



# Interní klinika 1.LF UK a ÚVN Ústřední vojenská nemocnice Praha



## Diabetes mellitus a karcinom pankreatu nebo karcinom pankreatu a diabetes mellitus?

M.Zavoral, B.Bunganič

*33. Český a Slovenský gastroenterologický kongres, Praha, 2015*

# Historie asociace DM a KP

## CASES AND OBSERVATIONS

### *CASE I.*

- 49 letý pacient
- DM zjištěn v čase diagnózy ikteru
- léčen rtutí a pampeliškou, doporučena redukce příjmu sladkých potravin, večer sklenka portského vína
- celkové přežití 350 dní

# Diabetes mellitus

- celosvětově 387mil. pacientů → r.2035 / 592 mil. pac.
- nejvyšší výskyt ve věku 40-59let
- 5 mil. pacientů každoročně zemře v důsledku diabetu
- počet pacientů s DM 2.typu narůstá (Afrika, Asie)
- 77% diabetiků s nízkým socioekonomickým statusem
- r.2012 → výdaje na léčbu DM 612 bilionů \$
- 179 milionů diabetiků zatím dle odhadů nedignostikováno

*IDF Diabetes Atlas, 2015*

# Karcinom pankreatu

- roční incidence 265 tis. ; mortalita 220 tis. celosvětově
- pouze 3% všech nově dg. nádorů
- 4.nejčastější příčina úmrtí na malignom → r.2030 ~ 2.místo
- 85% KP má IGT/DM „ALE!“ pouze 1% DM má KP

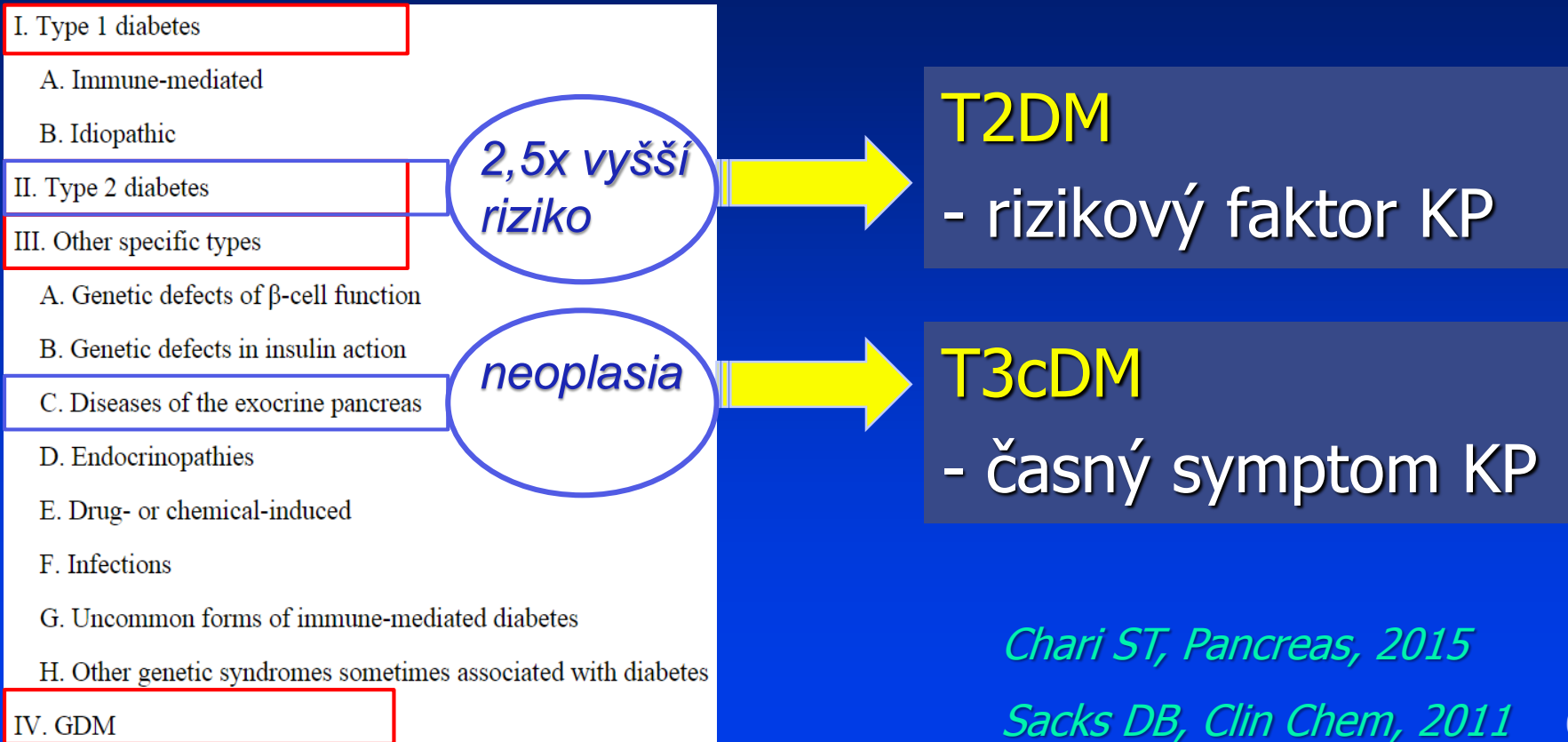
	Annual incidence rate per 100,000: median (range)		
	Women	Men	Total <sup>a</sup>
Age-standardised: World (33 studies)	4.9 (3.2–9.8)	7.6 (5–14.1)	6.29
Age-standardised: Europe (4 studies)	9.2 (7.7–11.2)	11.8 (10–16.5)	10.43
Crude: (5 studies)	11.5 (6.1–14.7)	12.2 (8–15.4)	12.27

