

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**

**Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky**



**Fakulta agrobiologie,  
potravinových a přírodních zdrojů**

**Vztah mezi diabetes mellitus 2. typu a vybranými  
zhoubnými nádory**

**Diplomová práce**

**Bc. Gabriela Pešková**

**Výživa a potraviny**

**Ing. Zuzana Hroncová, Ph.D.**

**© 2021 ČZU v Praze**

## **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že svou diplomovou práci "Vztah mezi diabetes mellitus 2. typu a vybranými zhoubnými nádory" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 26.4.2021

---

## **Poděkování**

Ráda bych touto cestou poděkovala Ing. Zuzaně Hroncové, Ph.D. za profesionální přístup, odborné vedení, spolupráci při získávání údajů pro výzkumnou část a velmi vstřícný a pohotový přístup. Nadále bych ráda poděkovala své rodině za motivaci a psychickou podporu, kterou mi v průběhu zpracování diplomové práce věnovala.

# Vztah mezi diabetes mellitus 2. typu a vybranými zhoubnými nádory

## Souhrn

Diplomová práce je zaměřena zejména na objasnění vztahů zhoubných nádorů jater, pankreatu, ledvin, močového měchýře, kolorekta a rekta s diabetes mellitus 2. typu. Snaží se vyhodnotit jejich sílu, zvýšení rizika karcinogeneze ve vybraných orgánech u pacientů trpících diabetes 2. typu a zanalyzovat rozdílnosti v prevalenci zhoubných nádorů mezi muži a ženami. Cílem této práce je zjistit, zda existuje významná asociace mezi diabetem 2. typu a vybranými zhoubnými nádory, nadále je cílem z vědeckých studií vypracovat přehled rizikových faktorů a vztah mezi diabetes 2. typu a zhoubnými nádory. Diplomová práce též pokládá za důležité vyhodnocení antikancerogenní aktivity metforminu jakožto nejpoužívanějšího léku na diabetes.

Diplomová práce se v první teoretické části věnuje problematice diabetes mellitus 2. typu počínaje mechanismy vzniku tohoto onemocnění, přes rizikové faktory způsobující DM2T a jeho diagnostiku až po užívaná léčiva v různých stádiích tohoto onemocnění. Nadále také popisuje obecný princip vzniku maligních nádorů na buněčné úrovni a zhodnocuje vnější rizikové faktory pro vznik jednotlivých druhů zhoubných nádorů. Vzhledem k zaměření této diplomové práce na populaci nad 40 let, zde lze nalézt i porovnání nejnovějších dat incidence a mortality jednotlivých zhoubných nádorů v České republice s celosvětovým průměrem, kde jsou zahrnuta jak data všech věkových skupin, tak i vyselektována data pro populaci nad 40 let. Stěžejní částí rešerše je obecný pravděpodobný mechanismus vlivu DM2T na vznik rakoviny se zaměřením na jednotlivé druhy karcinomů a jejich epidemiologickou souvislost s DM2T. Poslední část rešerše je věnována případným antikancerogenním účinkům metforminu, jakožto nejpoužívanějšího a nejlevnějšího léku podávaného pacientům s DM2T, schopnostem metforminu zvrátit rakovinný proces způsobený DM2T u jednotlivých zhoubných nádorů a míru snížení rizika jejich vzniku.

V praktické části diplomová práce vyhodnocuje míru rizika vzniku zhoubných nádorů ve spojení s DM2T, pomocí retrospektivní studie dat pacientů trpících DM2T nad 40 let získaných od zdravotních pojišťoven od 1.1.2020 až 31.12. 2020. Výsledky poukazují na významný vztah mezi DM2T a vybranými zhoubnými nádory a zhodnocují výši rizika pro vznik jednotlivých karcinomů u skupiny trpící DM2T oproti skupině zdravých jedinců. V problematice rozdílu rizika incidence zhoubných nádorů mezi mužským a ženským pohlavím ve vzorku pojištěnců neexistuje statisticky významný rozdíl.

Tato práce může být přínosná zejména z hlediska určení vztahu mezi zhoubnými nádory a diabetes 2. typu ve vzorku populace České republiky a vyhodnocení relativního rizika u pacientů trpících DM2T. Tento vztah je stěžejní pro budoucí přístup a zdravotní péči u diabetických pacientů. Zvláště při včasné diagnostice diabetu, je možné snížit riziko vzniku rakoviny vyvarováním se rizikových faktorů u jednotlivých zhoubných nádorů a preferovat metformin, jakožto lék používaný pro léčbu diabetes mellitus 2. typu.

**Klíčová slova:** Zhoubný karcinom; játra; pankreas; kolorektum; ledviny; močový měchýř; diabetes mellitus 2. typu; metformin

# **Association between type 2 diabetes mellitus and selected carcinomas**

## **Summary**

This paper mainly focuses on the clarification of relationships between malignant tumors of liver, pancreas, kidneys, bladder, colorectum, and rectum and type 2 diabetes mellitus. It attempts to evaluate their strength, an increase of risk of carcinogenesis in selected organs in patients with type 2 diabetes and analyze differences between the prevalence of malignant tumors between men and women. The aim of this paper is to find out if there is a significant association between type 2 diabetes and selected malignant tumors, and furthermore to create a scientific research-based overview of risk factors and the relationship between type 2 diabetes and malignant tumors. The paper also considers it important to evaluate the anticarcinogenic activity of metformin as the most widely used diabetes drug.

The first theoretical part of this paper deals with type 2 diabetes mellitus, in particular with mechanisms of onset of this illness, the risk factors causing DM2T, its diagnostics and the use of drugs in various stages of this disease. It continues to outline the general principles of formation of malignant tumors on cellular level and evaluates external risk factors influencing the formation of particular kinds of malignant tumors. As this paper focuses on population that is aged 40 and over, it is possible to find here also the comparison of the newest incidence and mortality data for particular types of malignant tumors in the Czech Republic with the world average, which includes both data for all age groups and selected data for population aged 40 years and older. The central part of this research is the general probable mechanism of the DM2T influence on the formation of cancer with focus on particular types of carcinoma and their epidemiological relationship to DM2T.

The last part of this research is dedicated to possible anticarcinogenic effects of metformin as the most widely used and cheapest drug offered to DM2T patients, the abilities of metformin to reverse the cancerous process caused by DM2T in particular types of malignant tumors and the extent of the decrease of the risk of their formation. In the practical part this paper evaluates the risk of formation of malignant tumors in connection to DM2T, using a retrospective study of data about patients with DM2T above 40 years of age obtained from health insurance companies for the period of 1st Jan 2020 to 31st Dec 2020. The results point at a significant relationship between DM2T and selected types of malignant tumors and evaluate the risk of formation of particular carcinoma in a group of DM2T patients as opposed to a group of healthy people. Regarding the issue of the difference in incidence of malignant tumors between men and women in the sample of health insurees, there is no statistically significant difference.

This paper can be useful for determining the relationship between malignant tumors and type 2 diabetes for the sample of the population of the Czech Republic and for determining the relative risk for DM2T patients. This relationship is key for the future approach and healthcare for diabetic patients; especially with early diagnosis of diabetes, it is possible to decrease the

risk of cancer onset by avoiding risk factors for particular malignant tumors with metformin preference as a drug used for type 2 diabetes mellitus treatment.

**Keywords:** malignant carcinoma; liver; pancreas; colorectum; kidney; bladder; type 2. diabetes mellitus; metformin

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b> .....	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>Vědecká hypotéza a cíle práce</b> .....	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>Literární rešerše</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1</b>	<b>Diabetes mellitus</b> .....	<b>10</b>
3.1.1	Diabetes 2. typu .....	10
3.1.1.1	Mechanismus vzniku.....	10
3.1.1.2	Stupně vývoje.....	14
3.1.1.3	Diagnostika .....	16
3.1.1.4	Příčiny vzniku .....	18
3.1.1.5	Léčba diabetes mellitus 2. typu.....	26
3.1.1.6	Incidence diabetes mellitus 2. typu .....	32
<b>3.2</b>	<b>Karcinomy jater, pankreatu, kolorekta a rekta, ledvin a močového měchýře</b> .....	<b>33</b>
3.2.1	Rizikové faktory .....	52
<b>3.3</b>	<b>Vliv diabetes mellitus 2. typu na vznik vybraných zhoubných nádorů</b> .....	<b>60</b>
3.3.1	Riziko vzniku vybraných zhoubných nádorů ve spojitosti s diabetes mellitus 2. typu .....	62
3.3.2	Vliv metforminu na vznik zhoubných nádorů .....	65
<b>4</b>	<b>Metodika</b> .....	<b>70</b>
<b>5</b>	<b>Výsledky</b> .....	<b>72</b>
5.1	Souvislost mezi diabetes mellitus 2. typu a vybranými zhoubnými nádory .	72
5.2	Prevalence a rozdíly mezi pohlavími .....	75
<b>6</b>	<b>Diskuze</b> .....	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>Závěr</b> .....	<b>84</b>
<b>8</b>	<b>Literatura</b> .....	<b>85</b>
<b>9</b>	<b>Seznam použitých zkratk a symbolů</b> .....	<b>116</b>
<b>10</b>	<b>Seznam obrázků, grafů a tabulek</b> .....	<b>118</b>
10.1	Obrázky .....	118
10.2	Grafy .....	118
10.3	Tabulky .....	119
<b>11</b>	<b>Samostatné přílohy</b> .....	<b>1</b>

# 1 Úvod

Současná společnost je stále více zatěžována civilizačními nemocemi, především vzrůstajícím výskytem různých druhů rakovin, navyšujícím se počtem obézních obyvatel a s tím spojeným výskytem diabetes mellitus 2. typu. Důvodem, proč jsem se rozhodla pro toto téma diplomové práce byly pohnutky najít příčinnou souvislost mezi diabetes mellitus 2. typu a zhoubnými nádory kolorekta a rekta, jater, slinivky břišní, ledvin a močového měchýře a určit sílu jejich vztahu z důvodu možné budoucí prevence rakovinného onemocnění u diabetických pacientů.

Důležitým faktorem ve výběru tématu bylo epidemiologické srovnání výskytu diabetes mellitus 2. typu a zhoubných nádorů v České republice s celosvětovým výskytem těchto nemocí. V roce 2017 se nacházelo v České republice více případů diabetes mellitus 2. typu, nežli byl celosvětový průměr prevalence a podobně jako u diabetes mellitus 2. typu je Česká republika postižena větším výskytem zhoubných nádorů kolorekta a rekta, slinivky břišní, ledvin a močového měchýře, jedinou výjimkou je zhoubný nádor jater, u kterého můžeme pozorovat nižší incidenci ve srovnání s celosvětovým průměrem.

Existuje mnoho rizikových faktorů pro vznik diabetes mellitus 2. typu, za nejvíce rizikový faktor lze považovat zejména obezitu, jež je spojována se špatnými dietními návyky, vysokou mírou stresu, nízkou fyzickou aktivitou nebo také výživou v raném věku. Obezita je u populace s diabetes mellitus 2. typu velice častá a až 86 % pacientů s cukrovkou 2. typu trpí buď nadváhou nebo obezitou. U obézní populace se také velice často objevuje systémový zánět, vysoký tlak či cholesterol, jenž jsou mimo jiné i přidružené nemoci diabetes mellitus 2. typu. Spojitost mezi vznikem zhoubných nádorů a cukrovkou 2. typu lze vysvětlit především působením zvýšeného množství glukózy v krevním oběhu, chronickým zánětem vyvolaným obezitou nebo také vysokým množstvím inzulínu kolujícího v krvi, který může být způsoben sníženou citlivostí svalů a jater na inzulín či vnějším podáváním inzulínu jako léku na diabetes mellitus 2. typu. Léky na diabetes 2. typu však mohou naopak mít i antikancerogenní účinky. Tyto účinky lze nalézt u metforminu, který je v České republice nejčastěji používaným lékem na diabetes mellitus 2. typu.

Informace v diplomové práci jsou čerpány zejména z vědeckých studií či metaanalýz, s preferencí používání nejnovějších a nejrelevantnějších studií.



## **2 Vědecká hypotéza a cíle práce**

Hlavní hypotézou je, že riziko vzniku zhoubného nádoru jater, pankreatu, ledvin, močového měchýře, kolorekta a rekta je u diabetiků 2. typu vyšší.

Hypotézou je, že mužské pohlaví je neovlivnitelným rizikovým faktorem pro vznik zhoubného nádoru jater, pankreatu, ledvin, močového měchýře, kolorekta a rekta.

Hlavním cílem je zjistit, zda existuje významná asociace mezi diabetes mellitus 2. typu a zhoubným nádorem jater, pankreatu, ledvin, močového měchýře, kolorekta a rekta.

Cílem je na základě poznatků z vědeckých studií vytvořit přehled společných rizikových faktorů pro diabetes 2. typu a vybrané karcinomy.

Cílem je v literární rešerši věnovat pozornost možnému antikancerogennímu efektu metforminu.

## 3 Literární rešerše

### 3.1 Diabetes mellitus

Diabetes je skupina metabolických onemocnění, jež spojuje hyperglykémie, která je důsledkem poruch vylučování inzulínu beta buňkami v Langerhansových ostrůvcích situovaných ve slinivce břišní a/nebo snížená inzulínová senzitivita, kterou se rozumí schopnost tkání reagovat na inzulín a využívat či ukládat krevní cukr na jaterní a svalový glykogen. Právě již zmiňovaná hyperglykémie, kterou se rozumí zvýšená koncentrace krevní glukózy je považována za největší problém této skupiny onemocnění (Association 2014). Z dlouhodobého hlediska je schopná způsobit poškození očí (mlhavé vidění, zvyšuje pravděpodobnost rozvoje šedého a zeleného zákalu) (Herman 2007), poškození cév, které má za následek poškození ledvinových klubiček a popřípadě selhání ledvin (Beckman et al. 2013), nadále se u jedinců s diabetes častěji mění hladina tuků v krvi což vede ke kornatění tepen a markantně zvyšuje riziko srdečního infarktu (Regensteiner et al. 2015) a v neposlední řadě je schopna poškozovat nervový systém, nejčastěji se jedná o senzitivní a motorická nervová vlákna, v důsledku čehož mají postižení jedinci sníženou bolest a citlivost v různých částech těla, jejich pohyb je omezen. Může se také jednat o vegetativní nervová vlákna ovlivňující pohyby trávicího traktu, pohlavního ústrojí, atd. (Abdul-Ghani et al. 2011). Diabetes lze dělit do 4 skupin, a to na diabetes mellitus 1. typu, 2. typu, gestační diabetes a jiné specifické typy diabetes.

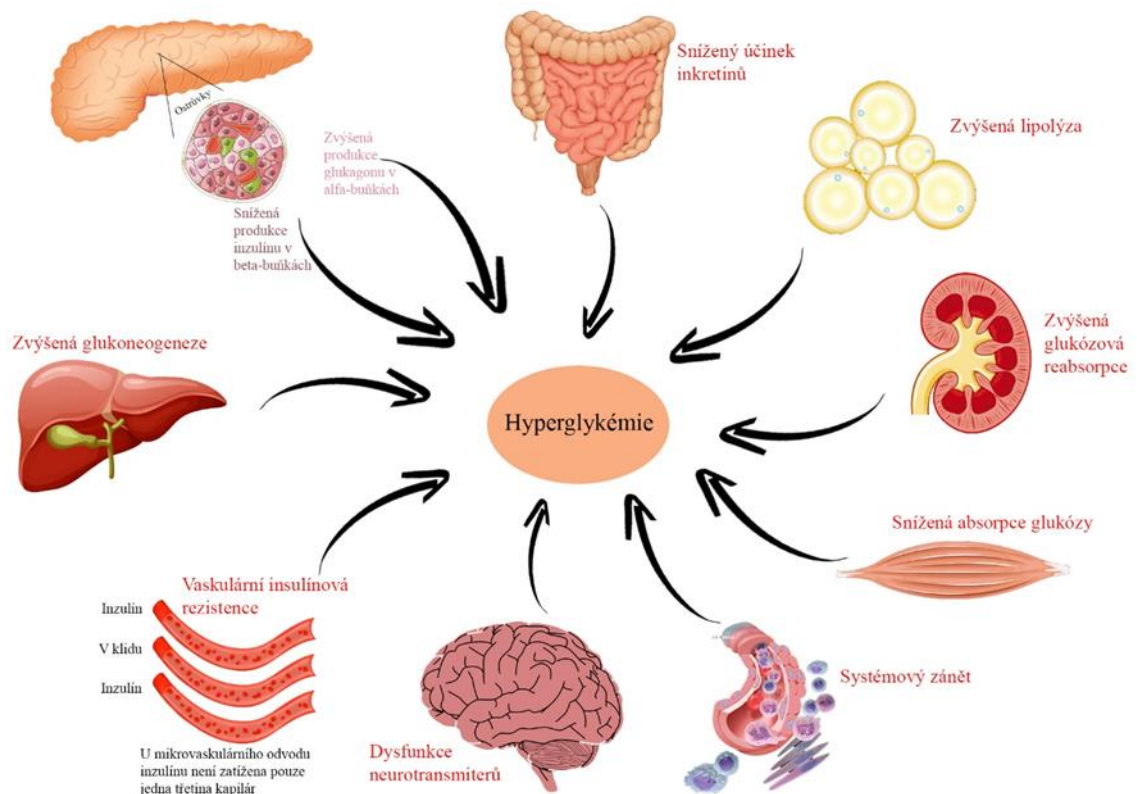
#### 3.1.1 Diabetes 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T), je nejčastějším typem ze skupiny onemocnění diabetes a tvoří 80–90 % ze všech druhů. Objevuje se v dospělém věku, nejvíce mezi 20-79 lety s vyšší pravděpodobností výskytu u žen a osob s velkým množstvím viscerálního tuku (tuk v břišní dutině obklopující orgány). Hlavním znakem je inzulínová rezistence a dysfunkce pankreatických beta buněk (Baynest 2018). Tímto onemocněním trpělo v roce 2017 v České republice celkem 786 026 pacientů z čehož bylo 386 908 mužů a 399 118 žen (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016). V celosvětovém měřítku trpí DM2T 373 milionů lidí a až dalších 174 milionů obyvatel trpí DM2T aniž by jim byl diagnostikován (Chatterjee et al. 2017).

##### 3.1.1.1 Mechanismus vzniku

Již zmíněné rizikové faktory mohou podmítnout vznik DM2T. Jedinci s vysokým rizikem DM2T (trpící především obezitou) nejdříve vykazují počáteční stav inzulínové rezistence, která je však skrytá pod hypersekrecí inzulínu (hyperinzulinémie), čímž beta-buňky kompenzují jeho nedostatečný účinek. Následně je vyčerpána pankreatická funkční rezerva a beta-buňky již nejsou schopny produkovat požadované množství inzulínu. Například v porovnání se štíhlými jedinci a jejich normoglykemií mají obézní jedinci při normoglykémii sníženou inzulínovou citlivost až o 30 %, z čehož vyplývá, že pro udržení normoglykémie musí jejich beta-buňky produkovat více inzulínu (Jallut et al. 1990). Po nějakém čase začnou tyto jedinci pociťovat příznaky hyperglykémie, v tomto momentu je jim většinou diagnostikováno DM2T, daný různými poměry dysfunkce beta-buněk a inzulínové rezistence, která předchází DM2T až o 15

let (Tabák et al. 2009). Příčiny vzniku hyperglykémie (zobrazeny na obrázku č. 1) jsou hlavními stavebními kameny v rozvoji DM2T a zahrnují snížený účinek střevních inkretinů (→hyperglukagonémie), zvýšenou lipolýzu v tukové tkáni (→vysoké množství volných mastných kyselin) a vylučování vysokého množství leptinu tukovou tkání (→vytváří se leptinová rezistence a tělo správně nesignalizuje pocit sytosti), zvýšenou glukózovou reabsorpci v ledvinách (→ hyperglykémie, poškození ledvin), sníženou absorpci glukózy ve svalích (→snížená syntéza glukagonu), systémový zánět (→zvětšené adipocyty produkují prozánětlivé látky), dysfunkci neurotransmiterů (→ nízké hladiny dopaminu a vysoké hladiny serotoninu způsobují nárůst tělesné hmotnosti), vaskulární inzulínovou rezistenci (→dochází k zánětu vaskulárního systému a jeho poškozování), zvýšenou glukoneogenezi v játrech (→tvoření glukózy z necukerných látek) a poškození beta-buněk v langerhansových ostrůvcích (→snížená sekrece amylinu, který působí obdobně jako inzulín, snížená produkce inzulínu a naopak zvýšená produkce glukagonu) (DeFronzo et al. 2015).



Obrázek č. 1 – Příčiny vzniku hyperglykémie v různých orgánech (DeFronzo et al. 2015)

Z hlediska cest vedoucích k selhání beta-buněk se hlavní příčina připisuje játrům a svalům z důvodu jejich značného přispívání k rozvoji inzulínové rezistence. Játra v období hladovění produkují glukózu z necukerných látek (glukoneogeneze) pro zajištění normoglykémie. U jedinců s hyperinzulinémií a sníženou jaterní citlivostí na inzulín však dochází ke glukoneogenezi i v případech kdy je hladina krevní glukózy v normě či vyšší a způsobuje tím další navýšení hladiny glukózy v krvi (Birkenfeld & Shulman 2014).

Jaterní citlivost na inzulín ovlivňuje značnou mírou obezita jedinců, kdy je vedena teorie o přeplnění tukové tkáně u jedinců s vysokým nadbytečným energetickým příjmem, která je

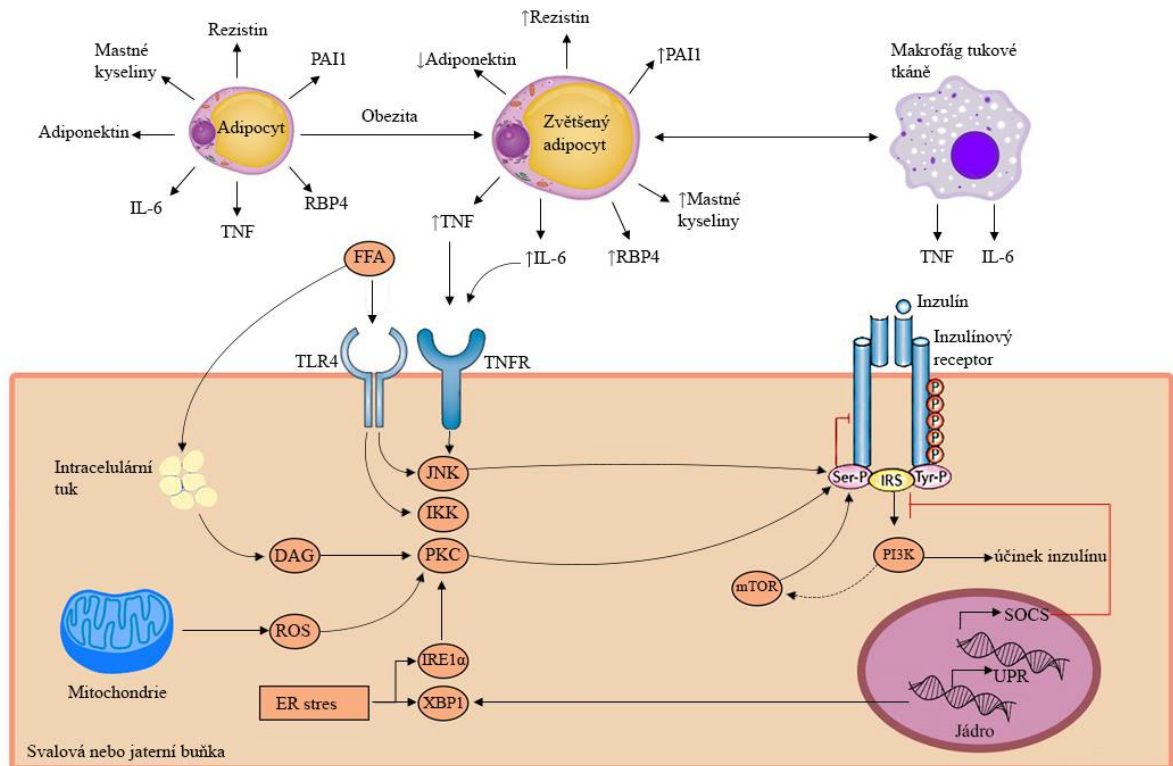
následně ukládána do podkožní tukové tkáně a v případě, že dojde k jejímu naplnění je poté hromaděna v podobě tzv. ektopického tuku do jater (steatóza jater), slinivky břišní (steatóza pankreatu), svalů v okolí cév, osrdečníku a omenta (Sattar & Gill 2014). Ztučnění jater a svalů vede ke zhoršení jejich schopnosti zpracovávat glukózu a ukládat ji ve formě glykogenu tím se zvyšuje možnost hyperglykémie. Naopak ukládání tuku v ostrůvcích slinivky břišní způsobuje dysfunkci beta-buněk a tím zvyšuje hladinu glukózy v krvi, čímž snižuje inzulínovou odpověď na přijatou glukózu (Taylor 2008).

