

Patera J.¹, Dvořák K.², Patera J. jr.¹1) *Privátní mamnologická ordinace, Brno*2) *FN, Brno*

Už několik let jsou zkoumány vztahy obezity, diabetu 2. typu, dyslipoproteinemie, hypertenze a dalších onemocnění ke kancerogenezi. Nejprve byly studovány souvislosti jednotlivých nenádorových onemocnění a nádorů. Často byly prezentovány jako komorbidita komplikující léčbu a ovlivňující prognózu nemocných (6,11). Později se začalo uvažovat o etiologické souvislosti a v poslední době se ukazuje jako nejpodstatnější to, že uvedené choroby jsou součástí metabolického syndromu (12,13). Několik pracovních skupin začalo analyzovat vzájemné vztahy součástí metabolického syndromu a možné souvislosti s kancerogenezi (4,5,7,9,10,14). Mimo jiné – od roku 2002 jsme přednesli na celostátních akcích v ČR a SR 12 přednášek zabývajících se touto problematikou. Příčinné souvislosti mezi metabolickým syndromem a vznikem nádorů byly nalézány u stále většího počtu nádorových onemocnění. Nejprve byly tyto vztahy potvrzeny u nádorů mammy, kolorekta a prostaty. Dále byly popsány u nádorů ORL oblasti, jícnu, žaludku, jater, pankreatu, ledvin, moč. měchýře, endometria a ovarií (1,2,3,7,8,15). Z uvedeného výčtu je zřejmé, že **jde o obecný princip, který závažným způsobem mění náhled na podstatu vzniku nádorů.**

Do současnosti byly nejznámější příčinou vzniku nádorů především vrozené mutace dosud známých onkogenů a supresorových genů, které vysvětlovaly vznik tzv. hereditárních typů a částečně i tzv. familiárních typů nádorů. Obecně se však jednalo maximálně o 10-15% případů u jednotlivých nádorových onemocnění. Ostatních 85-90% případů bylo označováno jako tzv. nádory sporadické. Ty byly dávány do souvislosti např. s reprodukčními rizikovými faktory, vlivy zevního prostředí aj. Jejich podstatou měly být především somatické mutace. Bylo však už delší dobu zřejmé, že tento pohled je v současnosti neudržitelný a zastaralý.

Genetická podstata metabolického syndromu je předpokládána u 45-50% obyvatel světa, prevalence klinického projevu metabolického syndromu je udávána Světovou zdravotnickou organizací v hodnotách okolo 25%. Téměř ve všech dosud publikovaných studiích, zaměřených na tuto problematiku, je nalézán **vyšší výskyt součástí metabolického syndromu (hypertenze, diabetes 2. typu, obezita, nízké hodnoty HDL cholesterolu, aj.) v osobní a rodinné anamnéze u osob s nádory oproti osobám bez nádorů.**

Existuje několik vysvětlení podstaty vztahu metabolického syndromu a vzniku nádorů. Jedním z nich je přímé působení pozměněných hladin hormonů, cytokinů a jiných látek na buňky různých tkání. Další cestou jsou poruchy určitých genů, které mohou vést současně k nenádorovým a nádorovým chorobám. Další a zřejmě nejzávažnější možností je působení základního principu metabolického syndromu na tkáň vnímavé na základě genetické výbavy jedince ke kancerogenním vlivům. Co je základním principem metabolického syndromu? Je to multisystémová dysfunkce organismu spojená s narůstajícím omezováním negativních zpětných vazeb na mnoha úrovních regulace různých systémů. Převaha pozitivních zpětných vazeb tak roztáčí spirálu selhávání mnoha systémů důležitých pro homeostázu organismu. Tak se postupně vyvíjejí předpoklady pro genetické a epigenetické poru-

chy, dále změny signálních cest zodpovědných za základní funkce buněk. Důsledkem je zvýšená četnost transformačních dějů v mnoha tkáních a zvýšená možnost vysmeknutí určitého počtu buněk z normálních regulačních vlivů a změny v buňky nádorové. S přihlédnutím na současně probíhající omezování účinnosti lokální i celkové specifické i nespecifické imunitní ochrany (vlivy souvisejícími s rozvojem a důsledky metabolického syndromu) je možnost vzniku a progresu nádorů vysoká.