# Význam diagnostiky KP - 5leté přežití

- 85-90% pacientů - pozdní diagnóza (stadium IIIB, IV)
- PanIN-3 - in situ karcinom nejvyšší šance na přežití

Klinické stádium	TNM stadium	5-leté přežití %
Časný neinvazivní KP	Tis / Ia	85,7% / 68,7%
Časný invazivní KP	Ib, II	23,8%
Pokročilý invazivní KP	III a IV	2,3%

# Diabetes mellitus a karcinom pankreatu

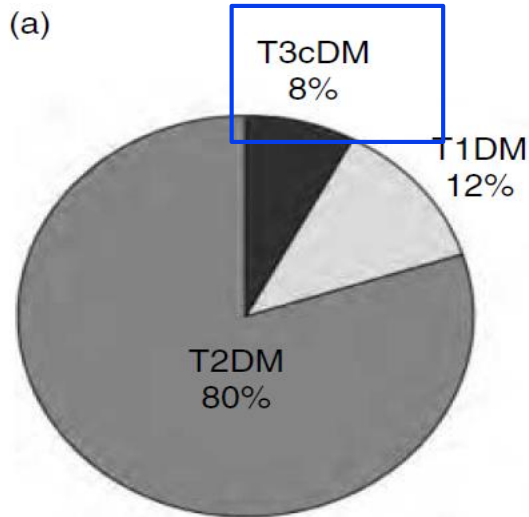


*Chari ST, Pancreas, 2015*

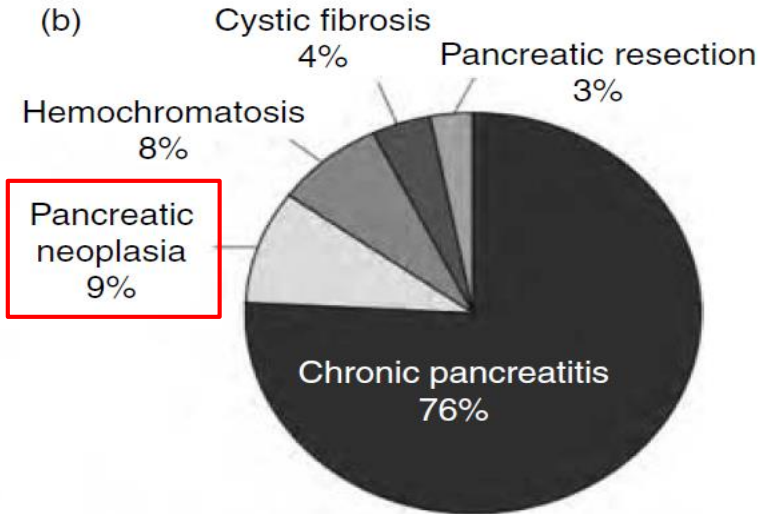
*Sacks DB, Clin Chem, 2011* 6

# a) formy DM

# b) příčiny T3cDM



Distribution of T1DM, T2DM and T3cDM



Distribution of causes of T3cDM

# Jak klinicky odlišit „diabetes u KP“ a DM2?

## DM2

- 40-59let
- trvání >>> 2roky
- stabilní hmotnost
- dobrá kompenzace DM
- ø dyspepsie
- ø bolest