Při vysokém namáhání jsou beta-buňky schopny způsobovat lokální zánět a měnit tak rovnováhu mezi funkcí alfa- a beta-buněk v langerhansových ostrůvcích. Samotný inzulín je nadále schopný působit parakrinně na alfa-buňky a omezovat sekreci glukagonu. Pokud je tedy hladina inzulínu nízká, dochází k vysoké sekreci glukagonu a tím i zvyšování glukózy v krvi pomocí jaterní glukoneogeneze (Xu et al. 2006).

Další mechanismus ovlivňující vznik DM2T spočívá v takzvaných inkretinech, jež jsou definovány jako hormony produkované střevem, přesněji glukagonu podobný peptid 1 (GLP1, produkovaný L buňkami v ileu a tlustém střevě) a žaludeční inhibiční polypeptid (GIP, produkovaný K buňkami v duodenu a proximálním jejunu). Tyto hormony se vylučují po jídle a jsou schopny zvyšovat hladinu inzulínu (GLP1+GIP) a snižovat sekreci glukagonu (GLP1) (Drucker 2006). U jedinců trpících DM2T, inzulínovou rezistencí či obezitou je hladina GLP1 výrazně snížena, což má za následek sníženou hladinu inzulínu po jídle a hyperglukagonemii. U jedinců s DM2T lze také nalézt sníženou citlivost k inkretinům (Højberg et al. 2009).

V mechanismu vzniku DM2T hrají důležitou roli i ledviny, jejichž úlohou je i regulace glukózy v krvi. Ledviny regulují glukózu v krvi pomocí reabsorpce v glomerulu, který každý den přefiltruje okolo 180 g glukózy (90 % se reabsorbuje v proximálním tubulu pomocí sodíkovo-glukózového kontrtransportéru 2 a 10 % v sestupném tubulu pomocí sodíkovo-glukózového kontrtransportéru 1), tato resorpce se zvyšuje lineárně dokud není dosaženo maximální kapacity, která činí 11 mmol na litr u zdravých dospělých jedinců (Abdul-Ghani & DeFronzo 2008). V případě jedinců trpících DM2T je tato maximální kapacita zvýšena a zpětná reabsorpce glukózy ve stavu hyperglykémie vede pouze k udržování stavu hyperglykémie (Rahmoune et al. 2005).

Inzulínová rezistence je důležitou součástí DM2T a její mechanismus je značně komplexní děj, závisí na velkém množství látek a dějů probíhajících v buňce i mimo ni (viz. Obrázek č. 2).



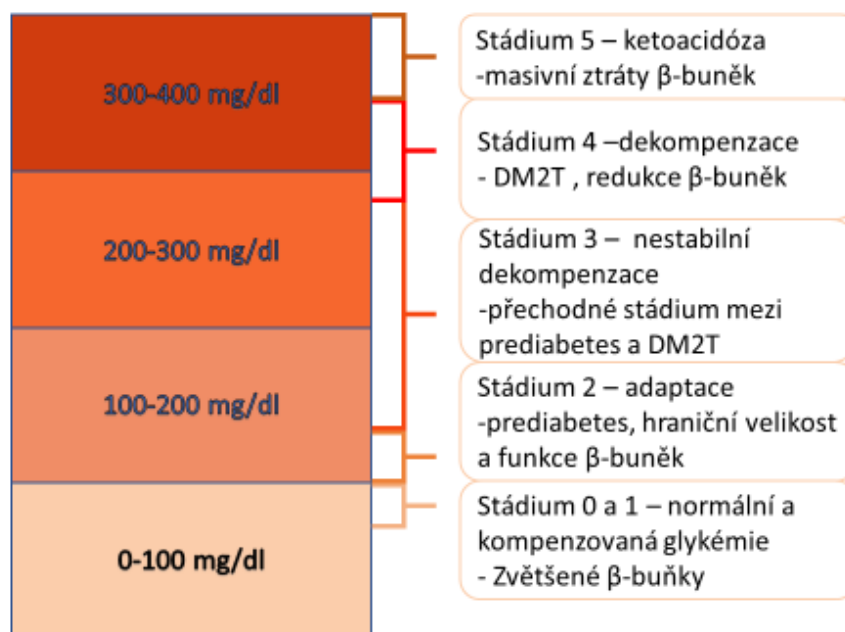
Obrázek č. 2 – Mechanismus inzulínové rezistence (DeFronzo et al. 2015)

U zdravých jedinců s normálním množstvím tělesného tuku produkují tukové buňky různé látky, přesněji rezistin (hormon regulující citlivost na inzulín, zvyšuje hladinu LDL cholesterolu v krvi), mastné kyseliny (zahrnující i volné mastné kyseliny FFA), adiponektin (tlumí glukoneogenezi v játrech, zvyšuje citlivost tkání na inzulín, je protizánětlivý), interleukin 6 (IL-6, prozánětlivý cytokin, mediátor horečky skrze stimulaci mobilizace energie ve svalch a tukové tkáni), faktor nádorové nekrózy (TNF, způsobuje nekrózu nádorů, je složkou bílých krvinek)(Beg & Baltimore 1996), protein vázající retinol 4 (RBP4, transportní protein pro vitamín A z jater do periferních tkání, jeho zvýšená hladina přitahuje makrofágy do tukové tkáně a způsobuje tak lokální zánět)(Moraes-Vieira et al. 2014), inhibitor aktivátoru plazminogenu 1 (PAI1, inhibitor serinové proteázy, ve zvýšeném množství způsobuje aterosklerózu, je přidruženým jevem například různých druhů rakovin a metabolického syndromu)(Alessi & Juhan-Vague 2006). U obézních lidí dochází k zvětšení adipocytů, změně poměrů vylučovaných látek a dochází ke snížení sekrece adiponektinu (→ snížení citlivosti na inzulín + zvýšení glukoneogeneze), zvýšení sekrece rezistinu (→ zvýšení hladiny LDL cholesterolu a snížení citlivosti na inzulín), zvýšení produkce PAI1 (→ zatížení cévního systému)(Alessi & Juhan-Vague 2006), zvýšení sekrece RBP4 (→ lokální zánět tukové tkáně), zvýšení produkce mastných kyselin zejména volných mastných kyselin (→ ukládají se jako intracelulární tuk v buňkách způsobující steatózu různých orgánů, v buňkách se pak kumulují toxické lipidové metabolity jako ceramidy, acyl-CoAs a diacylglyceroly (DAG) ovlivňující proteinkinázu C (PKC), jež reguluje metabolismus glykogenu(Moraes-Vieira et al. 2014)). Volné mastné kyseliny také působí na toll-like receptor 4(TLR4), který má za úkol rozpoznávat patogeny a aktivovat vrozenou imunitu (Chow et al. 1999). Působením FFA na tento receptor se aktivuje c-Jun N-koncová kináza (JNK) hrající roli v diferenciaci T buněk, buněčné

apoptóze, proliferaci, přispívá i k zánětlivým reakcím (Weston & Davis 2007). Další enzymatický komplex aktivovaný TLR4 je I $\kappa$ B kináza (IKK), ten se podílí na šíření buněčné reakce na zánět a kaskádovou reakcí aktivuje v jádru buňky expresi okolo genů, z nichž některé jsou antiapoptotické a mohou přispívat rozvoji rakoviny (Viatour et al. 2005.) Dále aktivaci PKC ovlivňují mitochondrie, ve kterých z důvodu např. infekce může dojít k mutaci mitochondriální DNA, důsledkem mutace jsou poté mitochondriemi produkovány reaktivní formy kyslíku (ROS) působící na PKC. Na PKC má vliv i stres endoplazmatického retikula (ER stres), který se projevuje hromaděním proteinů, jež neprošly procesem zaujmutí nativní struktury a v důsledku toho se spustí signální dráhy (IRE $\alpha$ , XBP1), které se souhrně nazývají rozvinutá proteinová odpověď (UPR) vedoucí k udržení oxidativního prostředí ER a možné apoptóze (Yoshida 2007). Hlavním bodem celého mechanismu inzulínové rezistence je inzulínový receptor, který se skládá ze substrátu inzulínového receptoru (IRS), serin proteinkinázy (Ser-P) a tyrosin proteinkinázy (Tyr-P). IRS působí na fosfatidylinositol-3-kinázu (PI3K), ta ovlivňuje účinek inzulínu, avšak na toto působení IRS mají vliv i potlačovači cytokinové signalizace (SOCS) v DNA. Na Ser-P pak působí PKC, JNK (snižují citlivost na inzulín) a mTOR (mTOR pouze v případě probíhající léčby, látka podobná PI3K zvyšující citlivost na inzulín aktivací PI3K) (Boucher et al. 2014).

### 3.1.1.2 Stupně vývoje

Stupně vývoje DM2T lze charakterizovat především mírou destrukce beta-buněk v Langerhansových ostrůvcích a vývojem inzulínové rezistence. Do parametrů sledovaných v rámci vývoje DM2T patří hladina glykovaného hemoglobinu (HbA1c), glykémie nalačno a postprandiální glykémie. Míru destrukce beta-buněk jako určující parametr rozvoje DM2T pak lze rozdělit do 5 stádií (obrázek č.3) (Fonseca 2009).



Obrázek č. 3 – Stádia vývoje DM2T podle hladiny glukózy nalačno v séru v mg glukózy na dl krve (Weir & Bonner-weir 2004).

Nulté stádium je vyjádřeno jako stav, kdy je jedinec zdravý a netrpí prediabetem. U zdravé populace se hladina glukózy v krvi nalačno pohybuje v rozmezí 3,9 – 5,6 mmol glukózy na 1 litr krve (mmol/l) (cca 80-90 mg/dl) (Association 2000).

První stádium je možné nazvat jako kompenzační. Jedná se o stav, kdy hladiny glukózy v krvi sice dosahují normoglykémie, avšak vylučování inzulínu je zvýšené z důvodů inzulínové rezistence objevující se v tkáních zejména svalů a jater, vytvořené především z důvodu obezity (kompenzace inzulínové rezistence) (Unwin et al. 2002). Beta-buňky poté z důvodu vyšších požadavků na sekreci inzulínu zvětšují svojí hmotnost beze změny jejich funkčnosti (Steil et al. 2001).

Druhé stádium - stálé adaptace se projevuje zvýšenou hladinou glukózy nalačno v séru 5,0-7,3 mmol/l (89-130 mg/dl) z důvodu již neudržitelné stálé hladiny glukózy v séru poškozující beta-buňky a jejich schopnost obnovy. Toto stádium může být relativně stabilní při dodržování dietních a pohybových doporučení – postupování k diabetu o 5 % za rok oproti jedincům, kteří nic nedodržovali a jejich rychlost postupování k DM2T byla 11 % ročně (Knowler et al. 2002). Problémem tohoto stádia je ztráta akutní inzulínové sekrece vyvolané glukózou (nastává při hodnotách glukózy na lačno 6,4 mmol/l neboli 114 mg/dl) vyvolaná nejen nedostatečnou sekrecí inzulínu, ale i množstvím volných mastných kyselin v séru. Další fáze sekrece inzulínu v reakci na krevní glukózu jsou částečně zachovány (Weir & Bonner-Weir 2013).

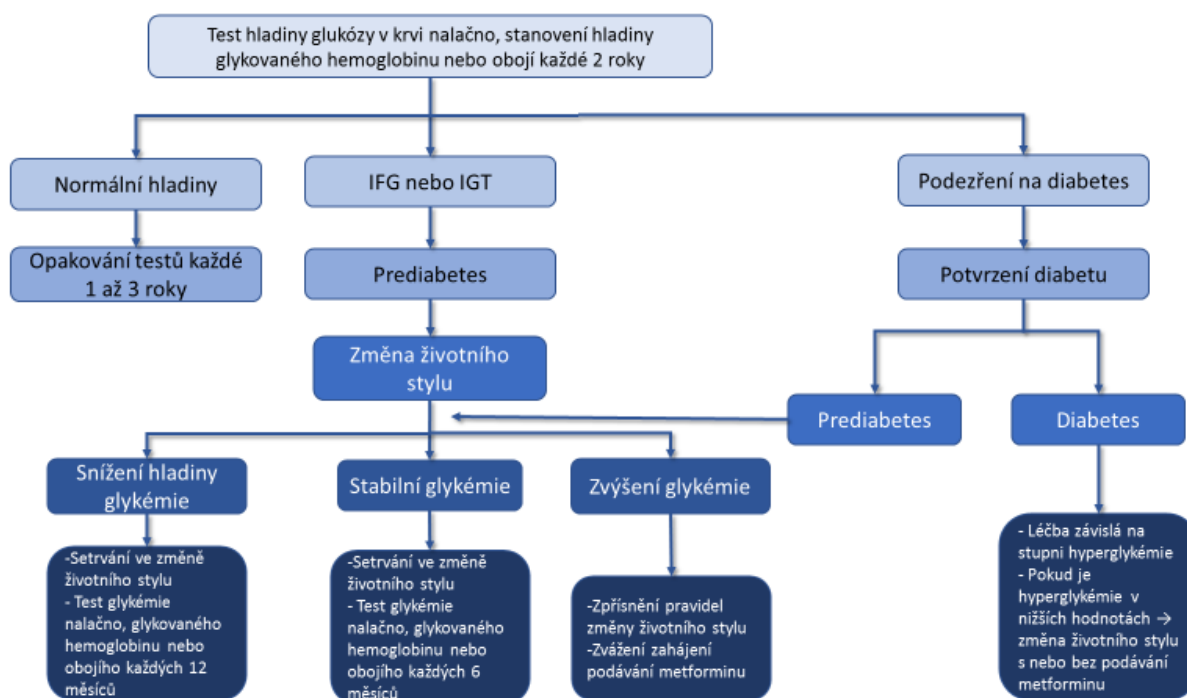
Třetí stádium - nestabilní časná dekompenzace je charakteristické rychlým stoupáním hladiny glukózy (7,3-16 mmol/l, 130-285 mg/dl) z důvodu snížení funkčnosti beta-buněk. Tento rychlý posun glykémie z prediabetických hladin do hladin diabetiků je způsoben snížením počtu beta-buněk nebo zvýšením inzulínové rezistence či působením těchto faktorů najednou. Důvodem přechodu do třetího stádia často bývá výrazné zvýšení míry rizikových faktorů nebo prodělání závažné nemoci. Ze třetího stádia se lze navrátit do druhého stádia v případě, že pokles buněčné hmoty beta-buněk nebyl natolik znatelný a beta-buňky jsou schopny nadále vylučovat dostatek inzulínu. Tento návrat je však podmíněn dodržováním diety, sportováním a užíváním léků (Ferrannini et al. 2004).

Čtvrté stádium – stálé dekompenzace se pohybují v hodnotách glykémie 16-20 mmol/l (285-350 mg/dl). Pro většinu případů DM2T je čtvrté stádium již konečné, z hlediska toho, že beta-buňky jsou schopny produkovat množství inzulínu dostačující pro toto stádium. Ve čtvrté fázi onemocnění se objem beta-buněk snížil až o 50 % své hmotnosti, což naznačuje zhruba poloviční funkčnost jednotlivých buněk, avšak dochází jen k velmi nízkému a pomalému úbytku jejich množství. Právě díky nízkému úbytku počtu beta-buněk u jedinců trpících DM2T z nich většina nedojde do stádia ketoacidózy (Drews et al. 2010).

Páté stádium – těžké dekompenzace se objevuje u pacientů s DM2T velmi ojediněle nebo při fyziologickém stresu např. infekci. Jedná se o stav, kdy jsou beta-buňky natolik zničené, že je zapotřebí dodávat pacientům inzulín, který pokud není dodán, dochází ke ketoacidóze, jež je život ohrožující. Typické hladiny glykémie jsou vyšší nebo rovny 22 mmol/l (350 mg/dl) (Umpierrez & Kitabchi 2003).

### 3.1.1.3 Diagnostika

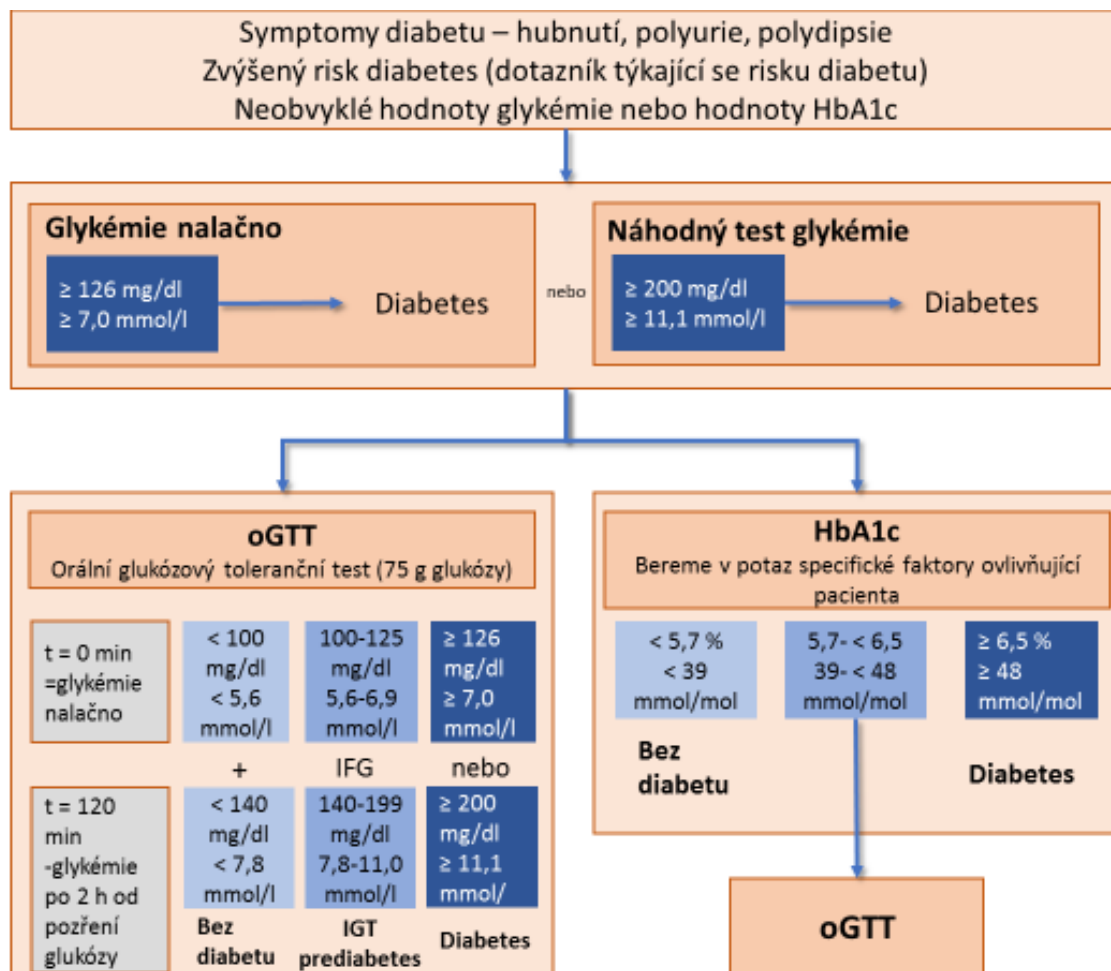
Při diagnostice DM2T lze použít několik screeningových metod zaměřených na hladinu glukózy v krvi. U cca 25ti % pacientů trpících DM2T je tato nemoc diagnostikována až v době, kdy se u nich objeví druhotné příznaky, které naznačují, že DM2T trpěli déle než 5 let, proto je včasná detekce prediabetes a DM2T důležitá z důvodu snížení míry budoucích komplikací (schéma postupu screeningu u rizikových pacientů viz obrázek č. 4).



Obrázek č. 4 – Postup kontrol hladiny glykémie u pacientů s podezřením na DM2T a pacientů trpících DM2T či zvýšenou glykemií (Mahler & Adler 1999; Wagner et al. 2001).

Testování jsou převážně jedinci, u kterých se objevuje obezita, hypertenze nebo jsou příbuzní pacientů s již diagnostikovaným DM2T (Harris et al. 1992; Goyal et al. 2020). Pro diagnózu DM2T se používá náhodný test hladiny glukózy v krvi, test hladiny glukózy v krvi nalačno, orální glukózový toleranční test a stanovení glykovaného hemoglobinu či jiných proteinů v krvi (pořadí a výběr metod viz obrázek č. 5) (Cox & Edelman 2009).





Obrázek č. 5 – Řazení screeningových metod při diagnóze DM2T (Petersmann et al. 2018).

Náhodný test hladiny glukózy v krvi je nejjednodušší na provedení. Probíhá náhodným odběrem krve při podezření na hyperglykémii či hypoglykémii bez ohledu na předešlou konzumaci jídla pacientem a následným stanovením obsahu glukózy pomocí např. enzymů rozkládajících glukózu nebo rychlé stanovení glukometrem. Množství glukózy v krvi 200 mg/dl nebo vyšší naznačuje DM2T, avšak u tohoto typu testu jsou potřebná další vyšetření (Sacks 2011).

Test hladiny glukózy v krvi nalačno, jak již z názvu vyplývá je měřen z krve po minimálně osmihodinovém půstu, ale ne delším než 16 hodin. Metodika stanovení probíhá stejně jako u náhodného testu glukózy v krvi a za alarmující hladinu je považováno množství glukózy v krvi mezi 110-125 mg/dl a vyšší (= porušená glykémie nalačno neboli IGF). Pokud je tato hladina glukózy nalačno naměřena v několika různých dnech lze potvrdit diagnózu DM2T (Gillett 2009).