Z pohledu molekulární biologie je pozoruhodné, jak často jsou nalézány stejné poruchy určitých signálních cest u rozvoje nádorů určitých tkání a současně u vzniku základních složek metabolického syndromu. Z toho je zřejmé, že **nádory nejsou jen pouhým důsledkem patologických změn provázejících metabolický syndrom, ale jsou jeho součástí**. Jinak řečeno určité specifické poruchy buněčných regulací mohou vést následně, nebo i současně ke vzniku nenádorových i nádorových onemocnění. Závisí jen na okolnostech, na stavu a působení vnitřního a zevního prostředí a na komplexu genetických vloh, které nemusí souviset jen s vrozenými mutacemi. Mnohdy „pouhá“ souhra působení polymorfismů různých genů, nebo epigenetické vlivy mohou vést k postupným a nenápadným změnám regulací, což ve svém důsledku může směřovat k rozvoji metabolického syndromu, včetně nádorových onemocnění.

Avšak od šedé teorie k praxi. Co tyto skutečnosti znamenají, jaké je jejich klinické využití?

- 1) Změna pohledu na to – *co je a co není závažný rizikový faktor*. Dosud byly některé rizikové faktory přeceňovány a mnohé naopak byly ignorovány. Jako příklad si uveďme nádory prsu. K těm přeceňovaným patří velká část tzv. reprodukčních faktorů, často a ne vždy opodstatněně, spojovaných s působením estrogenů. Přitom se jedná většinou o rizikové faktory druhého, nebo třetího řádu, tedy takové, které jen modifikují vliv primárních rizikových faktorů (nitroděložní vývoj a podmínky narození, počet porodů, věk prvního porodu, kojení, indukované aborty, psych. vlivy, působení zevního prostředí), nebo jde o rizikové faktory odvozené, tedy nepřímé, dané především genetickou výbavou jedince (intelligence, výška, krevní skupiny, věk menarche, spontánní aborty, věk menopauzy a další). Mezi primární rizikové faktory patří dosud nejuznávanější výskyt určitých nádorů v rodinné anamnéze. Avšak jak je známo, familiární formy tvoří jen malou část celkového počtu případů. K naprosto podceňovaným primárním faktorům patří svou četností mnohem významnější výskyt hypertenze, diabetu 2. typu, obezity a dále závažných metabolických a hormonálních poruch v rodinné anamnéze. To platí ovšem i o výskytu uvedených součástí metabolického syndromu v osobní anamnéze. Proto **je potřeba při odebrání osobní a rodinné anamnézy soustředit dotazy i na choroby spojené s metabolickým syndromem a nespokojit se jen s výčtem nádorů**.
- 2) Existuje *několik různých patogenetických cest vzniku nádorů*, které lze od sebe na základě nových skutečností dosti zřetelně odlišit, a které souvisí s biologickými charakteristikami nádorů, včetně prognózy. **Podstatná anamnestická data lze, vedle už zavedených klinických a patologických údajů, využít v plánování léčby, predikci vedlejších účinků léčby a také v strategii terciální prevence**. Velká skupina osob s nádory a s pozitivní rodinnou anamnézou chorob spojených s metabolickým syndromem (tedy s předpokládanou specifickou genetickou výbavou) má agresivní typy nádorů a špatnou prognózu podobně jako podstatně méně početná skupina osob s hereditárními typy nádorů.
- 3) Pochopení souvislostí kancerogeneze s multisystémovým selháváním, nejčastěji spojeným s metabolickým syndromem, vede k *využití nových možností primární prevence*. Jednou z cest je zabráňovat rozvoji metabolického syndromu. Postupy jsou dlouhodobě známy a používány, na druhé straně je pravdou, že účinnost není vždy dostatečná. Základních příčin je několik. Za prvé – lidé, i když jsou o hrozícím nebezpečí vzniku součástí metabolického syndromu informováni, podceňují možnost onemocnění. Za druhé – léčba jednotlivých onemocnění není dostatečná, což postupně vede k rozšiřování spektra poruch různých systémů, rozvoji metabolického syndromu a jeho negativním dopadům na organismus, včetně vytváření podmínek pro kancerogenezi. Za třetí – úsilí onkologů se soustřeďuje spíše na sekundární prevenci (diagnostiku časných forem nádorů) a na léčbu. Minimum úsilí a prostředků se věnuje možnosti skutečné primární prevence, jejíž mechanismy jsou v současné době už dosti známy, ale laická i odborná veřejnost jí nedůvěřuje, nebo místo ní používá neúčinné metody. Tomuto postoji často napomáhají i „vědecké“ studie, které analyzují preventivní účinnost jednotlivých látek často s negativními výsledky. Podstatou problému je zde ignorování podstaty účinné prevence (ale také léčby už vzniklých nádorů), a tou je komplexnost, neboli současný vliv několika opatření (látek) na různé úrovně regulačních systémů. Je však důležité si uvědomit – pokud se podaří vyřešit tyto základní problémy – pak **většina solidních zhoubných nádorů je preventabilní**. A to do jisté míry platí i u forem hereditárních, či familiárních. Genetický základ je zde sice již dán, ale mnohdy stačí jen k iniciaci nádorových změn. Vliv multisystémového selhávání, spojeného nejčastěji s rozvojem metabolického syndromu, se v tomto případě může projevit ve fázi promoce. Jinak řečeno, pokud se omezí promoční vliv uvedených faktorů na již pozměněné buňky, nemusí dojít ke klinickému projevu nádorové choroby, nebo alespoň k omezení rychlosti rozvoje nádorů.