## T3cDM

- 50-70let
- + RA KP  $p=0,044$
- - RA DM  $p=0,001$
- recentní dg DM
- váhový pokles ~ 8kg
- Metformin → Inzulin



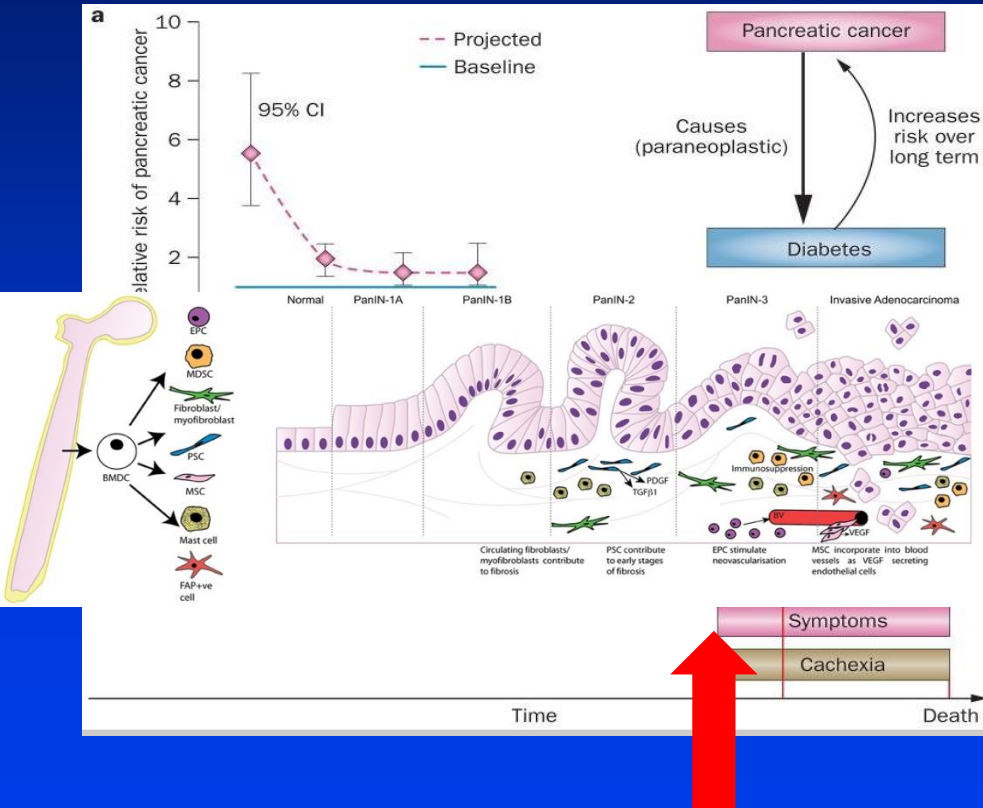
# Další rozdíly

Parameter	Type 1 IDDM	Type 2 NIDDM	Type 3c Pancreatogenic
Ketoacidosis	Common	Rare	Rare
Hyperglycemia	Severe	Usually mild	Mild
Hypoglycemia	Common	Rare	Common
Peripheral insulin sensitivity	Normal or increased	Decreased	Increased
Hepatic insulin sensitivity	Normal	Normal or decreased	Decreased
Insulin levels	Low	High	Low
Glucagon levels	Normal or high	Normal or high	Low

# Moderní metody k rozlišení DM a T3cDM

- Alimentární stimulační test → hladina sérového PP
- Proteomické metody
  - hmotnostní spektrometrie, nukleární MR
  - spektroskopie
    - ÚVN pilotní projekt → dosaženo separace obou skupin s 90% přesností
- Genomické metody (Mi-RNA)

# Diagnostické okno



- nehledáme pacienty s DM2, ale ty s paraneoplastickou **hyperglykemií**
- hledáme asymptomatické PanIN-3 „karcinomy in situ“ ~ neivazivní léze