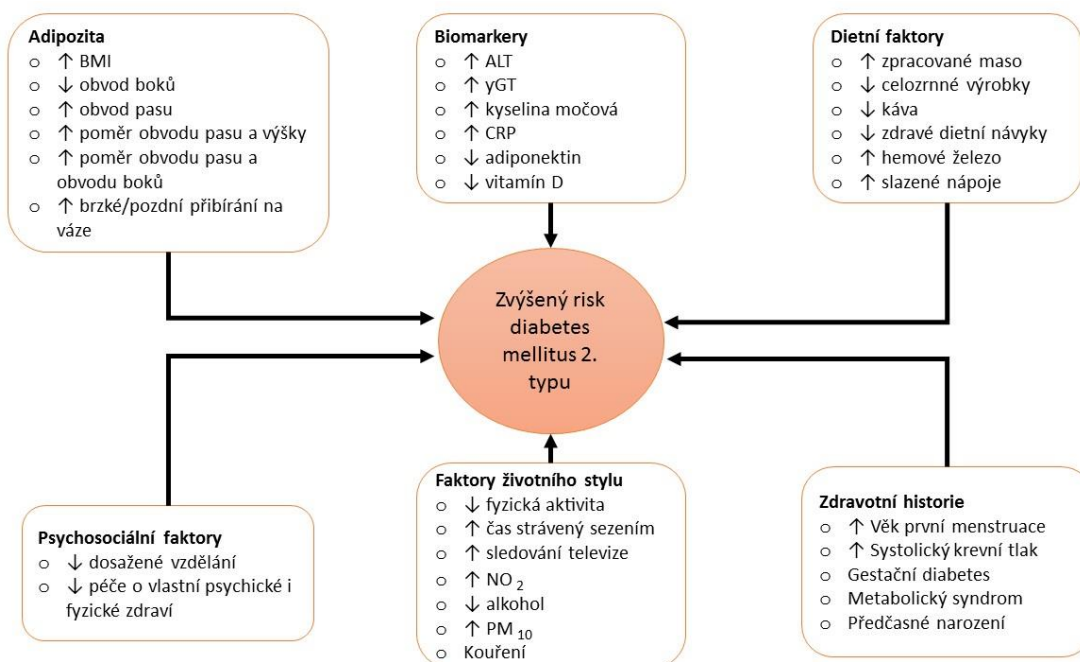
Orální glukózový toleranční test (oGTT) zahrnuje test hladiny glukózy nalačno po kterém následuje podání 75 g glukózy v podobě roztoku o 200 až 300 ml, který pacient musí vypít během pěti až deseti minut. Nadále se pacientům odebírá krev po 1 a 2 hodinách od požití roztoku, v případě potřeby přesnější diagnózy k vytvoření glykemické křivky se krev může odebírat i každých 30 minut po dobu až 3 hodin. V případě, že je naměřená hladina glukózy

v krvi nalačno vyšší než 125 mg/dl a po dvou hodinách od požití roztoku vyšší než 200 mg/dl (=porušená glukózová tolerance neboli IGT) je diagnóza DM2T potvrzená (Bartoli et al. 2011).

Poslední používanou metodou detekce DM2T je stanovení glykovaného hemoglobinu a dalších proteinů v krvi. Proteiny v krvi často reagují pomocí reakčních amino skupin s glukózou v krvi a tvoří glykované bílkoviny, tyto bílkoviny pak lze stanovit ze vzorku krve. Analýza glykovaných bílkovin má tu výhodu, že je schopna stanovit kolísání glykémie v delším časovém úseku, lze tak měřit hladiny glukózy v krvi během určitého období. Nejčastější měřenou bílkovinou je hemoglobin, který má životnost v krevním oběhu okolo 90 až 120 dní. Glykovaný hemoglobin A (HbA1c) slouží jako zpětný ukazatel průměrné koncentrace glukózy v krvi a jeho obsah vyšší nebo rovný 6,5 % je považován za DM2T (Selvin et al. 2010).

### 3.1.1.4 Příčiny vzniku

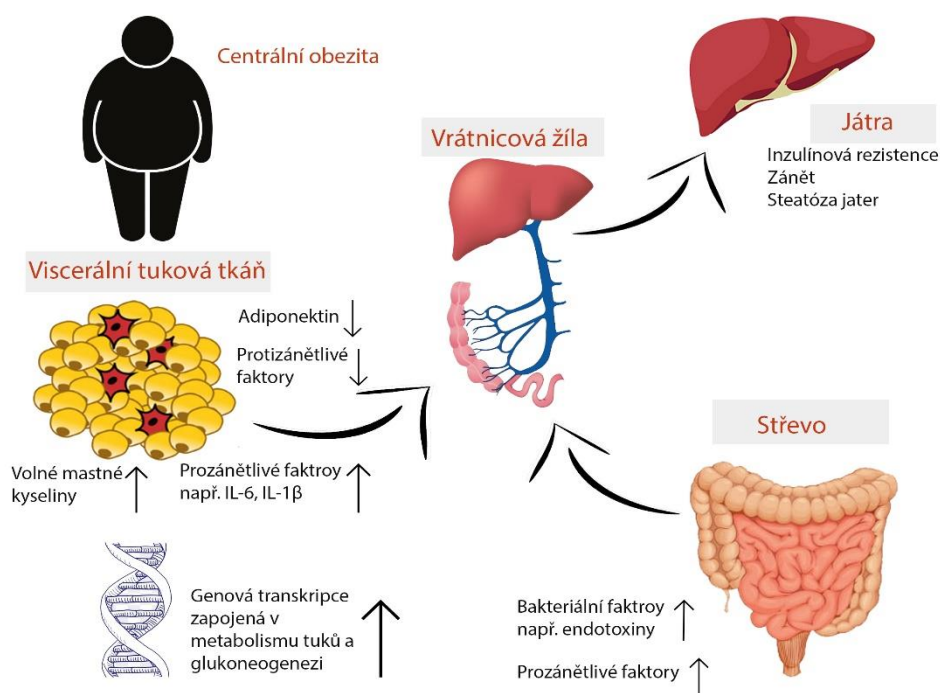
Mezi příčiny vzniku diabetes mellitus 2. typu se řadí z velké části genetické predispozice jedinců, které mohou být indukovány vnějšími rizikovými faktory, ale výjimkou není ani DM2T vyvolaný pouze vnějšími faktory. Faktory ovlivňující vznik DM2T se mohou dělit do šesti skupin (Obrázek č. 6), a to sice skupina faktorů spojující adipozita (tělesný tuk), biomarkery (měřitelné indikátory určující biologické a patologické procesy a farmakologické odpovědi), dietní faktory, psychosociální faktory, životní styl i zdravotní historie jedince (Bellou et al. 2018).



Obrázek č.6 - Schéma faktorů ovlivňující vznik diabetes mellitus 2. typu. Šipka nahoru (↑) značí, že zmiňovaný faktor zvyšuje pravděpodobnost incidence diabetes mellitus 2. typu, šipka dolů (↓) značí naopak snížení pravděpodobnosti incidence diabetes mellitus 2. typu (Bellou et al. 2018).

## Obezita

Adipozita (míra ztučnění) je velice důležitý ukazatel rizika DM2T, zejména z důvodu toho, že poukazuje na míru obezity, tedy i na množství viscerálního tuku v těle, který pokud se vyskytuje ve větším množství, významně ovlivňuje metabolismus inzulínu uvolňováním mastných kyselin bez séra a dalších látek (Obrázek č. 7). Lze jej měřit pomocí BMI (body mass indexu), který vyjadřuje poměr mezi metry čtvereční a váhou a je nejčastější zmiňovanou veličinou v případě analýzy obezity obyvatelstva (Holmes et al. 2014).



Obrázek č. 7 – Teorie vzniku inzulínové rezistence, zánětu a steatózy jater způsobené centrální obezitou (Item & Konrad 2012).

Normální hodnoty BMI od 18 do 24,9 kg/m<sup>2</sup>, BMI od 25 do 29,9 kg/m<sup>2</sup> označují nadváhu, kterou trpí 39 % celosvětové populace dospělých nad 18 let. BMI 30 kg/m<sup>2</sup> a výše definuje obezitu, kterou je postiženo 19 % dospělé populace (World Health Organization (WHO) 2016). Nadále se rozložení tuku na těle dá měřit antropometrickými metodami jako je obvod boků (větší obvod boků značí vyšší ukládání tuku v partii boků a jeho předpokládané nižší ukládání v oblasti břicha z čehož vyplývá, že jeho vyšší čísla snižují pravděpodobnost incidence DM2T) (Janghorbani et al. 2012), obvod pasu (tento obvod oproti obvodu boků s přibírajícími čísly naopak zvyšuje riziko incidence DM2T kvůli vyššímu množství viscerálního tuku), poměr obvodu pasu a výšky (WHtR, v tomto případě pokud je tento poměr vyšší přesněji nad 0,5 kriticky zvyšuje riziko DM2T a dalších chorob, jeho stoupající hodnoty značí, že je tuk ukládán v centrální části těla tedy na břichu), poměr obvodu pasu a obvodu boků (WHR, tento index stejně jako WHtR značí centrální obezitu a hodnoty nad 0,85 pro ženy a 0,90 pro muže jsou vysoce rizikové) (Kodama et al. 2012). Posledním z této skupiny je riziko brzkého přibírání, předpokládá se, že jedinci, kteří výrazně přiberou na váze v období do 25 let

jsou více ohroženi incidencí DM2T, než jedinci kteří přiberou na váze až po 25. roku života (Kodama et al. 2014; Smith & Smith 2016; Srinag et al. 2020).

### **Biomarkery**

Biomarkery jsou důležité při včasné indikaci začínajícího DM2T. Do skupiny sérových biomarkerů spojených s DM2T patří alanin transamináza (ALT),  $\gamma$ -glutamyltransferáza ( $\gamma$ GT), kyselina močová, C-reaktivní protein (CRP), adiponektin a vitamín D.

Vysoké hladiny ALT a  $\gamma$ GT v séru poukazují spíše na probíhající mírný zánět jater nebo hepatocelulární poškození (poškození jaterních buněk), avšak oba tyto jevy jsou velice časté u DM2T a metabolického syndromu, jež podporují zánětlivé reakce v těle, z tohoto důvodu se ALT a  $\gamma$ GT mohou považovat jako biomarkery pro DM2T. Vysoký obsah enzymu ALT v séru také vyznačuje hromazení tuku v játrech (Sattar et al. 2007). CRP a kyselina močová jsou zánětlivé markery signalizující systémový zánět organismu, který souvisí s dysfunkcí beta buněk, a tedy i poruchou metabolismu glukózy a vznikem DM2T. Zvýšenou hladinu kyseliny močové může také způsobit častá konzumace červeného a zpracovaného masa (Prins et al. 2016). Předpokládá se, že nízké hladiny vitamínu D v séru přímo souvisí s vyšším rizikem obezity, metabolického syndromu a poruchou glukózové tolerance. Vitamín D se může ukládat v tukové tkáni a snižovat tak hladinu vitamínu D v séru a jeho syntézu v organismu. Nízké hladiny vitamínu D také pravděpodobně díky přítomným receptorům v beta buňkách ovlivňují sekreci inzulínu (Buijsse et al. 2013). Posledním ze skupiny biomarkerů je adiponektin, jedná se o hormon tukové tkáně, ve které je syntetizován. Podílí se na metabolismu tuků a sacharidů jeho sníženou hladinu najdeme zejména u osob trpící DM2T a obezitou přičemž je možné, že adiponektin spojuje tato dvě onemocnění a v normálních hodnotách působí protektivně před inzulinovou rezistencí, pomáhá při využití volných mastných kyselin v játrech a působí protizánětlivě (Sluijs et al. 2015; Scirica 2017).

### **Strava**

Stravovací návyky jsou důležitým aspektem při udržování lidského zdraví a jsou úzce spojeny s výskytem DM2T. Častá konzumace určitých skupin potravin může zapříčít vznik DM2T, ale také může postiženým jedincům zjednodušit život s diabetem a zmírnit jeho příznaky. K nejrizikovějším faktorům patří konzumace slazených nápojů a červeného (zpracovaného i nezpracovaného) masa. Naopak protektivně mohou působit káva, celozrné výrobky a zdravé stravovací návyky (konzumace dostatku zeleniny a ovoce, vyhýbání se smaženým jídlům, konzumace dostatku vlákniny, vyvážený poměr živin) (Sami et al. 2015).

S konzumací slazených nápojů se pojí vyšší riziko diabetu až o 26 % (při 1 až 2 porcích za den) oproti jedincům nekonzumující slazené nápoje vůbec. Tato spojitost je dána zejména zvyšováním tělesné hmotnosti kvůli nadbytku přijímaných kalorií a zvýšenou poptávkou po inzulínu, kvůli vysoké glykemické náloži těchto nápojů (Glykemický index (GI) je jednotka udávající rychlost využití sacharidů organismem v určité potravíně a odvíjí se od glykemického indexu glukózy, který je GI 100. Glykemická nálož (GN) je jednotka zohledňující i množství sacharidů v potravíně či nápoji a jedná se tedy o GI vynásobený gramy sacharidů v porci, děleno 100.). Dieta složená z potravin, které mají vysokou GN může z dlouhodobého hlediska vyčerpávat beta buňky, a tak způsobit DM2T (Malik et al. 2010). Zmiňované slazené nápoje však nemusí obsahovat pouze glukózu, ale také vysoké množství fruktózy, která ale není

zpracovávána pomocí hormonu inzulínu, nýbrž se přesouvá přímo do jater s primárním využitím na syntézu tuků, kde její nadbytek způsobuje ztučnění jater, inzulínovou rezistenci, dyslipidemii (skupina metabolických onemocnění charakteristická vysokými koncentracemi lipidů a lipoproteinů v krevní plazmě) a syntézu viscerálního tuku vedoucí k centrální obezitě (Stanhope et al. 2009).

V případě konzumace červeného nezpracovaného masa se možné riziko DM2T zvyšuje až o 19 % při konzumaci 100 g za den. Toto riziko je dáno zejména jeho sytější červenou barvou způsobenou vysokým obsahem hemového železa (dvojmocné železo). Riziko hemového železa spočívá v jeho prooxidačních schopnostech, kterými produkuje reaktivní formy kyslíku a zvyšuje úroveň oxidačního stresu. Oxidační stres pak následně poškozuje beta buňky a zvyšuje riziko DM2T (Simcox & McClain 2013). U zpracovaného červeného masa je riziko navýšeno o značný obsah sodíku a dusitanů, které jsou přidávány za účelem prodloužení trvanlivosti a chuti. Dusitany mohou reagovat s aminy při výrobě potravin nebo v žaludku, a tak vytvářet nitrosaminy, které jsou nejen karcinogenní, ale také působí toxicky na buňky slinivky břišní, snižují inzulínovou odpověď a způsobují endoteliální dysfunkci (funkční postižení endotelu zvyšující jeho propustnost a způsobující nerovnováhu vazoaktivních mechanismů tzn. vasodilatace a vazokonstrikce), čímž navyšují riziko DM2T (Pan et al. 2011). V rámci sodíku se jeho nebezpečí skrývá především ve zvyšování krevního tlaku, ten je nedílnou součástí metabolického syndromu, jež je prekurzorem pro DM2T. Nejvíce sodíku je konzumováno ve formě soli, u které je doporučená denní dávka (DDD) 2,5 g soli, avšak celosvětový průměrný příjem se pohybuje okolo 10 g denně, což značně navyšuje riziko DM2T (Han et al. 2018).

Na druhou stranu může strava působit i protektivně a dodržování pravidel pestré a zdravé stravy je přínosné jak při prevenci DM2T, tak i pro celkový zdravotní stav jedinců. Pravidelná konzumace vlákniny může snižovat riziko incidence kardiovaskulárních onemocnění, různých typů rakoviny a není výjimkou ani DM2T. Zvýšení příjmu celozrnných potravin o 2 porce denně (1 porce je 16 g celozrnných složek) je spojen s až 21% snížením rizika DM2T díky několika mechanismům (Munter et al. 2007). Vláknina je definována jako jedlá část rostlin či podobných sacharidů odolných vůči trávení a absorpci v tenkém střevě. Řadíme do ní arabinoxylan, inulin, pektin, otruby,  $\beta$ -glukan, celulózu a rezistentní škrob. První teorie o protektivních účincích vlákniny je, že díky rozpustné vláknině se zpomaluje vyprazdňování žaludku a snižuje absorpce makroživin. Dochází tak k postupnějšímu vstřebávání sacharidů do krevního oběhu a nekolísají hladiny cukru v krvi, tím pádem i postupnější sekreci inzulínu (Mcrae 2017). Další teorií je vliv nerozpustné vlákniny na rychlejší průchod střevem a snížení absorpce živin, přesněji jednoduchých sacharidů. Obilná vláknina navíc zlepšuje odbourávání glukózy v organismu a přispívá k až 8% zvýšení citlivosti na inzulín. U příjmu nerozpustné vlákniny byla také zaznamenána vyšší sekrece glukozodependentního inzulínotropního peptidu GIP (GIP je inkretinový hormon, který stimuluje vylučování inzulínu po jídle a podporuje ukládání tuků) a snížení chuti k jídlu, jež může sloužit jako prevence před obezitou (Weickert et al. 2005). Posledním možným mechanismem jsou příznivé účinky zfermentované vlákniny v tlustém střevě. Mikroorganismy živící se vlákninou v tlustém střevě produkují mastné kyseliny s krátkým řetězcem, především acetát (C2), propionát (C3) a butyrát (C4). Zmíněné mastné kyseliny snižují obsah volných mastných kyselin zpomalující metabolismus glukózy prostřednictvím inhibice transportéru GLUT 4 (transportér glukózy v inzulín-dependetních tkáních tzn. závislé na hladině inzulínu v krvi,

přesněji srdeční svalovině, kosterní svalovině a tukové tkáni). Tento mechanismus funguje na bázi konkurence volných mastných kyselin a mastných kyselin s krátkým řetězcem v tkáních citlivých na inzulín (Lattimer & Haub 2010).

Dalším možným způsobem prevence před DM2T je konzumace kávy. Při vypití šesti šálků denně se snižuje riziko DM2T až o 33 % v porovnání s nulovou konzumací. Příznivé účinky byly zjištěny i u kávy bez kofeinu, což naznačuje, že účinky snižující riziko jsou dány hlavně obsahem kyseliny chlorogenové, trigonellinu, kyseliny chinové a celé skupiny lignanů. Kyselina chlorogenová snižuje absorpci glukózy ve střevě prostřednictvím kompetitivní inhibice (látky strukturně podobné soutěží o aktivní místo enzymu) glukózo-6-fosfát translokázy a snižují transport glukózy vázaný na sodík ve vezikulích (transportní vácčky v membráně buněk). Nadále omezují výdej glukózy v játrech a díky antioxidačním vlastnostem redukuje oxidační stres organismu (Ding et al. 2014).

### **Psychosociální faktory**

Riziko rozvoje diabetu může značně ovlivňovat psychický stav jedinců, ale také do jisté míry jejich životní úroveň a sociální vrstvy, ze kterých pocházejí a jakého vzdělání dosáhli. Řadíme do nich například míru vystavení jedinců stresem, deprese, traumata z dětství a osobnostní rysy (Bellou et al. 2018).

Deprese je jedním z nejdiskutovanějších rizikových faktorů v rámci DM2T. Knol et al. (2006) a Mezuk et al. (2008) ve svých rozsáhlých metaanalýzách spojili depresi s 37% až 60% zvýšením rizika DM2T. Vyšší rizika platí zejména pro jedince s genetickou predispozicí a nezdravým životním stylem.

Za zvýšenou pozornost stojí i spojitost stresu a riziko DM2T, jedná se především o každodenní pracovní stres u populace s nízkým socioekonomickým statusem (pozice, kterou zaujímá jedinec ve struktuře společnosti). Právě u této skupiny lidí se většinou jedná o fyzicky i psychicky náročnou práci, kde jsou zaměstnanci každodenně vystaveni vysokému stresu i kvůli nižším platovým podmínkám a životní úrovni. Velké pracovní vypětí a stres jsou spojovány s 1,15násobným zvýšením rizika DM2T oproti populaci s vyšším socioekonomickým statusem s méně náročným zaměstnáním, avšak také pohlaví hraje určitou roli. Vzhledem k tomu, že ženy jsou vůči stresu odolnější, je jejich riziko DM2T způsobené stresem nižší oproti mužům (Nyberg et al. 2014; Kivimäki et al. 2015).

Traumata z dětství ovlivňují riziko DM2T především z důvodu nadměrného vystavení stresu. Lze mezi ně zahrnout zanedbávání péče o děti, sexuální i fyzické zneužívání, ale také vystavení prenatalnímu stresu například při úmrtí blízkého člověka v těhotenství. V případě prožití nějakého z již zmiňovaných traumat se pravděpodobnost DM2T může zvýšit až o 32 % (Huang et al. 2015).

Charakter jedinců je dalším prvkem v řadě psychosociálních faktorů. Jedinci s negativním pohledem na svět mají také často sklony k agresi a vzteku s nepřátelským přístupem k ostatním lidem. Tyto vlastnosti jsou spojovány se zvýšenou hladinou glukózy nalačno, glykovaným hemoglobinem (vzniká nevratnou reakcí glukózy a hemoglobinu v krvi a jeho hladiny určují úspěšnost léčby diabetu) a inzulínovou rezistencí (Suarez 2006). Edwards & Mezuk (2012) ve své studii, které se zúčastnilo 5598 účastníků a probíhala po dobu 11,4 let zjistili, že jedinci s vysokou tendencí se hněvat a s tím spojenými osobnostními rysy měli vyšší riziko DM2T o 48 % oproti jedincům s klidnou povahou.

Naopak nižší riziko DM2T bylo zjištěno u optimistických jedinců s vysokou životní spokojeností a emoční vitalitou. Před rizikem DM2T jsou i do jisté míry chráněni jedinci s vysokou odolností vůči stresu. Tento okruh populace má až o 51 % nižší riziko DM2T oproti populaci s nízkou odolností vůči stresu (Hackett & Steptoe 2016).

### **Životní styl**

Významnou roli v riziku DM2T hrají faktory týkající se našeho životního stylu. Řadí se mezi ně různé špatné návyky a závislosti. Jedná se o kouření, konzumaci alkoholu a sedavý způsob života, avšak vedle špatných návyků a závislostí přispívá k riziku i znečištěné ovzduší v prostředí, ve kterém žijeme (Bellou et al. 2018).

V rámci kouření je důležité, zda se jedná o těžké kuřáky, lehké nebo příležitostné kuřáky či o odvykající kuřáky. U současných těžkých kuřáků (okolo 20 cigaret za den) je riziko DM2T vyšší až o 40 % v porovnání s nekuřáky, dále je zvýšené riziko DM2T u lehkých kuřáků a bývalých kuřáků (v rozmezí 1 až 6 let po ukončení kouření). Právě u bývalých kuřáků dochází ke zvýšenému systémovému zánětu, který by měl být teoreticky pravděpodobnější pro stávající kuřáky, u kterých však podle všeho působí přijímaný nikotin protizánětlivě prostřednictvím  $\alpha$ -7-nikotinových acetylcholinových receptorů, které jsou však součástí rakovinotvorných procesů (Rehani et al. 2008). Balkau et al. (2006) také uvádí, že snížení množství vykouřených cigaret o 10 denně v rámci 3 let, může zvýšit hladinu inzulínu v krvi o 7 %, zvýšit obvod pasu skoro o 1 cm, množství triglyceridů v krvi o 8 % a glukózy v krvi o 0,11 mmol na litr krve. Zbavení se závislosti na kouření cigaret může způsobit též zvýšení váhy díky nahrazování nikotinu jídlem a tím pádem ukládání tukové tkáně v centrální části těla, navýšování tělesné hmotnosti a s tím souvisejícím narušením metabolismu lipoproteinů, inzulínové rezistence a glukózové homeostázy. Všechny již zmíněné faktory objevující se u odvykajících kuřáků jsou velmi úzce vázány se vznikem DM2T, nicméně stále v tomto ohledu převažují pozitivní dopady na zdraví (Willi et al. 2007; Yeh et al. 2010).