Literatura

1. Augustin LS, Polesel J, Bosetti C, Kendall CW, La Vecchia C, Parpinel M, Conti E, Montella M, Franceschi S, Jenkins DJ, Dal Maso L (2002) Dietary glycemic index, glycemic load and ovarian cancer risk: a case control study in Italy. *Ann Oncol* 14: 78-84
2. Barnard RJ, Aronson WJ, Tymchuk CN, Ngo TH (2002) Prostate cancer: another aspect of insulin-reistance syndrome? *Obes Rev* 3: 303-308
3. Bershtein LM, Gamaionova VB, Kvachevskaia IuO, Tsyrlina EV, Kovalenko IG (2000) The nature of hyperinsulinemia (insulin resistance) in endometrial carcinoma of plasma levels of insulin and C-peptide. *Vopr onkol* 46: 191-195

4. Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S, McKeown-Eyssen G, Page D, Goodwin PJ (1998) Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Brest Cancer Res Treat* 47: 111-120
5. Furberg AS, Jasienska G, Bjurstam N, Torjesen PA, Emaus A, Lipson SF, Ellison PT, Thune I (2005) Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 33-40
6. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U (2002) Carcinogenicity of antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rep* 4: 195-201
7. Komninou D, Ayonote A, Richie J, Rigas B (2003) Insulin resistance and its contribution to colon carcinogenesis. *Exp Biol Med* (Maywood) 228: 396-405
8. Laukkanen JA, Laaksonen DE, Niskanen L, Pukkala E, Hakkarainen A, Salonen JT (2004) Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13: 1646-1650
9. Lorincz AM, Sukumar S (2006) Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 13: 279-292
10. Nagata C, Shimizu H, Takami R, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K (2000) Relations of insulin resistance and serum concentrations of estradiol and sex hormone-binding globulin to potential breast cancer risk factors. *Jpn J Cancer Res* 91: 948-953
11. Peeters PH, van Noord PA, Hoes AW, Frachebound J, Gimrare CH, Grobbee DE (2000) Hypertension and breast cancer risk in a 19-year follow study (the DOM cohort). Diagnostic investigation into mammarian cancer. *J Hypertens* 18: 249-254
12. Reaven GM (1988) Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607
13. Reaven GM, Litgell L, Landsberg L (1996) Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 334: 374-381
14. Sinagra D, Amato C, Scarpilta A, Briganda M, Amato M, Saura G, Latteri M, Caimini G (2003) Metabolic syndrome and breast cancer risk. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 6: 55-59
15. Wang YY, Lin SY, Lai WA, Liu PH, Sheu WH (2005) Association between adenomas of rectosigmoid colon and metabolic syndrome features in a Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol*, 20: 1410-1415