*Chari ST, Pancreas, 2015*

# Mechanismus promoce KP

periferní inzulinová rezistence



chronická hyperglykemie a hyperinzulinemie  
redukce apoptosy

↑ biologická dostupnost IGF-1



proliferace a invaze buněk karcinomu

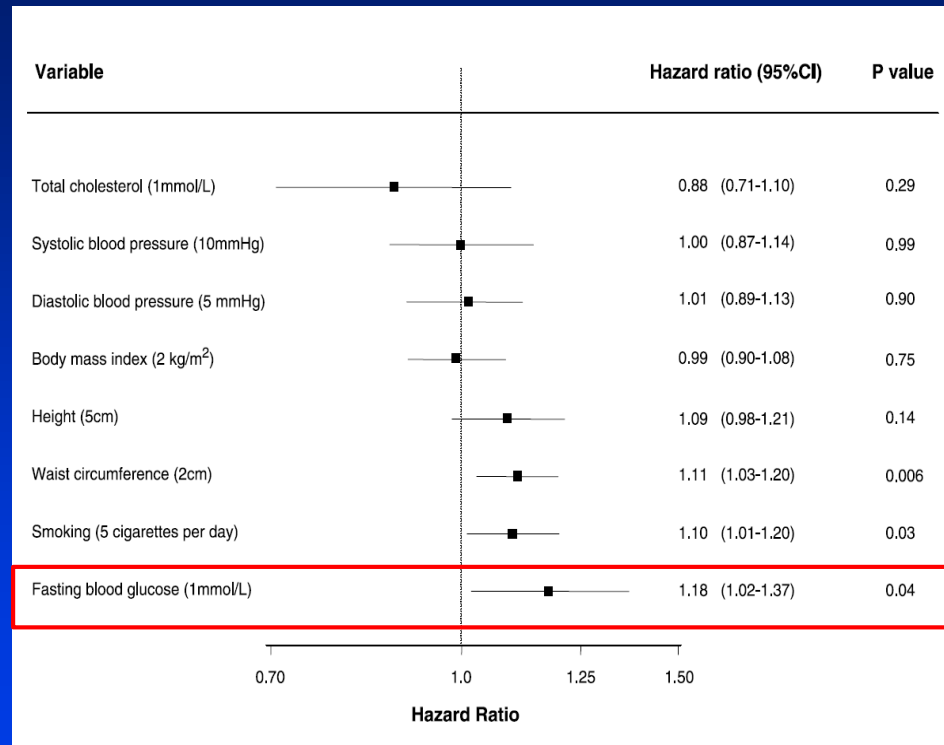
# Prediabetes a riziko KP

## Dg kritéria dle ADA

- hyperglykemie 5.6-6.9 mmol/L
- hemoglobin A<sub>1C</sub> 39-47 mmol/mol
- chronická hyperglykemie a hyperinzulinemie přítomná již u prediabetu (IGT)