Překvapivý účinek na DM2T má konzumace alkoholu. V souvislosti s pravidly zdravého životního stylu se všeobecně předpokládá, že abstinence je nejlepší možností, jak předejít DM2T, avšak mírná a pravidelná konzumace alkoholu (tou rozumíme okolo 10 g ethanolu denně, což odpovídá například 1dcl vína nebo malému světlému pivu), dokáže pravděpodobně snížit riziko vzniku DM2T o 30 až 53 % v porovnání s rizikem abstinentů či silných konzumentů alkoholu (nad 69 g ethanolu denně). Častá konzumace většího množství alkoholu je naopak riziko DM2T zvyšující až o 43 % (Howard et al. 2004). Míru snížení rizika ovlivňuje BMI, u kterého platí pouze, že jedinci s BMI menším než 22 kg/m<sup>2</sup> mají toto riziko snižené. Pro jedince s hodnotami BMI vyššími než 22 kg/m<sup>2</sup> se již zmíněné riziko při jakémkoliv konzumaci alkoholu zvyšuje. Také druh alkoholu může působit na velikost rizika, nejlepší se zdá být pití vína, nadále pak piva a nejhorší možností jsou vysokoprocentní lihoviny. Pohlaví jedince, je v případě snížení rizika DM2T důležité z důvodu rozdílných hormonů působících v těle ženy a muže. Možný pozitivní účinek mírné konzumace alkoholu je ve zvyšování hladiny estradiolu, což je ženský pohlavní hormon, který pokud je v nedostatku, například při menopauze, způsobuje výrazné přibírání na váze a tím i zvýšené riziko DM2T. Dalšími patrnými účinky mechanismu alkoholu v malém množství jsou jeho zvyšování koncentrace HDL cholesterolu v krvi a snižování inzulínové rezistence (Polsky & Akturk 2017).

Sedavý způsob života má negativní dopady na různé aspekty zdraví, naopak pravidelná fyzická aktivita snižuje inzulínovou rezistenci, zvyšuje svalovou sílu a hustotu kostních minerálů, což působí jako prevence před řídnutím kostí a sarkopenií (ztráta svalové hmoty, síly a funkce svalů v pokročilém věku). Nadále je pravidelná fyzická aktivita přínosná z hlediska snížení tělesné hmotnosti a tuku, zlepšení využití glukózy svalovou hmotou, navracení hladiny glykémie do normálních hodnot a normalizace lipidového profilu (hladiny cholesterolu a tuků v krvi) (Hayes & Kriska 2008). Při pravidelném sportování, kterým je rozumně alespoň 150 minut fyzické aktivity týdně lze snížit riziko DM2T až o 35 až 55 %. Nejlepší výsledky jsou však zaznamenány při spalení 2500 kcal týdně v podobě kombinovaného silového tréninku s tréninkem aerobním. Benefitem aktivního životního stylu je i zlepšení psychického stavu, díky vylučování hormonů navozujících pocit pohody a štěstí, které hrají důležitou roli v otázce rizika DM2T (viz kapitola psychosociální faktory) (Sigal et al. 2013; Colberg et al. 2016).

Riziko DM2T je také závislé na životním prostředí, ve kterém pobýváme, přesněji jde o znečištění vzduchu různými polutanty, které zahrnují prachové částice ve vzduchu (PM), jež se rozlišují na PM<sub>10</sub> (menší než 10 μm), PM<sub>2,5</sub> (menší než 2,5 μm) a ultrajemné částice označované jako UFP nebo PM<sub>0,1</sub> (menší než 100 nm), nadále perzistentní organické polutanty, oxidy dusičnanu, oxid uhelnatý, ozon a oxidy síry. Tyto znečišťující látky jsou většinou produkty různých průmyslových zařízení, lodí, letadel, nákladních i osobních automobilů, spalovacích zařízení v domácnostech, ale také různých lesních požárů a sopečných erupcí (Turner et al. 2011; Shah et al. 2013). Teorie možného působení expozice těmito látkami spočívá ve zvyšování oxidačního stresu v organismu, zvyšování glykovaného hemoglobinu, krevního tlaku, porušení endoteliální funkce a změně sekrece adipocytokinů, resistinu a leptinu, což neodvratně vede k inzulínové rezistenci (Sun et al. 2009). He et al. (2017) ve své metaanalýze kohortních studií našli zvýšené riziko DM2T až o 25 % v případě zvýšení PM<sub>2,5</sub> o 10 μg/m<sup>3</sup> v ovzduší, avšak další polutanty v ovzduší zmíněné výše, jsou s rizikem DM2T pouze spojovány, nicméně toto riziko není prozatím nijak kvantifikováno a je třeba provést další studie (Yang et al. 2020).

### **Zdravotní historie**

Do skupiny ovlivňující riziko DM2T, kterou spojují faktory týkající se zdravotní historie jedinců spadá nízký věk menarche u žen, vysoký krevní tlak, prodělání gestačního diabetu během těhotenství, výskyt metabolického syndromu u jedinců nebo předčasné narození (Bellou et al. 2018).

Časná menarche (méně než 11 let) je spojována s vyšším výskytem inzulínové rezistence (Feng et al. 2008), nadměrnou adipozitou v dětství (Adair & Gordon-Larsen 2001) a dospělosti (Pierce & Leon 2005) a zvýšenou hladinou glukózy v krvi (Saqib et al. 2005). Nadále bývá častým jevem vyšší hodnota BMI u dívek s časným menarche oproti dívkám s pozdějším nástupem menstruace. Možným vysvětlením pro tento jev by mohla být hypotéza, že dřívější menarche vede k postmenstruační akumulaci tukové tkáně během pubertálního vývoje (Van Lenthe et al. 1996). Zvýšené riziko DM2T zapříčiněné brzkým menarche je ale spíše přičítáno hormonálním faktorům než zvýšenému BMI. Tento stav je charakteristický vyššími hladinami estrogenů a nižšími hladinami globulinů vázajících pohlavní hormony v séru, čímž dochází k hyperandrogennímu stavu, tedy stavu s vysokými plazmatickými hodnotami estradiolu a testosteronu, jenž způsobuje polycystický ovarialní



syndrom, ale také zvyšuje riziko DM2T narušením hormonální homeostáze (Ding et al. 2006). Výsledky ze dvou velkých kohortních studií zahrnujících skupinu žen ve věku 26 až 46 let a 34 až 59 let naznačili, že časná menarche je důležitým rizikovým faktorem DM2T s vyšším rizikem pro ženy mladšího středního věku bez přímé souvislosti s BMI (He et al. 2010).

Vysoký krevní tlak neboli hypertenze, je jedním z přidružených znaků doprovázejících DM2T, avšak pokud se vyskytuje samostatně u jedinců netrpících DM2T, může riziko DM2T zvyšovat. Růst rizika DM2T se pohybuje při zvýšení systolického krevního tlaku o 1 mmHg mezi 1-4 % (Gupta et al. 2008). Vzhledem k tomu, že vysoký krevní tlak je úzce spojen s dalšími rizikovými faktory jako je například hyperlipidémie nebo metabolický syndrom, není možné s jistotou určit mechanismus zvyšování rizika. Možný účinek vysokého tlaku ve zvyšování rizika DM2T spočívá ve vazokonstrikci cévního systému a tím narušení průtoku krve a odbourávání glukózy z periferních tkání (Blackburn & Wilson 2006).

Dalším rizikovým faktorem z této skupiny je gestační diabetes, lidově řečeno těhotenská cukrovka. Jak z názvu vyplývá objevuje u těhotných žen, nejčastěji ve třetím trimestru těhotenství. Jedná se především o ženy, které trpí genetickou predispozicí pro diabetes mellitus 1. typu nebo nediodagnostikovaným asymptomatickým diabetes mellitus 2. typu. Mezi rizikové faktory patří vyšší věk (nad 30 let), špatná životospráva nebo obezita. Zpravidla se objevuje inzulinová rezistence a nedostatečná funkce slinivky břišní, která nereaguje na zvýšenou potřebu produkce inzulinu. Tento typ diabetu většinou přetrvává pouze po dobu těhotenství a po odloučení placenty se navrácí do normálního stavu (Reece et al. 2009). Často se ale objevují případy, kdy diabetes přetrvává i po porodu nebo se u těchto žen vyskytne prediabetes. Tyto případy spojují vyšší hodnoty BMI, glykovaného hemoglobinu a hladiny glukózy v krvi nalačno a 2 hodiny po jídle. Ženy s pokračujícím diabetes nebo prediabetes jsou z větší části případů mladšího věku v době porodu (pravděpodobně z důvodu rodinné anamnézy), méně konzumují alkohol, jsou méně fyzicky aktivní, jejich příjem energie je vyšší a pocházejí z rodin s nižšími příjmy a menší vzdělaností. Riziko DM2T u žen, jež prodělají gestační diabetes je až 13krát vyšší než u žen bez gestačního diabetes a v rámci prediabetes jde o zvýšení rizika až 2,15krát (Lo et al. 2006; Shen et al. 2018).

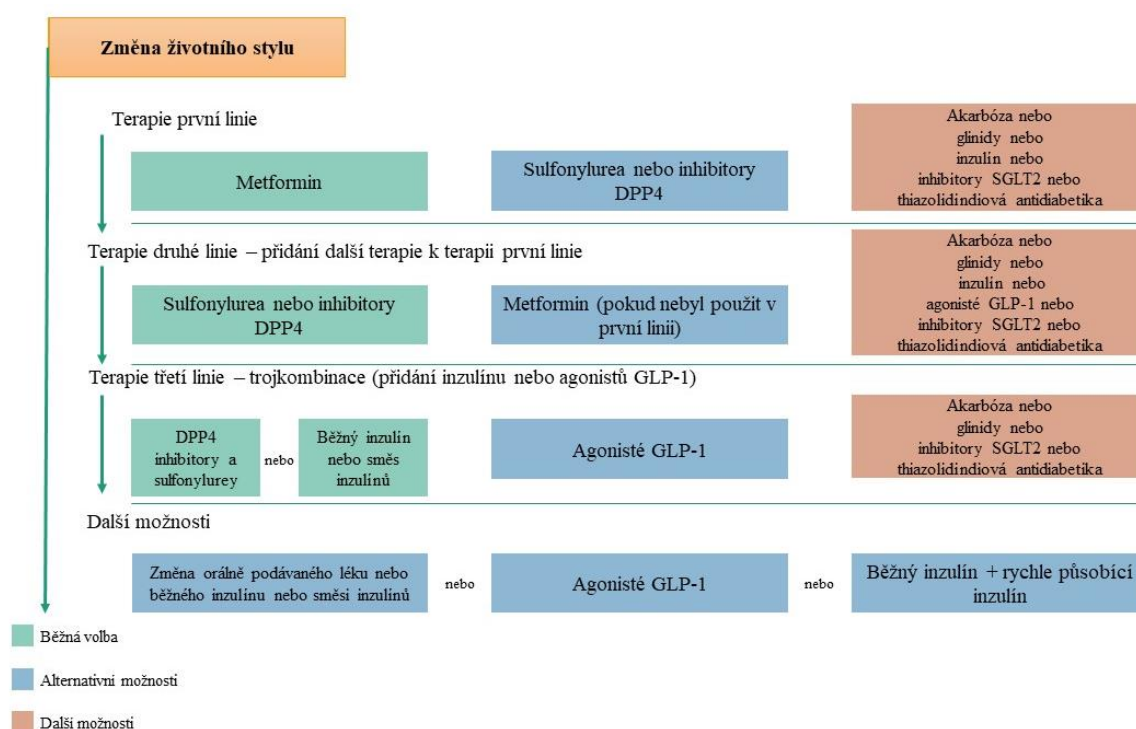
Metabolický syndrom je jedním z největších rizik při vzniku DM2T a je signálním znakem rozvoje DM2T. Do metabolického syndromu je řazeno několik fyziologických jevů, které se vyskytují v odlišných hodnotách od zdravých jedinců, přesněji se jedná o zvýšený obvod pasu, zvýšený krevní tlak, nízký HDL cholesterol, a naopak vysoký obsah triglyceridů v séru a hyperglykémii. Metabolický syndrom je diagnostikován v případě, že se u jedince objeví alespoň 3 z 5 již zmíněných znaků metabolického syndromu, přičemž se u těchto jedinců i velice často objevuje inzulinová rezistence (Grundy et al. 2004). Metabolický syndrom je schopný zvýšit riziko DM2T až čtyřnásobně (Park et al. 2002). DM2T se v rámci 8 let od diagnostiky metabolického syndromu objevilo u zhruba 60 % mužů a 45 % žen (Wilson et al. 2005).

Předčasné narození je posledním z této skupiny rizikových faktorů, nejedná se pouze o předčasně narozené jedince, ale i o jedince s nízkou porodní váhou v poměru s výškou novorozence. Princip rizika spočívá především ve snížené citlivosti na inzulin, která se může v pozdějším věku rozvinout v DM2T. Odhadem lze říci, že až 35 % případů DM2T je možné přičítat snížené porodní hmotnosti či předčasnému narození (Barker et al. 1993). Obzvláště

ohroženi jsou jedinci narození mezi 24. až 32. týdnem těhotenství, pravděpodobně z důvodu metabolických změn, kdy je citlivost na inzulín trvale změněna (Roseboom et al. 2001).

### 3.1.1.5 Léčba diabetes mellitus 2. typu

Léčba DM2T je určována podle stupně hyperglykémie a podle dalších onemocnění spřažených s DM2T. Léčba DM2T zahrnuje změnu životního stylu v kombinaci s léčivými látkami, která jsou podávána jak per-orální tak injekční cestou. Léčiva nadále lze rozdělit podle místa účinku na léky s účinky závislými na trávicím traktu, inhibitory sodíkovo-glukózového kotransportéru 2, léky působící prostřednictvím CNS, upravené inzulíny, léky zvyšující sekreci inzulínu a inzulínové senzibilizátory, schéma volby jednotlivých léků a jejich pořadí je vyobrazeno na obrázku č. 8.



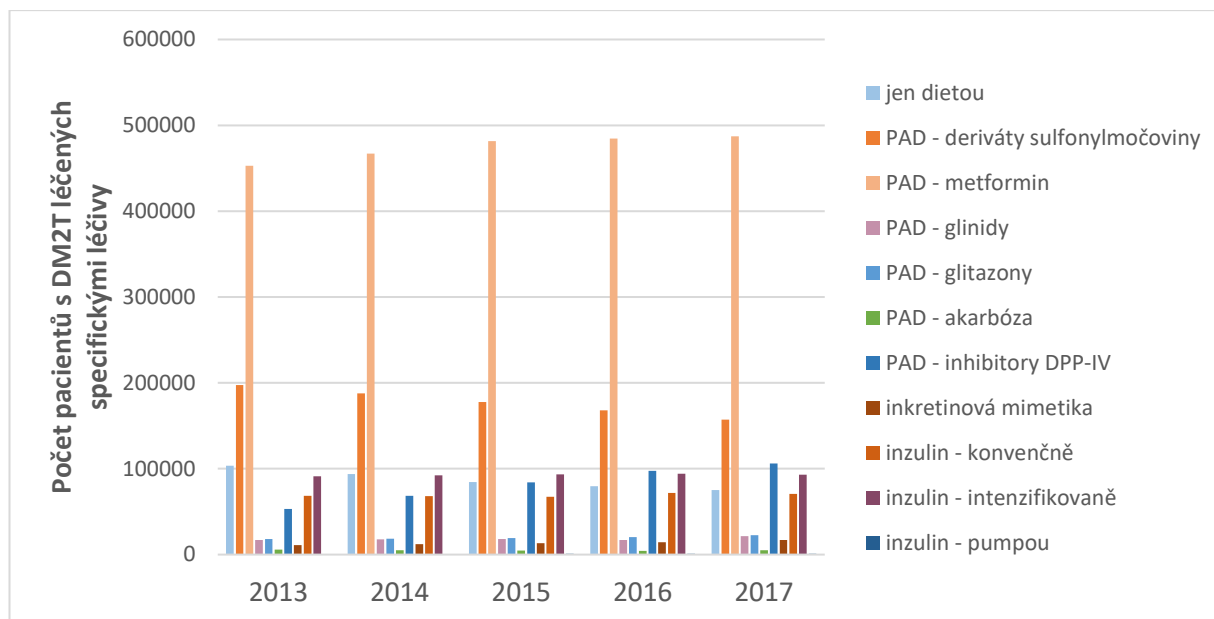
Obrázek č. 8 – Schéma výběru jednotlivých léčiv a jejich pořadí u pacientů trpících DM2T (Marín-Peñalver et al. 2016).

Všechna používaná léčiva se dělí do dvou skupin dle způsobu podávání, první skupina zahrnuje léky podávané per-orálně a do druhé skupiny se řadí léčiva podávaná injekčně. Léčiva používaná při léčbě DM2T lze dělit i podle jejich specifických účinků v organismu do skupin antidiabetik sulfonylurey drhé generace, biguanidová antidiabetika, thiazolidindiová antidiabetika, inhibitory  $\alpha$ -glukosidázy, inhibitory DPP4, inhibitory SGLT2, glinidy, pryskyřice vázající žlučové kyseliny, agonisté dopaminových receptorů, analogy amyloidového polypeptidu, agonisté receptoru GLP-1, rychle a krátkodobě působící inzulín, středně dlouho působící inzulín a dlouhodobě působící inzulín (viz tabulka č. 1) (Kahn et al. 2014).

Tabulka č. 1- Rozdělení léčiv DM2T do skupin podle způsobu podávání (Kahn et al. 2014).

<i>Léčiva podávaná per-orálně</i>	<i>Léčiva podávána injekčně</i>
<b>Antidiabetika sulfonylurey druhé generace</b>	<b>Analogy amyloidového polypeptidu ostrůvků</b>
Glibenklamid (glyburid)	Pramlintid
Gliklazid	<b>Agonisté receptoru GLP-1</b>
Glimepirid	Exenatid
Glipizid	Liraglutid
<b>Biguanidová antidiabetika</b>	Lixisenatid
Metformin	<b>Rychle a krátkodobě působící inzulín</b>
<b>Thiazolidindiová antidiabetika</b>	Rozpustný inzulín (běžný inzulín)
Pioglitazon	Inzulín aspart
Rosiglitazon	Inzulín glulisin
<b>Inhibitory <math>\alpha</math>-glukosidázy</b>	Inzulín lispro
AkARBóza	Inzulín zink-amorf (inzulín semilente)
Miglitol	<b>Středně dlouho působící inzulín</b>
Voglibóza	Isofanový inzulín (inzulín NPH)
<b>Inhibitory DPP4</b>	Inzulín zinek (inzulín lente)
Alogliptin	<b>Dlouhodobě působící inzulín</b>
Linagliptin	Inzulín zinek-krystalin (inzulín ultralente)
Saxagliptin	Inzulín detemir
Sitagliptin	Inzulín glargin
Vildagliptin	
<b>Inhibitory SGLT2</b>	
Kanagliflozin	
Dapagliflozin	
<b>Glinidy</b>	
Nateglinid	
Repaglinid	
<b>Pryskyřice vázající žlučové kyseliny</b>	
Kolesevelam	
<b>Agonisté dopaminových receptorů</b>	
Bromokriptin	

Nejčastěji používanými léčivy v ČR je v první řadě metformin, dále deriváty sulfonylmočoviny a poté dieta, inzulín podávaný intenzifikovaně, inzulín podávaný konvenčně a inhibitory DPP4 (viz příloha č. 1). Naopak nejméně používaný lék v České republice je akARBóza. Pořadí je u podávaných léků stále a v průběhu let se víceméně nemění (viz graf č. 1)(Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016).



Graf č. 1 – Množství pacientů s DM2T léčených jednotlivými léčivými v České republice v letech 2013-2017. Zdroj dat: (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016).

### Léky s účinky závislými na trávicím traktu

Mezi léky ovlivňující DM2T skrze trávicí trakt se řadí skupina inhibitorů  $\alpha$ -glukosidázy, analogy amylinu, pryskyřice vázající žlučové kyseliny, agonisté receptoru GLP-1 a inhibitory DDP4 (Drucker & Nauck 2006; Marina et al. 2012).

Inhibitory  $\alpha$ -glukosidázy působí na principu oddalování degradace komplexních sacharidů v gastrointestinálním traktu (GIT), jsou tedy používány k léčbě postprandiální hyperglykémie a měli by se jim vyhnout pacienti s nadměrnou poruchou ledvin (Van De Laar et al. 2005). Jejich nevýhodou je velké množství nežádoucích účinků jako například průjem a flatulace (Chiniwala & Jabbour 2011), nejnovější z nich – Voglibóza však prokázala výrazné zlepšení glukózové tolerance u pacientů a také sníženou rychlost progresu DM2T (Kawamori et al. 2009).

Analogy amylinu zpomalují vyprazdňování žaludku a tím i absorpci glukózy, patří mezi ně Pramlintid. Pramlintid se používá pouze u pacientů užívajících prandiální inzulin, jeho účinnost spočívá v kopírování účinků amylinu a značnou výhodou užívání je, že nezpůsobuje nárůst hmotnosti a hypoglykémii (Younk et al. 2011). Pramlintid zpomaluje vyprazdňování žaludku, podporuje pocit sytosti a snižuje postprandiální nárůst hladiny glukagonu, čímž je schopen modifikovat hladinu glukózy v krvi především během jídla a krátce po jídle (Kong et al. 1998). Pramlintid je celkově dobře snášen a jako vedlejší účinky se objevuje většinou pouze nauzea, která vymizí do 4 týdnů od začátku užívání, neměl by být podáván pacientům s hypoglykemií a podáváme ho pouze před jídlem obsahujícím alespoň 250 kcal nebo 30 g sacharidů (Heise et al. 2004).

Další skupinou látek řadící se do léků ovlivňující GIT jsou pryskyřice vázající žlučové kyseliny, z nichž je nejpoužívanější Kolessevelam. Mechanismus účinku spočívá, jak již názvu vyplývá, v navázání žlučových kyselin, čímž je snižován cholesterol a ovlivňována produkce gastrointestinálních peptidů, jež mohou snižovat koncentrace glukózy v krvi (Marina et al.

2012). Nežádoucí účinky se projevují poměrně často a jsou spojeny s GIT (nauzea, zácpa, dispepsie), Kolesevelam také zvyšuje množství triglyceridů v séru o 20 % (Fonseca et al. 2008).

Léky, které mají vliv na metabolismus inkretinů lze řadit do dvou skupin léčiv, a to sice agonisty receptoru GLP-1 a inhibitory DDP4. Agonisti GLP-1 mají podobný nebo vyšší účinek jako GLP-1 a GIP ale oproti inkretinům mají delší poločas rozpadu, používají se často jako doplněk při dietě a fyzické aktivitě u pacientů s DM2T a nehrozí u nich hypoglykémie (Drucker & Nauck 2006). Užívání agonistů GLP-1 vede ke zlepšení udržování hladiny glykémie, nepřibírání na hmotnosti, ale také pozitivně ovlivňují systémový zánět, zdraví jater, kardiovaskulárního systému, spánek a CNS (Stonehouse et al. 2012). Inhibitory DDP4 naopak prodlužují životnost přirozených inkretinů pomocí blokování dipeptidyl peptidázy-4, která je zodpovědná za poměrně brzký rozpad inkretinů (Drucker & Nauck 2006). Tím zlepšují funkci Langerhansových ostrůvků a přispívají k udržování stálé hladiny glykémie. Tato léčiva jsou všeobecně dobře snášena a nezpůsobují zvyšování hmotnosti ani riziko hypoglykémie (Pratley & Salsali 2007).

