2 470 768 pacientů s DM (bez specifikovaného podtypu), ze kterých mělo 18 972 pacientů CRC, uvádí snížení rizika vzniku CRC u pacientů s DM užívajících thiazolidindiony o 9 % (RR = 0,91; 95% CI: 0,84–0,99). Tento efekt byl vypočten také pro podskupinu kohortových studií (RR = 0,89; 95% CI: 0,80–0,99), ne však pro skupinu studií případů a kontrol zahrnutých v této metaanalýze. Snížení rizika CRC bylo statisticky významné u ne-pioglitazonových thiazolidindionů

(např. rosiglitazon) (RR = 0,88; 95% CI: 0,82–0,95), ne však u pioglitazonů (RR = 0,95; 95% CI: 0,89–1,01) (51).

Výsledky by mohly být odůvodněny mechanismem účinku jednotlivých thiazolidindionů. Rosiglitazon účinkuje na receptor PPAR- γ a působí tedy antiproliferačně, indukuje apoptózu a stimuluje diferenciaci nádorových buněk. Naopak, pioglitazon má duální PPAR- α - γ aktivitu, která byla na zvířecích modelech spojena s karcinogenním efektem, zejména se vznikem karcinomu močového měchýře (zvýšení rizika vzniku karcinomu močového měchýře u lidí však nebylo prokázáno) (51). V ČR je v současnosti dostupný jenom pioglitazon.

Deriváty sulfonylurey

Metaanalýza, zahrnující 840 787 účastníků z 15 studií (randomizované kontrolované studie, kohortové studie, studie případů a kontrol), uvádí trend směrem ke zvýšenému riziku CRC, vypočtené OR však nebylo statisticky významné (OR = 1,11; 95% CI: 0,97–1,26) (52). Jiná výše zmíněná metaanalýza uvádí zvýšené riziko vzniku malignity obecně (50).

Inhibitory alfa glukosidáz

Podle kohortové studie Taiwanských vědců snižovala akarbóza riziko vzniku CRC u pacientů s DM v závislosti na dávce (53). Jiná metaanalýza observačních studií poukázala na snížené riziko vzniku gastrointestinálních malignit při užívání inhibitorů alfa-glukosidáz, specifické snížení rizika vzniku CRC však nebylo statisticky významné (54).

Inhibitory SGLT2 (Glifloziny)

Dostupné metaanalýzy neprokázaly zvýšené riziko malignity u pacientů užívajících glifloziny (55, 56). Jedna metaanalýza však poukázala na možné zvýšení rizika vzniku malignity trávicího traktu při užívání empagliflozinu (56).

Inkretiny

V metaanalýze 84 studií nebylo prokázáno zvýšené riziko vzniku malignit trávicího systému u pacientů užívajících inkretiny (57). Jiná metaanalýza však poukázala na signifikantně nižší riziko vzniku CRC při užívání gliptinů (inhibitorů DPP-4) (58).

Implikace pro praxi

Léčba DM ovlivňující riziko CRC

Režimová opatření zlepšující prognózu CRC a podílející se zároveň na snížení glykemie a zlepšení prognózy DM zahrnují snížení hmotnosti,

Tab. 2. Vztah terapie DM a CRC – přehled dostupných dat

Terapie DM	Dostupné údaje
Metformin	↓ riziko CRA, pokročilého CRA a CRC ↑ přežívání CRC, i metastatického CRC (47)
Inzulin	↑ riziko CRC (studie případů a kontrol) (48) ↑ riziko úmrtí na CRC (29)
Thiazolidindiony (ne-pioglitazonové)	↓ riziko CRC (51)
Akarbóza	↓ riziko CRC (závislost na dávce) (53)
Gliptiny	↓ riziko CRC (58)