# DM1 a DM2 – rizikový faktor KP

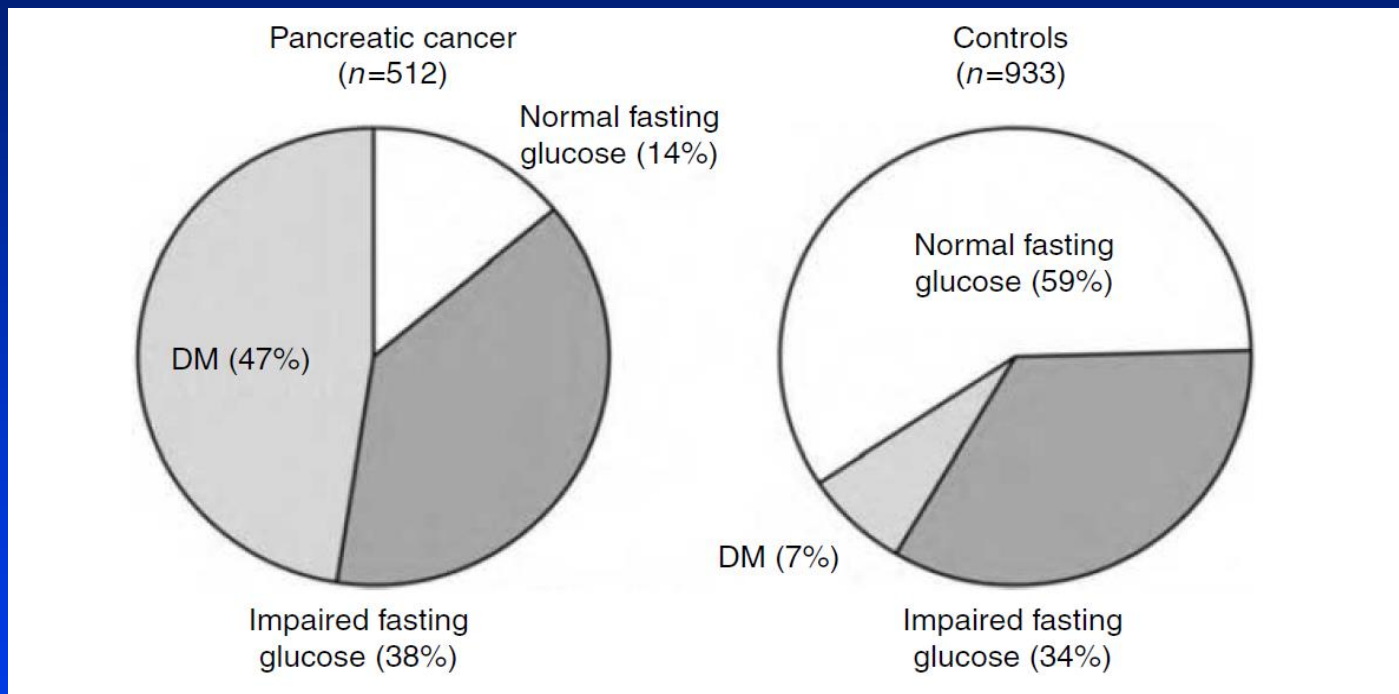
- 30 kohort studií
- více než 500.000 z Asia Pacific Region
- Rizikové faktory KP
- DM ogtt/anamnéza
- DM 75% vyšší riziko KP
- glykémie vyšší o 1mmol/l asociovaná s 11% vyšším rizikem mortality KP



# DM a KP - metaanalýza

- 2,122 pacientů
- >50 let
- recentně zachycený diabetes mellitus
- 1 z 125 pacientů (0.85%) s nově zachyceným DM má karcinom pankreatu
- pacient s nově zjištěným DM má **8x vyšší** riziko proti zdravé populaci

# Glykémie na lačno u KP a kontrol





# Prevalence IGT u karcinomu pankreatu

- orální glukózový toleranční test  
test detekuje 75% IGT u pacientů s KP v čase diagnózy
- odběr glukózy na lačno  
minimálně 50-60% pacientů s KP s prokázanou IGT
- ve studiích doposud nebyl hodnocen glykemický profil pacientů s T3cDM

# ÚVN pilotní studie - analýza glykemických profilů u KP

- celkově 97 pacientů, vyrovnaná distribuce obou pohlaví
- pacienti s prokázaným KP
- hodnoty glykemie z žilní krve (sérum)
- použito POUZE ranní měření glykémie na lačno
- bez zevního vlivu podávané nutrice či probíhajícího zánětu
- rozdělení pacientů s KP podle délky a frekvence sledování

# ÚVN pilotní studie – prevalence IGT u KP - četnost odběrů ?

	IGT			Podíl IGT
> 2 odběry	NE	ANO	Total	
NE	25	21	46	45.7%
ANO	1	50	51	98%
Total	26	71	97	73,2%

- při frekvenci odběrů lačné glykémie **častěji než ve dvou odběrech** je prevalence IGT u karcinomu pankreatu **98%**

# ÚVN pilotní studie – prevalence IGT u KP - délka sledování ?

	IGT			Podíl IGT
Dlouhý rozsah (alespoň 2 týdny)	NE	ANO	Total	
NE	25	38	63	60,3%
ANO	1	33	34	97,1%
Total	26	71	97	73,2%

- při délce sledování lačné glykémie **déle než 2 týdny** je prevalence IGT u karcinomu pankreatu **97,1%**

# Závěr

- karcinom pankreatu je léčitelné onemocnění v případě časně detekce
- využití časných symptomů závisí na jejich správné interpretaci
- hyperglykemie u karcinomu pankreatu je přítomná častěji než 90% pacientů

# Děkuji za pozornost

Poděkování členům pankreatologické skupiny ÚVN a spolupracovníkům ze společných výzkumných projektů

*F. Bělina, J. Csomor, T. Dvořáková, P. Frič, P. Hrabal,  
M. Jareš, K. Kmochová, M. Laclav, O. Májek, L. Petruželka,  
M. Ryska, V. Setnička, L. Šťovíčková, M. Tatarkovič,  
P. Záruba*