### **Inhibitory sodíkovo-glukózového kotransportéru 2**

Léčiva ovlivňující funkci ledvin zaujímají pouze jednu skupinu – inhibitory SGLT2. Ledviny jsou důležité orgány ovlivňující glykémii z důvodu reabsorpce a vylučování glukózy, ale také v nich probíhající glukoneogenezi. Inhibitory SGLT2 fungují na principu snížení reabsorpce glukózy ledvinami působením na sodíkovo-glukózový kotransportér 2 (reabsorbuje 90 % glukózy v proximálním tubulu), čímž efektivně snižují glykémii, tělesnou hmotnost, krevní tlak a zvyšují množství glukózy v moči (Wright et al. 2011). S vysokým množstvím glukózy v moči se váží i nejčastější nežádoucí účinky těchto léčiv, které zahrnují až pětikrát vyšší výskyt mykotických infekcí genitálií a až 40% nárůst infekcí dolních močových cest (Vasilakou et al. 2013). Mohou také ovlivnit potencionální riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění, z důvodu jejich vedlejšího účinku - zvyšování hladiny HLD a LDL cholesterolu, v případě, že nepříznivé účinky zvýšení LDL cholesterolu převýší pozitivní účinky HDL cholesterolu (Lamos et al. 2013).

### **Léky působící prostřednictvím CNS**

Jediný schválený lék fungující prostřednictvím CNS je Bromokriptin. Lze ho zařadit do skupiny agonistů dopaminových receptorů, jež fungují centrálně na bázi regulace cirkadiánního rytmu (= biologický rytmus s periodou 20 až 28 hodin, jedná se o tzv. denní rytmus zahrnující cyklické změny fyziologických funkcí jako např. sekrece hormonů, tělesná teplota, krevní tlak atd.)(Holt et al. 2010). Tento cirkadiánní rytmus je částečně spojen s hodinovými geny, které jsou exprimovány v centrálních a periferních nervových tkáních a do jisté míry ovlivňují chod orgánových soustav a jejich metabolismus (Bass & Takahashi 2010). Účinek Bromokriptinu zřejmě spočívá v dlouhodobém snížení hladiny glykémie, Mikhail (2011) ve své studii účinků Bromokriptinu po dobu 24 týdnů poukázal na snížení hladin HbA1c o 0,4 až 0,5 % u pacientů užívajících Bromokriptin v porovnání s pacienty užívající placebo a 0,0 až 0,2 % v porovnání s průměrnými pacienty trpící DM2T.

## **Upravené inzulíny**

Upravené inzulíny jsou inzulíny synteticky vyráběné, u kterých je zaměřena pozornost na rychlost účinku a jsou podávány vždy injekčně. Dělí se do tří skupin právě podle rychlosti působení na rychle a krátkodobě působící, středně dlouho působící a dlouhodobě působící (DeWitt & Hirsch 2003). Inzulíny s rychlou a krátkodobou působností jsou nejvíce podobné inzulínu produkovaným beta-buňkami a nejlépe simulují jeho postprandilální účinky, avšak jejich nevýhodou je možné vyvolání hypoglykémie při vyšší dávce inzulínu, než je třeba na utilizaci přijaté glukózy. Inzulíny s dlouhodobou působností mají nezanedbatelnou výhodu ve flexibilitě podávání, nižší četnosti podávání a menší riziko hypoglykémie, čímž jsou pro diabetiky jednodušší na užívání s eliminací chyb lidského faktoru (Cameron & Bennett 2009).

## **Léky zvyšující sekreci inzulínu**

Látky povzbuzující inzulínovou produkci zahrnují skupinu sulfonylurey a glinidů. Sulfonylurey pracují na principu zvyšování produkce inzulínu beta-buňkami do takové míry, že je hladina inzulínu v krvi schopna překonat inzulínovou rezistenci, je nastolena normální hladina glykémie nalačno a dochází ke snížení hladiny HbA1c. Tento účinek však není dlouhodobý a užívání léků ze skupiny sulfonylurey nemá ochranný účinek na beta-buňky, mohou dokonce i urychlit jejich selhání z důvodu vyčerpání (Maedler et al. 2005). Další negativum týkající se těchto léků je častý výskyt hypoglykémie, zvyšování tělesné hmotnosti u pacientů a je možné, že zvyšují riziko incidence kardiovaskulárních onemocnění (Roumie et al. 2012).

Nadále pak glinidy jsou látky krátkodobě zvyšující produkci inzulínu, je nutno je vždy podávat před jídlem a ačkoliv nezpůsobují hypoglykémii v takové míře jako sulfonylurey, nezabraňují rozvoji poklesu funkce beta-buněk a zvyšování hladiny HbA1c (Simpson et al. 2006).

## **Inzulínové senzitivátory**

Thiazolidindiony (Pioglitazon, Rosiglitazon) jsou léky působící jako inzulínové senzibilizátory, podstata jejich účinku tkví ve zvyšování účinku inzulínu v kosterním a srdečním svalstvu, játrech a adipocytech, účinkují také na beta-buňky u nichž zvyšují a zachovávají sekreci inzulínu (Gastaldelli et al. 2007). Thiazolidindiony disponují velkým množstvím pozitivních účinků – podílejí se na metabolismu glukózy, zvyšují beta-oxidaci tuku, snižují hladinu volných mastných kyselin v séru, snižují hladinu zánětlivých cytokinů a zvyšují hladinu adiponektinu (Miyazaki et al. 2003). Všechny tyto účinky zajišťují dlouhodobý příznivý efekt thiazolidindionů na inzulínovou rezistenci, metabolický syndrom, snížení HbA1c a snížení pravděpodobnosti infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a kardiovaskulárních onemocnění až po dobu 5 let (Dormandy et al. 2005). Nežádoucí účinky této skupiny léků se objevují zejména při dávce větší než 30 mg denně a způsobují retenci vody v organismu, přibývání tukové hmoty (běžné u těchto léčiv i při optimálních dávkách, čím větší je zvýšení hmotnosti, tím jsou lepší hladiny HbA1c a zlepšuje se citlivost na inzulín i funkčnost beta-buněk) a zlomenin objevujících se u žen po menopauze (DeFronzo et al. 2013).

Metformin patří do skupiny léčiv nazývané biguanidová antidiabetika, zvyšující senzitivitu tkání k inzulínu a snižující glykémii, nejčastěji je používán u obezních pacientů nebo pacientů s nadváhou a zdá se být první volbou v řadě léčiv DM2T (Collier et al. 2006).

Metformin je schopen ve střevech měnit složení mikrobioty (Shin et al. 2014) a aktivovat slizniční AMP-aktivovanou proteinovou kinázu (AMPK), jež je schopná udržovat integritu střevní bariéry. V kombinaci s aktivací AMPK v hepatocytech takto snižuje metformin hladiny lipopolysacharidu (LPS, toxin uvolňovaný do okolí po zániku buněčné stěny gramnegativních bakterií) v krevním oběhu a játrech (Zhou et al. 2001). Jakmile se metformin dopraví ze střev do jater může inhibovat glukoneogenezi prostřednictvím čtyř rozdílných mechanismů. První mechanismus spočívá v aktivaci jaterní AMPK skrze jaterní kinázu B1 (LKB1) a snížením Gibbsovy volné energie (extenzivní stavová termodynamická veličina, v nepříznivých hodnotách tvoří termodynamické bariéry a brání glukoneogenezi)(Garber et al. 2016). Druhý princip stojí na inhibici glukagonem vyvolané tvorby cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) skrze blokaci adenylátcyklázy (enzym katalyzující přeměnu ATP na cAMP) (Cappuccio et al. 2011). Třetí způsob inhibice glukoneogeneze nastává při koncentracích metforminu 5 mmol/l krve, probíhá prostřednictvím inhibice komplexu I (NADH-dehydrogenáza, zajišťuje přenos elektronů v dýchacím řetězci) v mitochondriálním elektronovém transportním řetězci, čímž redukuje ATP a zvyšuje poměr AMP ku ATP, tento zvýšený poměr AMP/ATP by měl aktivovat AMPK (McNeil et al. 2013). Poslední, čtvrtý mechanismus závisí na inhibici glycerol-3-fosfátdehydrogenázy (GPDH, hlavní donor elektronů do řetězce transportu elektronů v mitochondriích), která potlačí proces glukoneogeneze z látku ovlivněním transportu NADH z cytoplazmy do mitochondrií (An & He 2016).

Metformin se využívá jako první volba léku pro mnoho pacientů, je schopen snižovat glykémii nalačno až o 20 % a množství HbA1c snížit o 1,5 %. Je velice dobře snášen i v kombinaci s jinými léčivy (sulfonylurey, glinidy, inhibitory  $\alpha$ -glukosidázy, thiazolidindiony, inzulíny, agonisty receptoru GLP-1, inhibitory DPP4 a inhibitory SGLT2)(Lalau et al. 2015). Kontraindikace se mohou objevit u jedinců, kteří mají predispozice k laktátové acidóze (v organismu se hromadí kyselina mléčná nebo se nedostatečně odbourává), nadále může být problém poškozená funkce ledvin souběžně s onemocněním jater a nadměrným příjmem alkoholu a nestabilní či akutní srdeční selhávání (Lu et al. 2013).

Nežádoucí účinky metforminu jsou ve většině případů spřaženy s GIT, patří mezi ně anorexie, nevolnost, abdominální diskomfort a průjem, avšak obvykle jsou velmi mírné a přechodné. Další nevýhodou metforminu je snížení vstřebávání vitamínu B12 ve střevě. Na druhou stranu má metformin spoustu pozitivních účinků a to sice, že snižuje hladiny volných mastných kyselin, triglyceridů a mírně i LDL cholesterolu v krvi a mírně zvyšuje hladiny HDL cholesterolu (Song 2016).

### **Změna životního stylu**

Změnou životního stylu lze z velké části onemocnění DM2T zmírnit či zvrátit jeho rozvoj, je doporučována všem pacientům s diagnostikovaným prediabetes a DM2T. Základním stavebním kamenem změny životního stylu je změna jídelníčku a zařazení pohybu, jež jsou hlavní určující faktory energetické bilance, která by měla být nastavena individuálně dle fyzického stavu pacienta (Siminerio et al. 2018). Další důležité kritérium je dostatek spánku, měl by dosahovat alespoň 7 hodin za noc (Garber et al. 2016). Důvodem je především účinek nedostatku spánku, který prohlubuje inzulínovou rezistenci, hypertenzi, hyperglykémii a dyslipidémii (McNeil et al. 2013). Vzhledem k tomu, že u většiny pacientů trpících DM2T lze

nalézt určitý stupeň nadváhy nebo obezity (Nguyen et al. 2011), které jsou jak již bylo zmíněno spojeny s inzulínovou rezistencí, poruchami inzulínové sekrece, vznikem a progresí diabetu (Bloomgarden 2003). Z tohoto důvodu je často navrhováno pacientům snížit jejich příjem energie o 500 až 1000 kcal jejich energetické potřeby (Fernández et al. 2012), čímž dochází ke snížení hmotnosti a zároveň zvýšení citlivosti na inzulín a zlepšení celkového stavu DM2T (Escalante-Pulido et al. 2003).

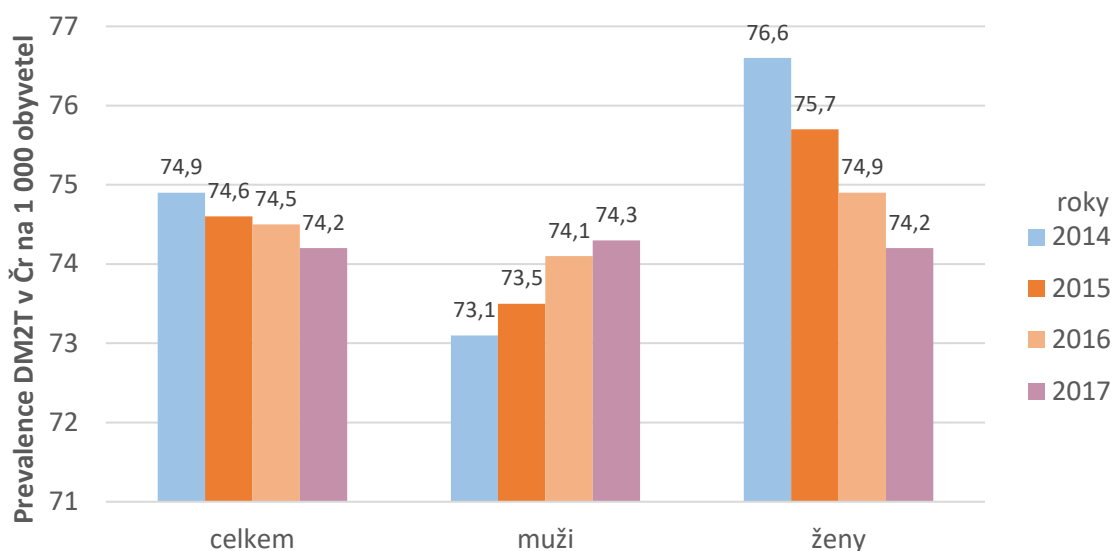
Skladba jídelníčku se z velké části odvíjí také na přidružených onemocněních pacientů, všeobecně však platí podobná pravidla jako pro zdravou populaci. Jídelníček pro pacienty s DM2T by měl obsahovat alepoň 25 g vlákniny denně pro ženy a 38 g vlákniny denně pro muže (Evert et al. 2014). V rámci makronutrientů se množství příjmu bílkovin pohybuje mezi 15-20 % z celkového energetického příjmu, doporučené množství tuků je 35-37 % (Vitolins et al. 2009) z čehož by nasycené mastné kyseliny neměli překračovat více než 20 % z celkového příjmu tuků, n-3 a n-6 by měly zaujímat okolo 30 % a mononenasycené by se měly pohybovat okolo 50 % z celkového příjmu tuků (ORIGIN Trial Investigators 2012). Množství sacharidů je doporučováno konzumovat 50 % z celkového energetického příjmu, přičemž zdroji by měly být především komplexní sacharidy, které neovlivňují glykémii nárazově, ale spíše postupně ((CDC) & Health 2014). Nadále je doporučováno zredukovat příjem sodíku na méně než 2300 mg denně, jež odpovídá příjmu 6 g kuchyňské soli za den, restrikce příjmu soli je důležitá i z důvodu častého výskytu hypertenze u pacientů s DM2T (Hsia 2015).

#### 3.1.1.6 Incidence diabetes mellitus 2.typu

Celosvětově je DM2T devátá nejčastější příčina úmrtí a bylo jím postiženo v roce 2017 6,28 % celosvětové populace, výskyt na 100 000 obyvatel činil 6059 případů DM2T. Zároveň má diabetes na svědomí až 1 milion úmrtí ročně. Výskyt DM2T každoročně roste, k roku 2030 je předpokládán vzrůst případů DM2T až na 7079 případů na 100 000 obyvatel (viz příloha č. 2), jenž zrcadlí nárůst obézních obyvatel a s tím i spojený vyšší počet jedinců trpící celou škálou metabolických onemocnění (Khan et al. 2020).

V rámci výskytu DM2T v České republice je prevalence DM2T z roku 2017 7420 případů DM2T na 100 000 obyvatel, jenž je znatelně vyšší v porovnání s celosvětovou prevalencí, avšak oproti roku 2014 kdy byla prevalence DM2T v ČR 7490 na 100 000 obyvatel je patrné zlepšení. Co se týče rozdílnosti hodnot prevalence mužů a žen v ČR, je zajímavý trend v markantním snižování prevalence DM2T u žen a znatelného zvyšování prevalence u mužů (viz graf č. 2) (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016).





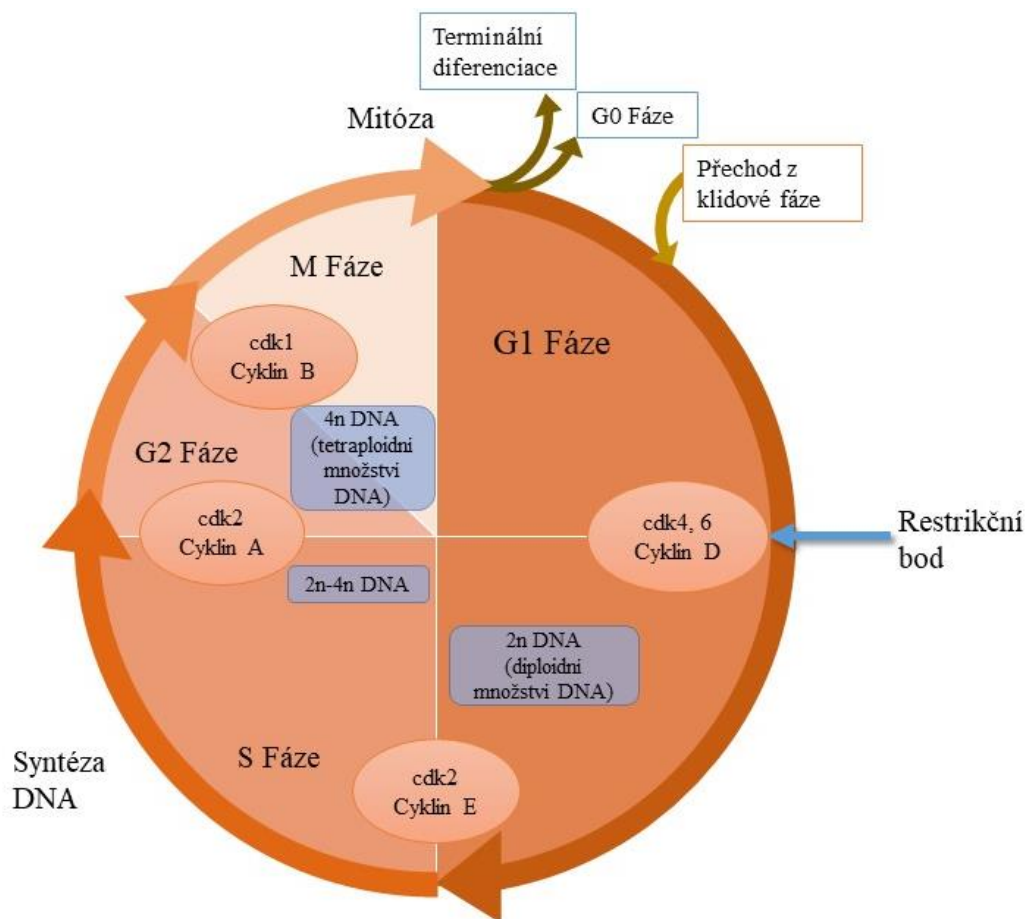
Graf č. 2 – Prevalence DM2T v ČR na 1 000 obyvatel v letech 2014-2017. Zdroj dat: (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016)

### 3.2 Karcinomy jater, pankreatu, kolorekta a rekta, ledvin a močového měchýře

Vznik karcinomů jater, pankreatu, kolorekta a rekta, ledvin a močového měchýře má společný mechanismus, který je charakterizován přeměnou normálních buněk na buňky neoplastické a je nazýván jako tzv. maligní transformace. Zdravá buňka za normálních okolností udržuje takzvanou buněčnou homeostázu, která je dána dynamickou rovnováhou dějů odehrávajících se uvnitř buňky. Tyto děje jsou geneticky podmíněné a patří mezi ně proliferace buněk, programovaná buněčná smrt a terminální diferenciaci buněk (Bissell 1981). Jakmile je tato rovnováha porušena dochází k neoplastické transformaci a vzniku maligních buněk jejichž základními vlastnostmi je zvýšená proliferační aktivita bez reakcí na vnitřní či vnější signály regulující tuto aktivitu, snížený rozsah programované buněčné smrti, jež zabraňuje aktivaci apoptózy a dediferenciaci (proces opačný diferenciaci, při kterém buňky ztrácí schopnost vyžít a získávat specifické funkce a vlastnosti). Další vlastnosti velmi často přítomné u nádorových buněk jsou nesmrtelnost, zvýšená invazivita, neoangiogeneze, autonomie, u které lze pozorovat sníženou závislost na kontaktu s ostatními buňkami, substrátem a snížená závislost růstových faktorech a nestabilita jejich genetické informace (Testa & Tschlis 2005).

Pro nádorové buňky je charakteristická ztráta mechanismů regulujících proliferační aktivitu buněk. Buněčný cyklus (viz. obrázek č. 9) je základním stavebním kamenem proliferace, skládá se z G1 fáze, ve které dochází k syntéze RNA a dalších bílkovin (buňka obsahuje diploidní DNA), dále cyklus pokračuje do S fáze, kde dochází k syntéze DNA a její množství se zdvojnásobí. Z S fáze pokračuje buněčný cyklus do G2 fáze pro níž je charakteristická proteosyntetická aktivita a buněčné DNA je tetraploidní, jakmile je DNA tetraploidní nastává mitotická fáze, při níž dochází k dělení buňky (cytokineze) a dělení jádra (karyokineze), tato mitotická fáze se dále dělí na profázi, prometáfázi, metafázi, anafázi,

telofázi a cytokinezi. Délka buněčného cyklu trvá cca 20 až 24 hodin (z tohoto časového rozpětí zastává mitóza pouze hodinu) a na jeho konci může buňka pokračovat do G0 fáze (klidová fáze) nebo do G1 fáze, zopakovat celý cyklus a nadále se dělit (Collins et al. 1997). V případě maligních buněk nedochází ke zkrácení buněčného cyklu a jejich generační čas zůstává stejný jako u zdravých buněk (Kastan & Bartek 2004).



Obrázek č. 9-Schéma normálního buněčného cyklu (Schafer 1998)

Výše zmíněný buněčný cyklus je řízen kontrolními body pomocí enzymů (vyobrazeny na obrázku č. 9). První kontrolní bod se nachází na přechodu mezi fází G1 a S fází, druhý na konci G2 fáze a třetí v závěrečné fázi mitózy před anafází. Tyto regulační mechanismy jsou založeny na vztahu cyklin-dependentní kinázy (cdk) a cykliny. Tento komplex cdk-cyklin je pak schopen fosforylovat cílové proteiny v místě serinu a threoninu (Dhanasekaran et al. 1998). Hladiny cdk v buňce se nemění a jejich množství je konstatní, naopak hladiny cyklinu se v průběhu buněčného cyklu mění a rozpad komplexu cdk-cyklin je nezbytný pro průběh buněčného cyklu. Přestup buňky z klidové fáze do G1 fáze je řízen cyklinem D, na který se váže cdk4 nebo cdk6, pokud v této fázi dochází ke zvýšené expresi cyklinu D a E je urychlováno trvání G1 fáze, naopak pokud je cyklin D inaktivován dochází k blokadě vstupu buněk do S fáze. V přechodu mezi G1 fází a S fází se objevuje komplex cyklin E-cdk2, cdk2 se poté váže na přechodu mezi S fází a G2 fází s cyklinem A. Vstup do mitózy je ovlivněn cyklinem A a cyklinem B vázající se na cdk1, tento komplex řídí celou řadu reakcí souvisejících s mitózou (např. fosforyluje jaderný laminin, histon H1, vimentin nebo kadesmon). Vyvolává také kondenzaci chromozomů, rozpad

jaderných lamel, intermediálních filament a reorganizaci mikrofilament. Komplexy cdk-cyklin jsou řízeny inhibitory cdk, např. protein p16 blokuje cyklinD-cdk4; protein p21 (syntetizován po stimulaci p53) blokuje přechod mezi G1 a S fází; protein p27 blokuje G1 fázi (inhibice cyklinE-cdk2 a cyklinD-cdk4) a je aktivován TGF- $\beta$  (transformující růstový faktor  $\beta$ ) a inaktivován IL-2 (interleukin 2)(J. Hertzog et al. 1994; Schafer 1998).

Maligní buňky mají také porušenou správnou diferenciaci na rozdíl od zdravých buněk. V případě zdravých buněk se dělí (na rozdíl od buněk nádorových) pouze kmenové buňky, jež jsou schopny dělit se asymetricky. Tato asymetrie spočívá v rozdílném osudu dvou dceřiných buněk, z nichž jedna přejde do klidové fáze G0 a nahradí kmenovou buňku a druhá dceřinná buňka přejde do fáze diferenciaci a není již schopna dalšího dělení (Altman et al. 2002).

Buněčná smrt neboli apoptóza hraje další důležitou roli v karcinogenezi. Jde o naprogramovaný buněčný samodestrukční mechanismus, při kterém dochází úmrtí buňky bez uvolnění jejího obsahu, jež by mohl v případě úniku vyvolat zánětlivou reakci. Rozpadem takto usmrcených buněk vznikají apoptosómy, které jsou fagocytovány. Pokud je mechanismus apoptózy narušen a buňky neumírají zvyšují tak nadále svoji rezistenci vůči apoptóze. Touto rezistencí je tvořeno ideální prostředí pro mutaci genů a rozvoj karcinomů. Velice důležitou roli v ovlivňování buněčné apoptózy hrají geny řídící kaspázy (proteázy štěpící proteiny v místě kyseliny asparágové). U člověka lze nalézt 13 druhů kaspáz, většina z nich je neaktivních ve formě prokaspáz a jsou aktivovány proteolyticky. Apaf-1 je dalším důležitým genem, je schopný se vázat na cytochrom C a aktivovat tak kaspázu 9. U buněk neobsahující Apaf-1 byla nalezena rezistence vůči indukci apoptózy (Scott et al. 2007). Důležitou skupinu tvoří proteiny Bcl-2 (řízeny proteinem p53) z nichž některé proteiny působí jako supresory apoptózy (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W) blokací uvolňování cytochromu C, který pokud se vyskytuje volně signalizuje zahájení apoptózy. Naopak proteiny z této skupiny (Bax, Bak, Bad) mají účinek proapoptotický umožňující uvolňování cytochromu C z mitochondrií a jejich inaktivace (Bax) je popsána například u kolorektálního a rektálního karcinomu. Významné pro aktivaci apoptózy jsou i specifické receptory TNF a Fas, pokud se na tyto receptory naváže ligand dochází k aktivaci prokaspázy 8 a následně dalších kaspáz, zejména kaspázy 3 štěpící řadu proteinů, aktivující DNAázu podporující tak apoptotické procesy (Orrenius 2004).

Nesmrtelnost buněk je typickým znakem nádorových buněk, za normálních podmínek se u buněk nachází tzv. Hayflickův limit, který činí okolo padesáti buněčných cyklů, kterými je buňka limitována. Nádorové buňky nejsou nijak limitovány a jsou prakticky nesmrtelné, tato nesmrtelnost je dána odlišnou aktivitou telomerázy, která konstantně doplňuje ztracené telomery a zajišťuje tak neomezenou schopnost proliferace (Harley et al. 1994).

Otázka aktivity telomerázy je velice důležitá, DNA polymeráza totiž není schopna replikovat lineární molekuly DNA až do konce a tento problém je vyřešen nekódujícími strukturami na konci chromozomů, jež nazýváme telomery. Telomery jsou tvořeny sekvencemi nukleotidů přesněji šesticí nukleotidů TTAGGG, jejichž počet opakování je v rozmezí mezi 500 až 2000 (Meyerson 2000). Telomery také zastávají ochrannou funkci konců chromozomů před působením nukleáz a ligáz. Při každé replikaci DNA dochází k úbytku telomer o 50 až 200 párů bází, avšak pokud jsou telomery zkráceny na určitý limit může dojít k poškození DNA a dochází k zástavě dělení. Telomery je možno také doplňovat pomocí enzymu telomerázy, ta je ale aktivní pouze v době maximální proliferační aktivity, a to sice při embryonálním vývoji

plodu, k reaktivaci telomerázi dochází v případě maligní transformace a buňky tak získávají neomezenou možnost proliferace (Shay & Wright 2011).

Dalším důvodem, proč jsou maligní buňky natolik expanzivní je jejich nezávislost na růstových faktorech, přítomnosti dalších buněk, schopnost růstu v anaerobním prostředí a schopnost tvořit kolonie. Schopnost tvořit kolonie je jev, který se nazývá plating efficiency (PET) a u zdravých buněk se pohybuje okolo 10 % na rozdíl od maligních buněk, jejichž PET dosahuje až 100 % (Zheng 2008). Dalším rozdílem mezi zdravými a nádorovými buňkami je v potřebě kontaktu s podkladem během proliferace, nádorové buňky na rozdíl od zdravých, mají schopnost se množit i bez kontaktu s podkladem v tekutém médiu. Zdravé buňky jsou nadále limitovány také kontaktní inhibicí pohybu a proliferace, která u nádorových buněk schází a získávají tak neomezený pohyb a prostor, díky čemuž rostou do vysokých hustot a v několika vrstvách. Nádorové buňky se navíc chovají vůči svému okolí agresivně, což se projevuje metastázemi a invazivitou (Sporn & Roberts 1985).

Posledním charakteristickým znakem pro nádorové buňky je jejich nestabilita genomu, většinou se projevuje polyploidií či aneuploidií. Zhoubnost buňky pak nejvíce ovlivňují geny stimulující buněčnou proliferaci, deregulaci apoptózy a potlačování diferenciaci. Do této skupiny genů patří protoonkogeny, geny kontrolující reparaci DNA a tumor supresorové geny (Aguilera & García-Muse 2013). **Protoonkogeny** jsou geny řídící syntézu růstových faktorů nebo jejich receptorů. Lze je nadále rozdělit do pěti typů: 1. skupina jsou geny pro růstové faktory (ras, sis, hst-1, int-2), 2. skupina genů pro receptory růstových faktorů (c-erb, c-met, c-fos), 3. skupina genů pro intracelulární přenašeče signálů do níž patří membránové nereceptorové tyrozin kinázy (a-abl), membránové GTP-ázy (ras-1 se naváže na GDP) stimulující MAP kinázy, čímž řídí přechod z G0 do S fáze a cytoplazmatické přenašeče (serin/threonin kinázy), jež aktivují MAP kinázu a tím fosforylují fos a jun. Čtvrtou skupinou jsou jaderné transkripční faktory (myc, myb, jun, fos), pátá skupina zahrnuje geny pro cykliny a cdk. Aktivaci protoonkogenů vznikají abnormální produkty nebo dochází k nepřiměřené produkci nepozměněného proteinu. Ke zmíněné aktivaci může dojít čtyřmi způsoby. První způsob je inzercí retrovirů, druhý zahrnuje bodovou mutaci (zejména pro ras), třetí možnost je genová amplifikace (myc, abl) a poslední cesta je skrze aktivaci onkogenů translokací (myc, abl) (Slamon 1987; Hnisz et al. 2016). U **tumor supresorových genů** je naopak problém v jejich inaktivaci, ztrátě či dysfunkci. Pokud dojde k těmto jevům dochází maligní transformaci buňky, tumor supresorové geny patří k recesivním onkogenům tzn., že aby došlo k maligní transformaci musí být nefunkční obě alely na rozdíl od protoonkogenů, které jsou naopak dominantní povahy a stačí jim, aby byla poškozena pouze jedna alela. Ztrátu funkce alel tumor supresorových genů může způsobit ztráta chromozomu, nondisjunkce a duplikace chromozomu, mitotická rekombinace, delece či bodová mutace. Do této skupiny patří retinoblastomový gen, BRCA-1, BRCA-2, APC, NF-1, NF-2 a gen p53 (Weinberg 1991) (reguluje syntézu DNA, transkripci, apoptózu a stabilitu genomu, jeho mutace umožňuje maligním buňkám s poškozenou DNA proliferaci), který je schopen inhibovat tvorbu komplexu cyklin-cdk pomocí aktivace transkripce proteinu p21. Koncentrace genu proteinu p53 je ve zdravých buňkách poměrně nízká, naopak u nádorových buněk je vysoká z důvodu neplnění své funkce a zvyšuje tak proliferační schopnost, blokování apoptózy a genetickou nestabilitu neoplastických buněk (Levine et al. 2004). Nadále do genů mající podíl na rozvoji maligních nádorů spadají **geny zajišťující stabilitu genomu a podílející se na reparaci DNA**. Reparace

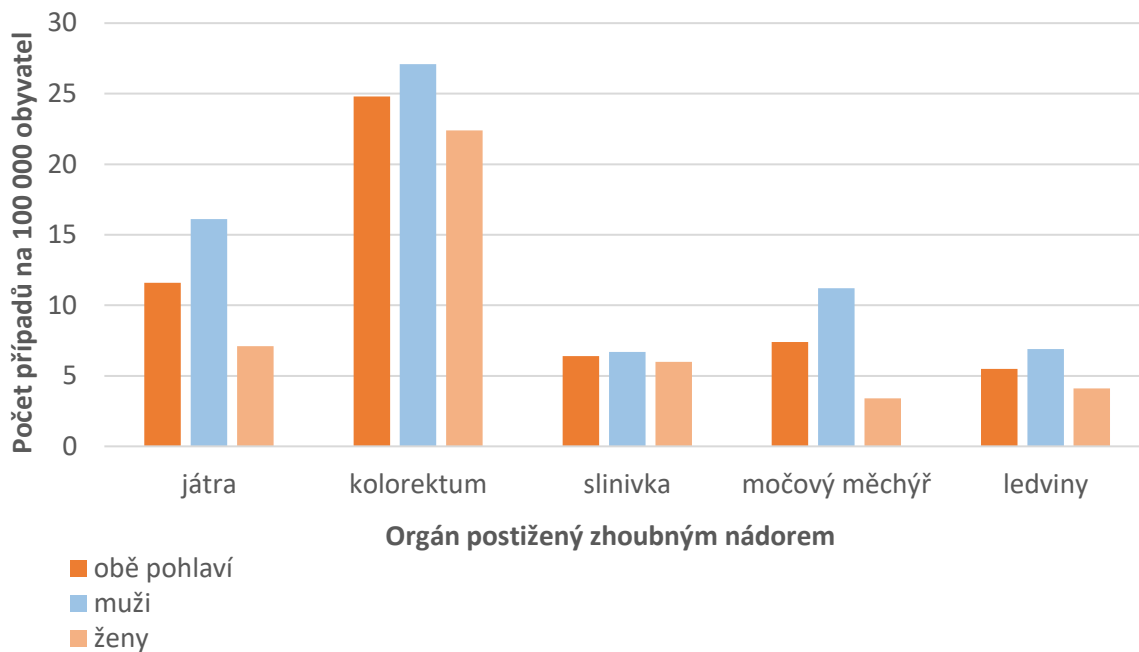
DNA probíhá nejprve rozpoznáním defektu na DNA a jejím odstranění pomocí nukleázy, poté nastává dosyntetizování chybějícího úseku DNA polymerázou a spojení tohoto opraveného úseku DNA s komplementárním řetězcem, jenž zajišťuje DNA ligáza. Reparační mechanismus probíhá ve dvou modifikacích, první je excizní reparace báze, u které dochází k opravení jedné báze a druhou možností je nukleotidová excizní oprava, při níž se reparují větší úseky DNA (Krakauer 2000; Cheadle et al. 2005).

Mutace DNA mohou také způsobit onkogenní viry, které se dělí na DNA onkogenní viry jako například papilomaviry působící inaktivací tumor supresorových proteinů a RNA onkogenní retroviry, jenž fungují na principu přenesení buněčného onkogenů skrze reverzní transkripci do genomu viru a dochází tak k jeho aktivaci (Luo & Ou 2015).

Celkově lze shrnout maligní transformaci buňky jako vícestupňový a multifaktoriální proces, při níž je potřeba několikanásobná mutace ve výše zmíněných oblastech. Tyto mutace mohou být geneticky podmíněné, ale i epigenetické faktory a expozice mutagenům z vnějšího prostředí. Mutagenetické faktory z vnějšího prostředí jsou chemické, fyzikální nebo biologické povahy. Většina nádorů pochází původem pouze z jedné transformované buňky, následně se pak díky genové nestabilitě a špatné účinnosti reparačních systémů vytváří nádor složený z buněk s odlišnou skladbou DNA (nádorová heterogenita). Nádorová heterogenita umožňuje nádorům změnu skladby DNA v čase a tím i měnit své vlastnosti (Kumar & Weaver 2009). Z pohledu doby maligní transformace pohybuje se v řádu mnoha let a zahrnuje 4 stádia: první stádium se nazývá **iniciace**, při které dochází k ireverzibilní změně genotypu buňky, která je přenosná na dceřinné buňky. Dochází k ní vlivem onkogenních faktorů nebo spontánně, přičemž fenotyp zůstává beze změny a většina těchto buněk je opravena reparačním mechanismem. V druhém stádiu **promoce** nárůstá buněčná atypie, dediferenciace a dysplazie, aby došlo k tomuto stádiu je zapotřebí působení kokarcinogenů, růstových faktorů, virové infekce nebo fyzikální iritace. Třetí stádium je **intraepiteliální neoplazie**, při které lze shluk buněk již nazvat nádorem, ale ještě není plně vyjádřen jeho maligní fenotyp z důvodu chybějící metastatické diseminace. Poslední, čtvrté stádium se jmenuje **progrese nádoru**, dochází při něm k invazi do okolních tkání a diseminaci nádorových buněk do vzdálených tkání a orgánů (vznik metastáz). V této fázi je velmi důležitým faktorem obranyschopnost organismu a následná eliminace poškozených buněk (Kurihara et al. 2002; Bostwick & Qian 2004; Bizzarri et al. 2008; Luebeck et al. 2013).

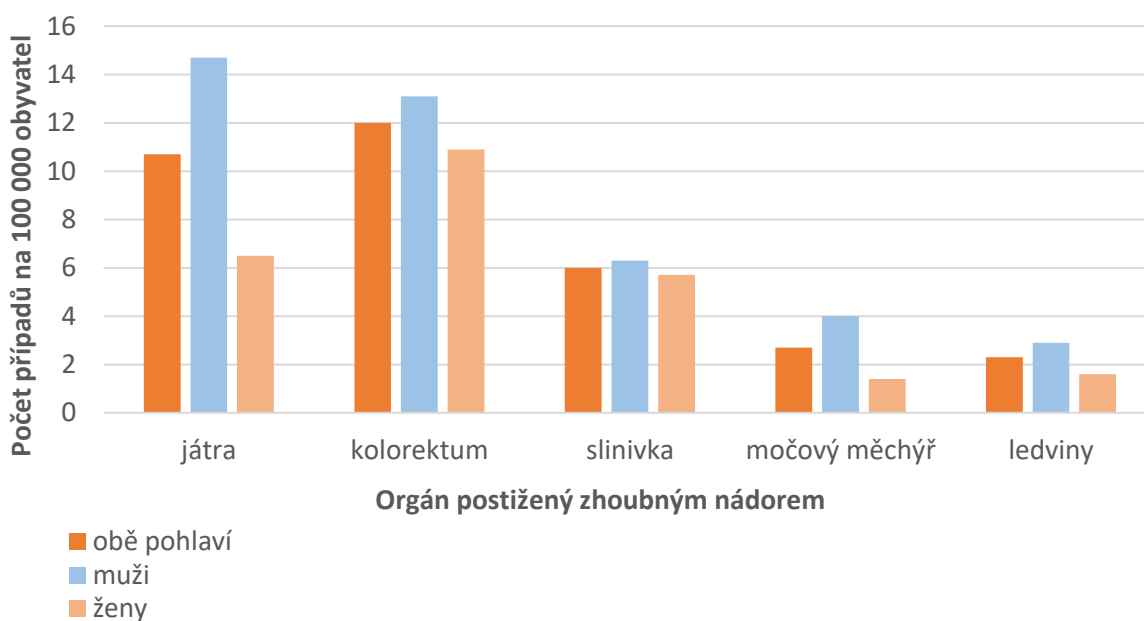
### **Incidence a mortalita vybraných zhoubných nádorů v ČR a celosvětově**

V celosvětovém výskytu zhoubných nádorů jater, pankreatu, kolorekta a rekta, ledvin a močového měchýře zasahuje největší část populace jednoznačně kolorektální a rektální karcinom, nadále karcinom jater a karcinomy pankreatu, ledvin a močového měchýře dosahují zhruba podobných zastoupení (viz příloha č.3). Co se týče pohlaví u všech pěti zmiňovaných druhů zhoubných nádorů čelí muži větší náchylnosti pro vznik karcinomu, přičemž nejvíce markantní rozdíl v incidenci u mužů a žen lze nalézt u zhoubných nádorů jater a močového měchýře (viz. graf č. 3)(International Agency for Cancer research (IACR) 2020).



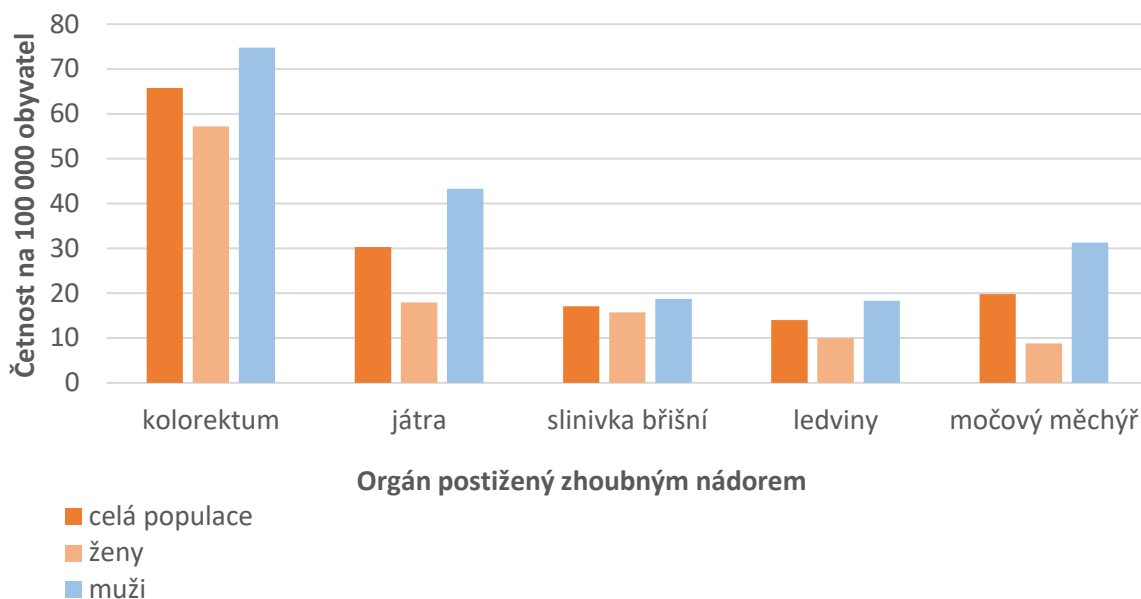
Graf č. 3 – Incidence vybraných zhoubných nádorů ve světě v roce 2020. Zdroj dat:(International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

V rámci mortality je pořadí podobné jako u incidence, nejvyšší úmrtnosti dosahuje kolorektální a rektální karcinom, dále pak karcinom jater, třetí místo zaujímá karcinom pankreatu a nejmenší úmrtností disponuje karcinom ledvin a močového měchýře (viz. graf č. 4). Mortalita má opět vyšší zatoupení u mužského pohlaví s největšími rozdíly oproti ženám v případě zhoubných nádorů jater a močového měchýře (viz příloha č. 4) (International Agency for Cancer research (IACR) 2020).



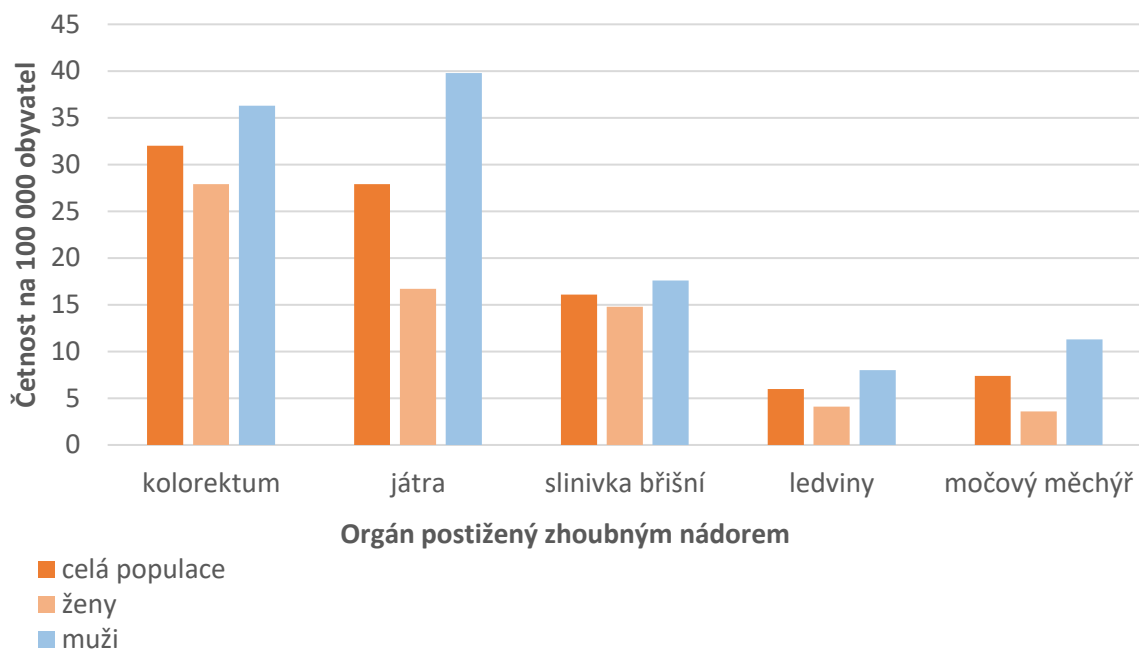
Graf č. 4 – Mortalita vybraných zhoubných nádorů ve světě v roce 2020. Zdroj dat:(International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

V případě incidence zhoubných nádorů u populace nad 40 let v celosvětovém měřítku je velice markantní rozdíl u všech pěti druhů zhoubných nádorů, jejich incidence je zvýšena téměř jednou tolik a více (viz graf. č. 5). Největší nárůst incidence u populace nad 40 let, lze pozorovat u zhoubného nádorů kolorekta a rekta, kde se incidence u mužů vyšplhala z 27,1 případů na 100 000 mužů na 74,8 případů na 100 000 mužů (viz příloha č. 3 a 5). Naopak nejmenší dopad má věk nad 40 let pro incidenci zhoubného nádoru močového měchýře u žen, kde lze pozorovat nárůst z 3,4 na 8,8 případů na 100 000 žen (International Agency for Cancer research (IACR) 2020).



Graf č. 5 – Incidence karcinomů na 100 000 obyvatel nad 40 let celosvětově v roce 2020. Zdroj dat: (International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

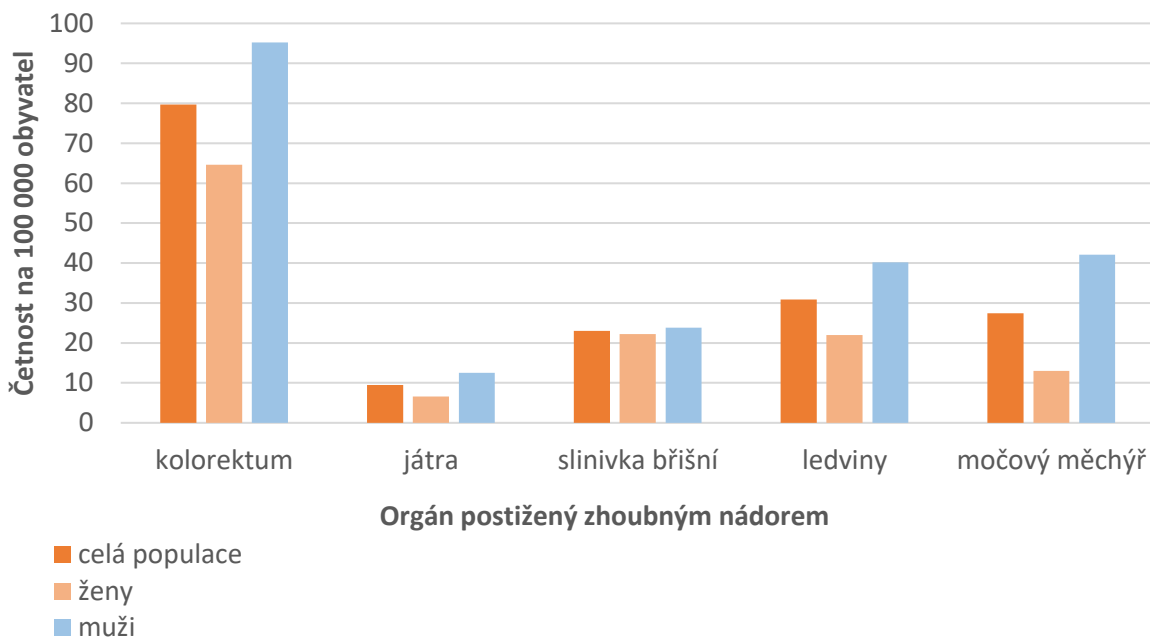
Mortalita u celosvětové populace nad 40 let v roce 2020 má podobnou vzestupnou tendenci jako incidence zhoubných nádorů u této skupiny populace, a to sice v porovnání s celkovou mortalitou je mortalita této skupiny dvakrát vyšší (viz graf č. 6). Opět lze sledovat největší nárůst mrtvých u kolorektálního a rektálního karcinomu mužů, který se zvedl z 13,1 na 36,3 případů na 100 000 obyvatel (viz příloha č. 4 a 6). Nejnižší úmrtnostní rozdíl je pak patrný u žen nad 40 let trpících zhoubným nádorem močového měchýře, který stoupl z 1,4 na 3,6 úmrtí na 100 000 obyvatel (International Agency for Cancer research (IACR) 2020).



Graf č. 6 – Mortalita karcinomů na 100 000 obyvatel nad 40 let celosvětově v roce 2020. Zdroj dat: (International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

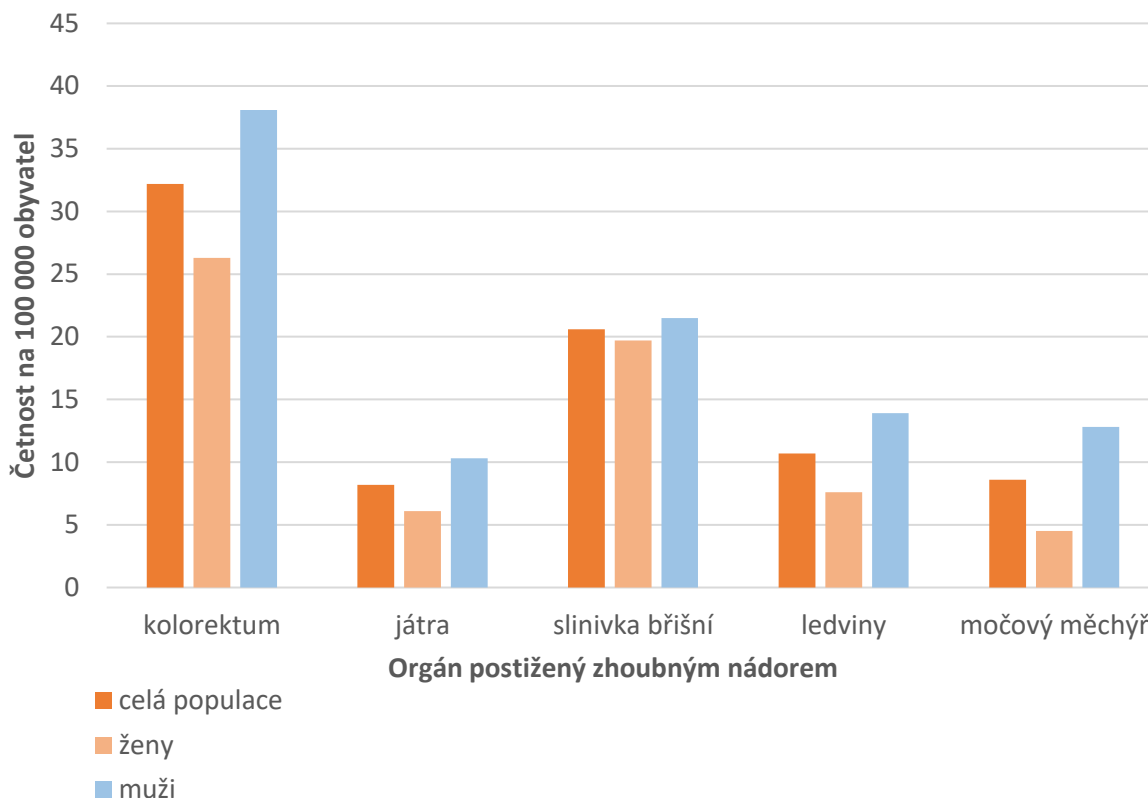
V České republice je v rámci incidence v roce 2020 znatelně vyšší výskyt zhoubných nádorů kolorekta a rekta, slinivky břišní, ledvin a močového měchýře, jediný zhoubný nádor jater v Česku vykazuje nižší incidenci oproti celosvětovým číslům incidencí. Jak lze vidět na grafu č. 7 nejvyšší incidenci má zhoubný nádor kolorekta a rekta mužů (95,2 případů na 100 000 mužů) a v porovnání s celosvětovou incidencí zhoubného nádoru kolorekta a rekta u mužů činící 27,1 případů na 100 000 mužů je až 3,5krát vyšší. Na druhou stranu incidence zhoubného nádoru jater se v Česku pohybuje na nižších hladinách (9,5 případů na 100 000 obyvatel) (viz příloha č. 7), nežli jsou celosvětové hladiny (11,6 případů na 100 000 obyvatel) (International Agency for Cancer research (IACR) 2020).





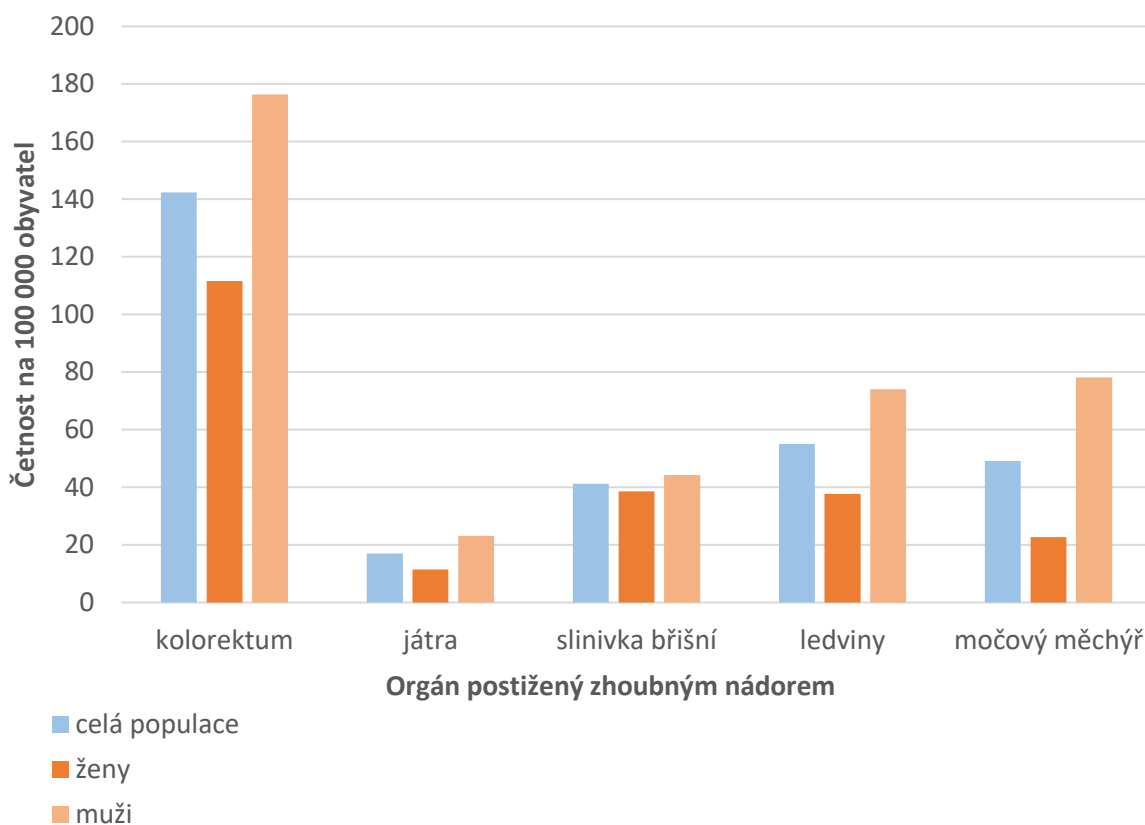
Graf č. 7 – Incidence karcinomů na 100 000 obyvatel v ČR v roce 2020. Zdroj dat: (International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

Úmrtnost na zhoubné nádory v České republice v roce 2020 (viz graf č. 8) je sice o poznání nižší než incidence, avšak podobně jako u incidence se nachází nad celosvětovým průměrem kromě zhoubného nádoru jater. Opět je zjevný společný znak pro všechny zmíněné zhoubné nádory, kterým je vyšší incidence u mužů nežli u žen. Mortalita zhoubného nádoru kolorekta a rekta u mužů je jednoznačně nejvyšší, čítá 38,1 úmrtí na 100 000 mužů (viz příloha č. 8) a v porovnání s celosvětovou úmrtností mužů na zhoubný nádor kolorekta a rekta (13,1 úmrtí na 100 000 mužů) je skoro 3krát vyšší. Nejnižší hodnoty se nacházejí u zhoubného nádoru močového měchýře u žen (4,5 případů na 100 000 žen), ale v porovnání s celosvětovou mortalitou na zhoubný nádor močového měchýře u žen (1,6 případů na 100 000 žen) je česká mortalita stále vyšší (International Agency for Cancer research (IACR) 2020).



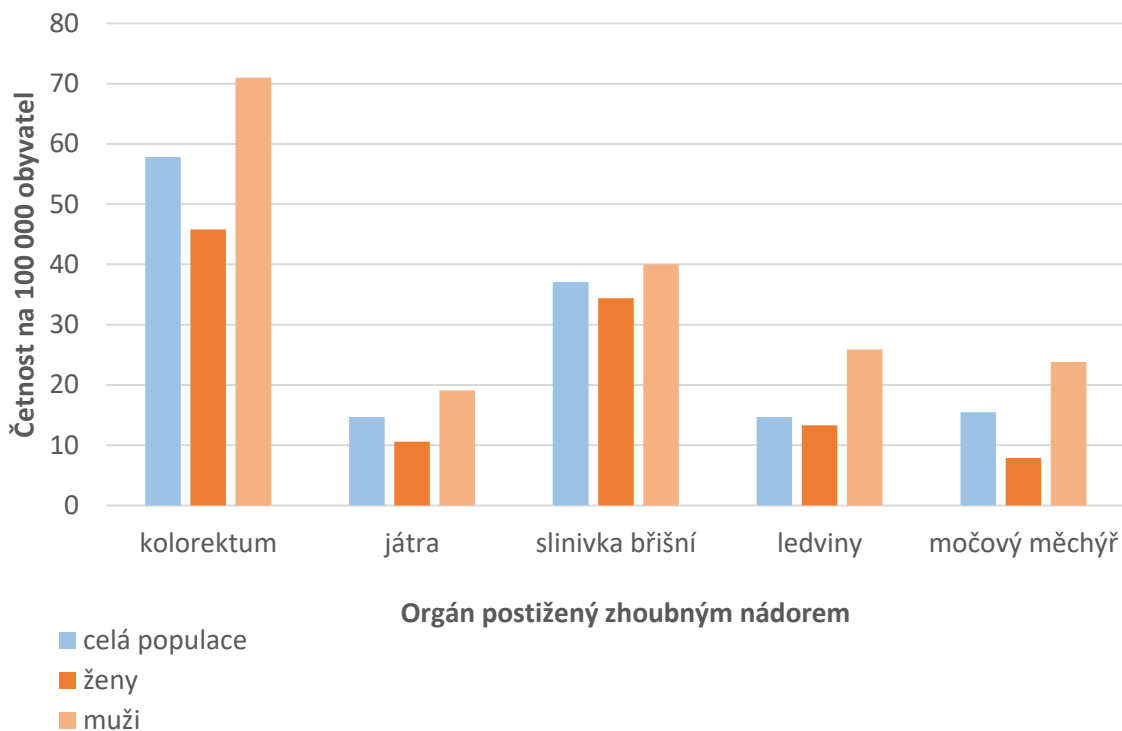
Graf č. 8 – Mortalita karcinomů na 100 000 obyvatel v ČR v roce 2020. Zdroj dat:(International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

Změna v incidenci zhoubných nádorů u populace v ČR nad 40 let (viz graf č. 9) oproti celé populaci je viditelná pouze v nárůstu počtu případů nikoliv ve změně pořadí výskytu zhoubných nádorů. Největších čísel dosahuje kolorektální a rektální karcinom u mužů činící 176,4 případů na 100 000 mužů, jenž je vyšší v porovnání s incidencí u všech věkových skupin mužů (95,2 případů na 100 000 mužů) (viz příloha č. 6 a 8). Nejmenší incidence u populace nad 40 let se nachází u zhoubného nádoru jater u žen (11,5 případů na 100 000 žen), avšak stále se jedná o vyšší číslo v porovnání s incidencí zhoubného nádoru jater u žen ve všech věkových skupinách (6,6 případů na 100 000 žen)(International Agency for Cancer research (IACR) 2020).



Graf č. 9 – Incidence karcinomů na 100 000 obyvatel nad 40 let v ČR v roce 2020. Zdroj dat: (International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

Ani v případě mortality zhoubných nádorů v ČR u populace nad 40 let se nemění pořadí (viz graf č.10), ale počty případů jsou o poznání vyšší. Nejvíce případů lze nalézt opět u mužů s kolorektálním a rektálním karcinomem (71 úmrtí na 100 000 mužů) a nejnižší u žen se zhoubným nádorem močového měchýře (7,9 úmrtí na 100 000 žen) (viz příloha č. 10). Hodnoty úmrtnosti u všech věkových skupin v ČR u kolorektálního a rektálního karcinomu u mužů jsou 38,1 úmrtí na 100 000 mužů a u karcinomu močového měchýře žen 4,5 úmrtí na 100 000 žen (viz příloha č. 9). Z těchto hodnot je zjevná stoupající úmrtnost u populace nad 40 let s vyšším rizikem úmrtí pro muže (International Agency for Cancer research (IACR) 2020).



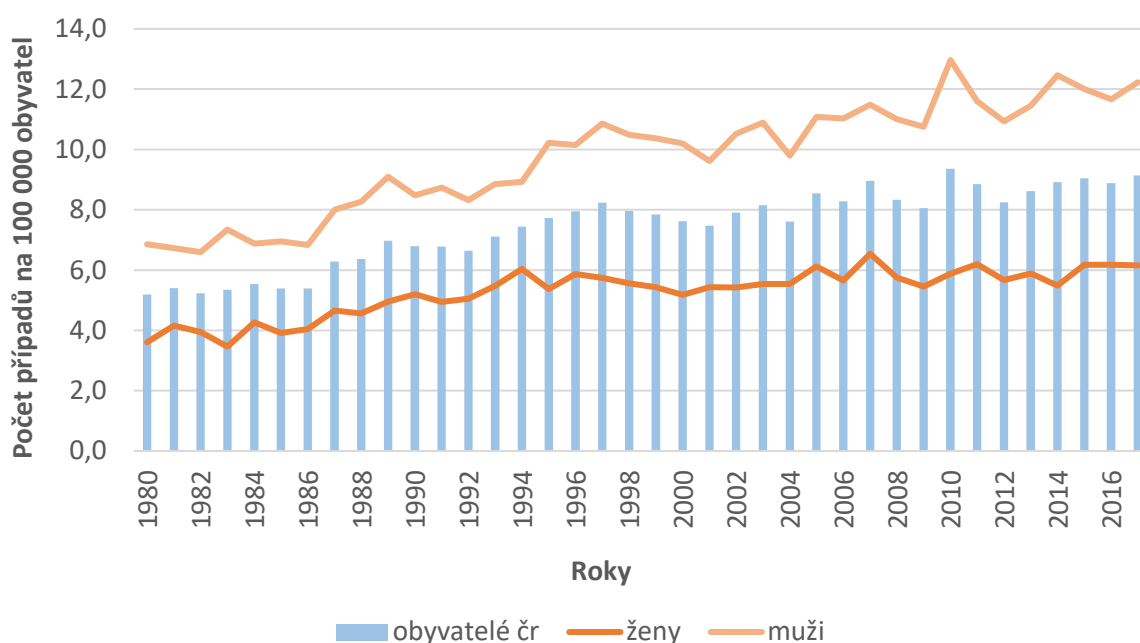
Graf č. 10 – Mortalita karcinomů na 100 000 obyvatel nad 40 let v ČR v roce 2020. Zdroj dat: (International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

Jak lze vidět na grafu č. 3 a grafu č. 4 nejhorší poměr incidence/mortalita je pro celosvětovou populaci nejhorší u karcinomu slinivky, dále pak karcinomu jater, třetí nejnebezpečnější je karcinom kolorekta a rektu, předposlední místo zaujímá karcinom ledvin a nejlépe léčitelným se zdá být karcinom močového měchýře. Pro muže je pořadí incidence/mortalita identické jako pro celou populaci, u žen je rozdíl v pořadí pouze u posledních dvou karcinomů, přesněji na 4. místě se nachází karcinom močového měchýře a nejlepší poměr incidence/mortalita se nacházel u karcinomu ledvin. Co se týče rozdílu u celé populace a populace nad 40 let se incidence (vyobrazena na grafu č. 5) zvedla minimálně jednou tolik u většiny zhoubných nádorů a mortalita u populace nad 40 let se zhoubnými nádory (zobrazena na grafu č. 6) má podobnou vzrůstající tendenci jako incidence. V České republice se v poměru incidence/mortalita u celkové populace nejhůře umístil zhoubný nádor slinivky, nadále jater, třetí místo zaujímá kolorektální a rektální karcinom, předposlední karcinom ledvin a poslední místo náleží rakovině močového měchýře. Pro mužskou populaci je pořadí těchto poměrů zhoubných nádorů stejné jako u celé populace v ČR, co se týče žen, jediný rozdíl lze nalézt u karcinomu jater a slinivky, přesněji zhoubný nádor jater zaujímá první místo a zhoubný nádor slinivky břišní místo druhé. V případě porovnávání celkové incidence a mortality celkové populace a populace nad 40 let v ČR je zřejmý růst incidence i mortality u všech zhoubných nádorů, největší nárůst incidence i mortality s věkem, je u karcinomu kolorekta a rektu a naopak nejmenší u zhoubného nádoru jater pro incidenci a karcinomu ledvin pro mortalitu (International Agency for Cancer research (IACR) 2020).

## Karcinom jater

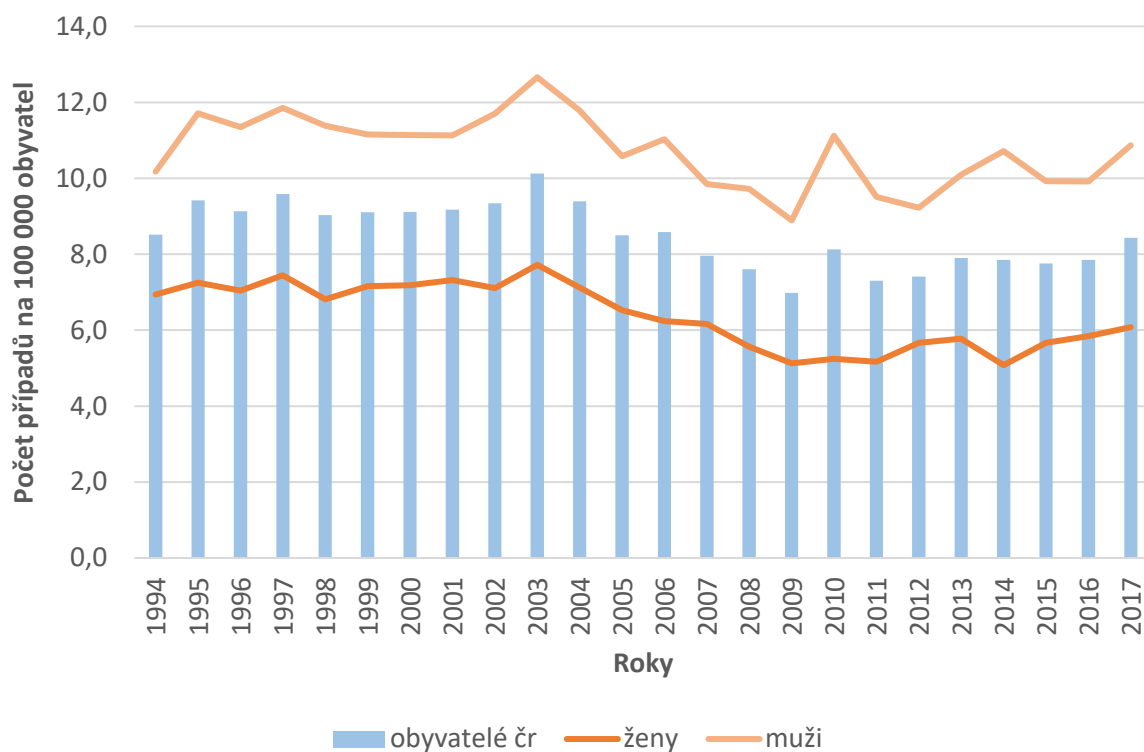
Rakovinu jater lze nejčastěji nalézt především v méně rozvinutých zemích, v roce 2012 pocházelo z celkého počtu incidencí rakoviny jater 83 % právě z rozvojových zemí. V rámci celosvětového žebříčku je pak pátou nejčastější rakovinou u mužů (7,5 % z celkového počtu incidencí rakovin) a devátou u žen (3,4 % z celkového počtu incidencí rakovin). V rámci úmrtnosti je rakovina jater druhou nejčastější příčinou úmrtí, jenž činí 9,1 % z celkové celosvětové úmrtnosti na rakovinu (Ferlay et al. 2015).

V České republice incidence rakoviny jater za období let 1980-2017 (viz. Graf č. 11) u obyvatel stoupla z 5,2 na 9,1 případů na 100 000 obyvatel (viz příloha č. 11), v případě žen stoupla z 3,6 na 6,2 na 100 000 žen a u mužů se tato incidence zvýšila z 6,9 na 12,2 případů na 100 000 mužů.



Graf č. 11- Incidence zhoubných novotvarů jater v České republice v letech 1980-2017 v přepočtu na 100 000 obyvatel, v případě žen v přepočtu na 100 000 žen a v případě mužů na 100 000 mužů. Zdroj dat: (Národní onkologický registr 2017)

V porovnání s nynější celosvětovou incidencí v roce 2020, která je 11,6 případů na 100 000 obyvatel, 16,1 případů mužů a 7,1 případů žen na 100 000 obyvatel je Česká republika pod celosvětovým průměrem. V případě úmrtnosti na rakovinu jater jsou čísla v rámci České republiky (Graf č. 12) již pozitivnější.



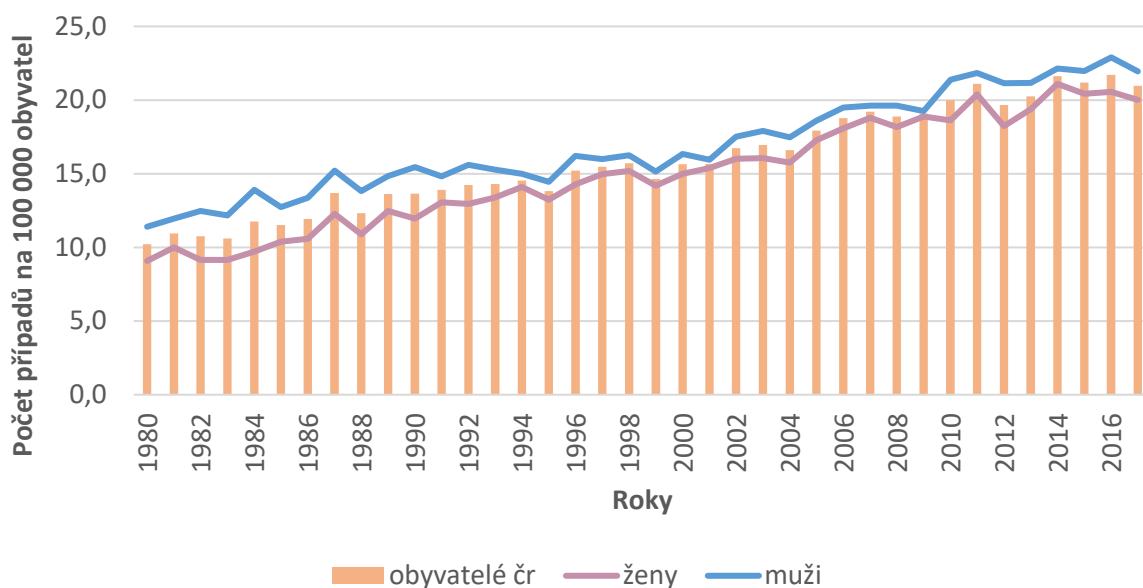
Graf č. 12 – Mortalita zhoubných novotvarů jater v České republice v letech 1994-2017 v přepočtu na 100 000 obyvatel, v případě žen v přepočtu na 100 000 žen a v případě mužů na 100 000 mužů. Zdroj dat: (Národní onkologický registr 2017)

V rozmezí let 1994-2017 se úmrtnost u obyvatel ČR snížila z 8,5 na 8,4 na 100 000 obyvatel, také u žen klesla z 6,9 na 6,1 na 100 000 žen, avšak u mužů je znatelný mírný nárůst, a to sice z 10,2 na 10,9 na 100 000 mužů (viz příloha č. 16). Opět v porovnání s celosvětovou mortalitou z roku 2020 – 10,7 úmrtí na 100 000 obyvatel, 6,5 úmrtí žen a 14,7 úmrtí mužů na 100 000 obyvatel je mortalita znatelně nižší (Národní onkologický registr 2017; International Agency for Cancer research (IACR) 2020).

### Karcinom slinivky břišní

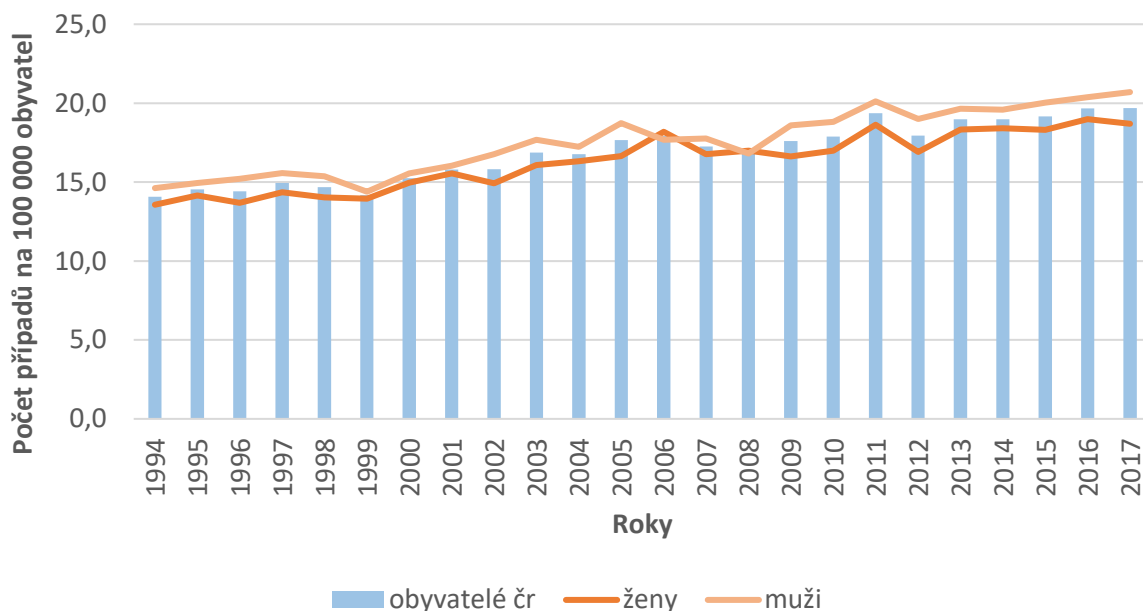
Rakovina slinivky je sedmá nejčastější příčina smrti mezi rakovinami jak pro muže, tak i pro ženy. V rámci výskytu se řadí na místo dvanácté a je lokalizována spíše v rozvinutějších zemích (55 % úmrtí), avšak vyšší výskyt může souviset s nedostatečnou diagnostikou a špatnými údaji o úmrtnosti v méně rozvinutých zemích (Ferlay et al. 2015).

V České republice incidence rakoviny slinivky v rozmezí let 1980 až 2017 (viz. Graf č. 13) výrazně stoupla, jedná se o nárůst z 10,2 na 21 případů na 100 000 obyvatel, u žen z 9,1 na 20 případů na 100 000 žen a u mužů z 11,4 na 21,9 případů na 100 000 mužů (viz příloha č. 12).



Graf č. 13 - Incidence zhoubných novotvarů slinivky břišní v České republice v letech 1980-2017 v přepočtu na 100 000 obyvatel, v případě žen v přepočtu na 100 000 žen a v případě mužů na 100 000 mužů. Zdroj dat: (Národní onkologický registr 2017)

V porovnání s celosvětovou incidencí z roku 2020, která činí 6,4 případů na 100 000 obyvatel, u žen 6 případů na 100 000 obyvatel a u mužů 6,7 případů na 100 000 obyvatel, je Česká republika silně nadprůměrná. Nárůst úmrtnosti na rakovinu pankreatu v ČR v letech 1994 až 2017 (viz. Graf č. 14) dosahuje hodnot z 14,1 na 19,7 na 100 000 obyvatel, u žen z 13,6 na 18,7 na 100 000 žen a u mužů z 14,6 na 20,7 na 100 000 mužů (viz příloha č. 17), což je podobně jako u incidence rakoviny slinivky břišní.



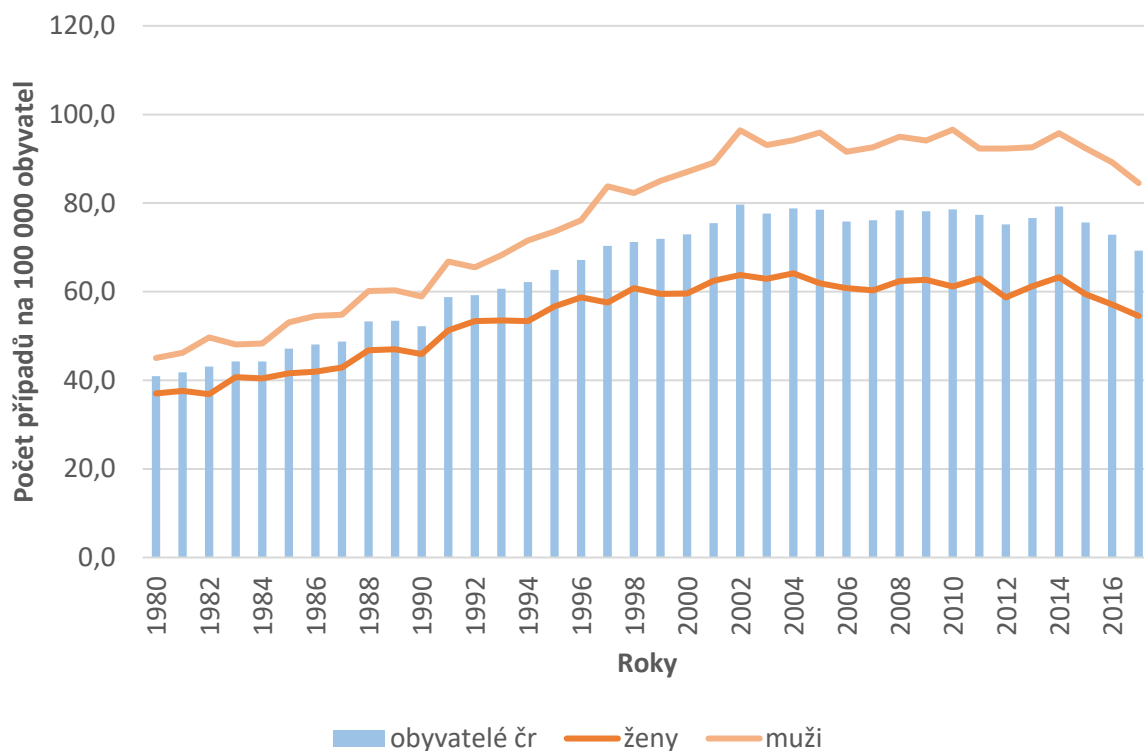
Graf č. 14 – Mortalita zhoubných novotvarů slinivky břišní v České republice v letech 1980-2017 v přepočtu na 100 000 obyvatel, v případě žen v přepočtu na 100 000 žen a v případě mužů na 100 000 mužů. Zdroj dat: (Národní onkologický registr 2017)

Ve srovnání s celosvětovou mortalitou z roku 2020 (6 úmrtí na 100 000 obyvatel; 5,7 úmrtí žen na 100 000 obyvatel a 6,3 úmrtí mužů na 100 000 obyvatel) markantně vyšší četnost (Národní onkologický registr 2017; International Agency for Cancer research (IACR) 2020).

### Karcinom kolorekta a rektu

Kolorektální a rektální karcinom zaujímá v celosvětovém výskytu rakovin 3. místo u mužů (10 % z celkového počtu) a 2. místo ve výskytu rakoviny u žen (9,2 % z celkového počtu). V rozvinutějších zemích je výskyt kolorektálního a rektálního karcinomu vyšší a to sice 55 %, avšak v méně rozvinutých zemích je naopak vyšší úmrtnost - 52 % všech úmrtí na tento druh rakoviny, celkově se mortalita na kolorektální a rektální karcinom blíží osmi a půl procentům z celkového počtu incidencí (Ferlay et al. 2015).

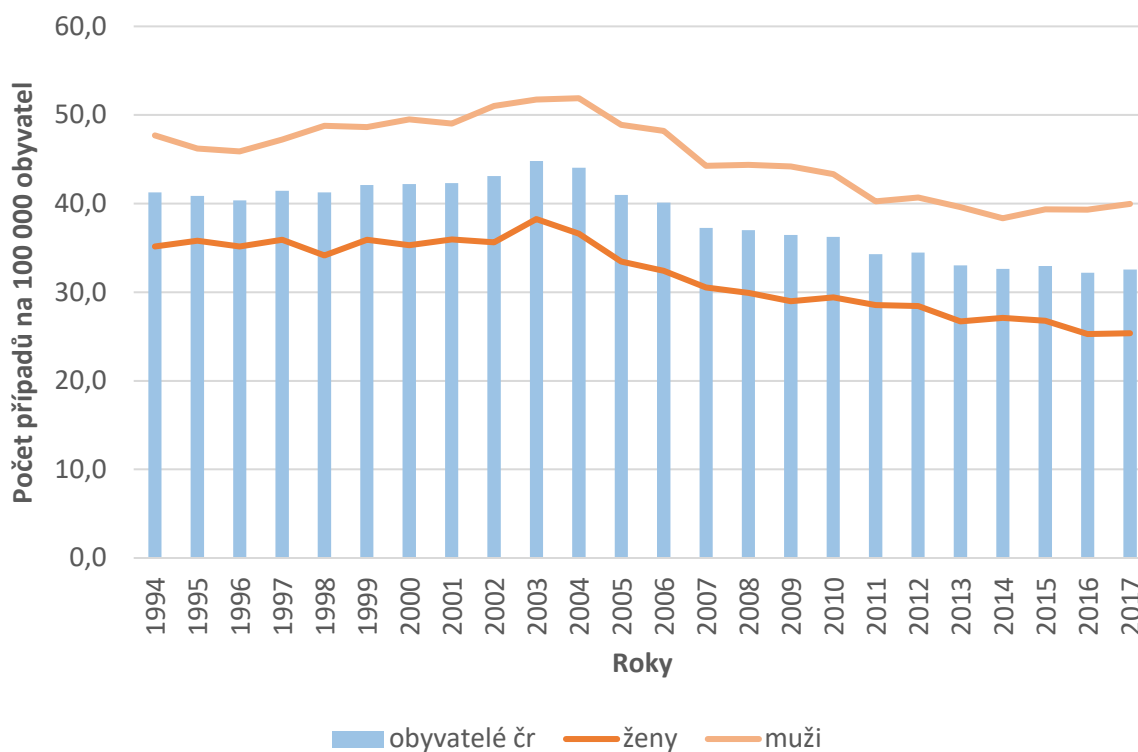
Výskyt kolorektálního a rektálního karcinomu v České republice v rámci výskytu v rozmezí let 1980 až 2017 (viz. Graf č. 15) stoupl z 40,9 na 69,3 případů na 100 000 obyvatel, u žen z 37 na 54,5 případů na 100 000 žen a u mužů z 45 na 84,5 případů na 100 000 žen, ale jak je již vyobrazeno na grafu č. 9, je zde za posledních 10 let patrné mírné snižování výskytu (viz příloha č. 13).



Graf č. 15 - Incidence zhoubných novotvarů kolorekta a rektu v České republice v letech 1980-2017 v přepočtu na 100 000 obyvatel, v případě žen v přepočtu na 100 000 žen a v případě mužů na 100 000 mužů. Zdroj dat: (Národní onkologický registr 2017)

V porovnání s celosvětovým výskytem kolorektálního a rektálního karcinomu, který je pro obyvatelstvo 24,8 případů na 100 000 obyvatel, pro ženy 22,4 případů na 100 000 žen a pro muže 27,1 případů na 100 000 mužů se jeví Česká republika jako jedna z nejvíce zasažených zemí ve světě.





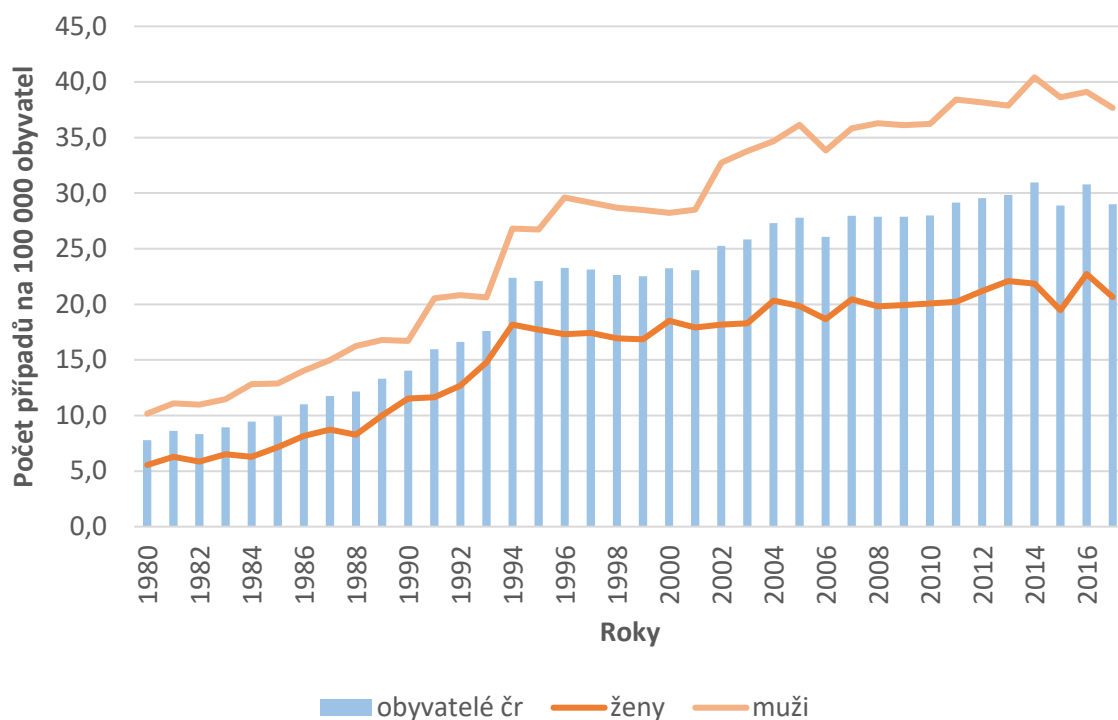
Graf č. 16 – Mortalita zhoubných novotvarů kolorekta a rekta v České republice v letech 1980-2017 v přepočtu na 100 000 obyvatel, v případě žen v přepočtu na 100 000 žen a v případě mužů na 100 000 mužů. Zdroj dat: (Národní onkologický registr 2017)

Naopak mortalita v České republice v letech 1994-2017 (viz. Graf č. 16) má klesající tendence jak u žen z 35,2 na 25,4 úmrtí na 100 000 žen, tak u mužů z 47,7 na 40 úmrtí i celkově u obyvatel ČR z 41,3 na 32,6 na 100 000 obyvatel (viz příloha č. 18), ale i přes klesající úmrtnost na kolorektální a rektální karcinom má Česká republika v porovnání s nynější celosvětovou úmrtností z roku 2020 (12 úmrtí na 100 000 obyvatel; 10,9 úmrtí žen na 100 000 obyvatel, 13,1 úmrtí mužů na 100 000 obyvatel) velice závažné hodnoty (Národní onkologický registr 2017; International Agency for Cancer research (IACR) 2020).

### Karcinom ledvin

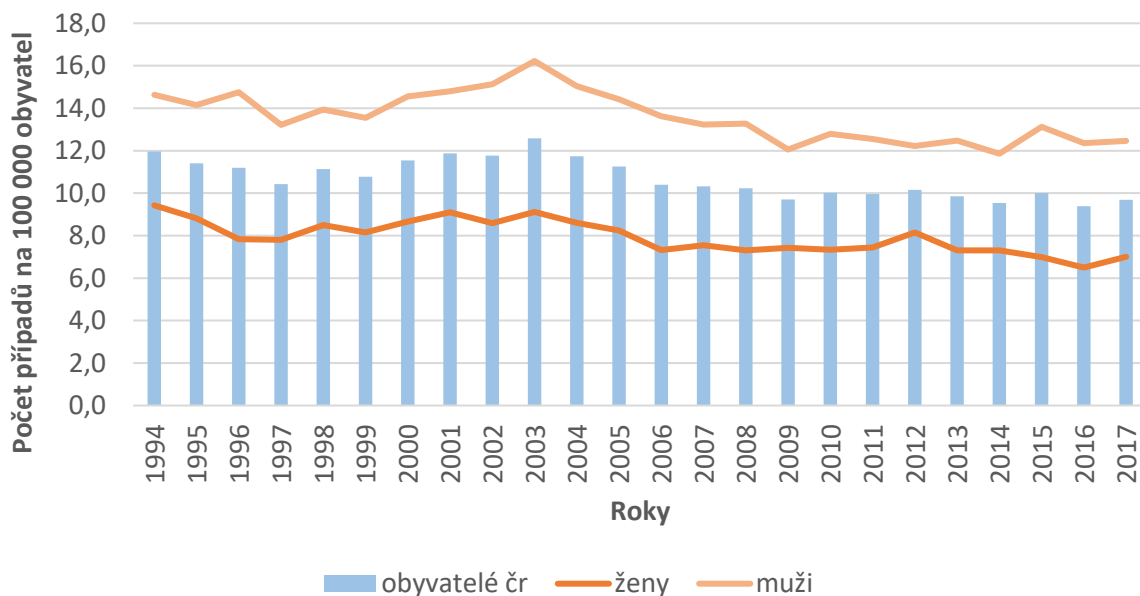
Rakovina ledvin se nachází v celosvětovém žebříčku až na 12. místě, zaujímá 2,4 % z celkové incidence a 1,7 % ze všech úmrtí (52 % z úmrtnosti na rakovinu ledvin ve vyspělejších zemích) na rakovinu (Ferlay et al. 2015).

Česká republika je označena jako země s nejčastější incidencí rakoviny ledvin z celého světa. V rozmezí let 1980 až 2017 je velmi znatelný nárůst incidence (viz. Graf č. 17), u obyvatel se jedná o zvýšení z 7,8 na 29 případů na 100 000 obyvatel, u žen o navýšení z 5,5 na 20,6 případů na 100 000 žen a u mužů z 10,2 na 37,7 případů na 100 000 obyvatel (viz příloha č. 14).



Graf č. 17 - Incidence zhoubných novotvarů ledvin v České republice v letech 1980-2017 v přepočtu na 100 000 obyvatel, v případě žen v přepočtu na 100 000 žen a v případě mužů na 100 000 mužů.  
Zdroj dat: (Národní onkologický registr 2017)

Celosvětová incidence karcinomu ledvin z roku 2020 (5,5 případů na 100 000 obyvatel; 4,1 případů žen na 100 000 obyvatel a 6,9 případů mužů na 100 000 obyvatel) je ve srovnání s ČR mizivá.



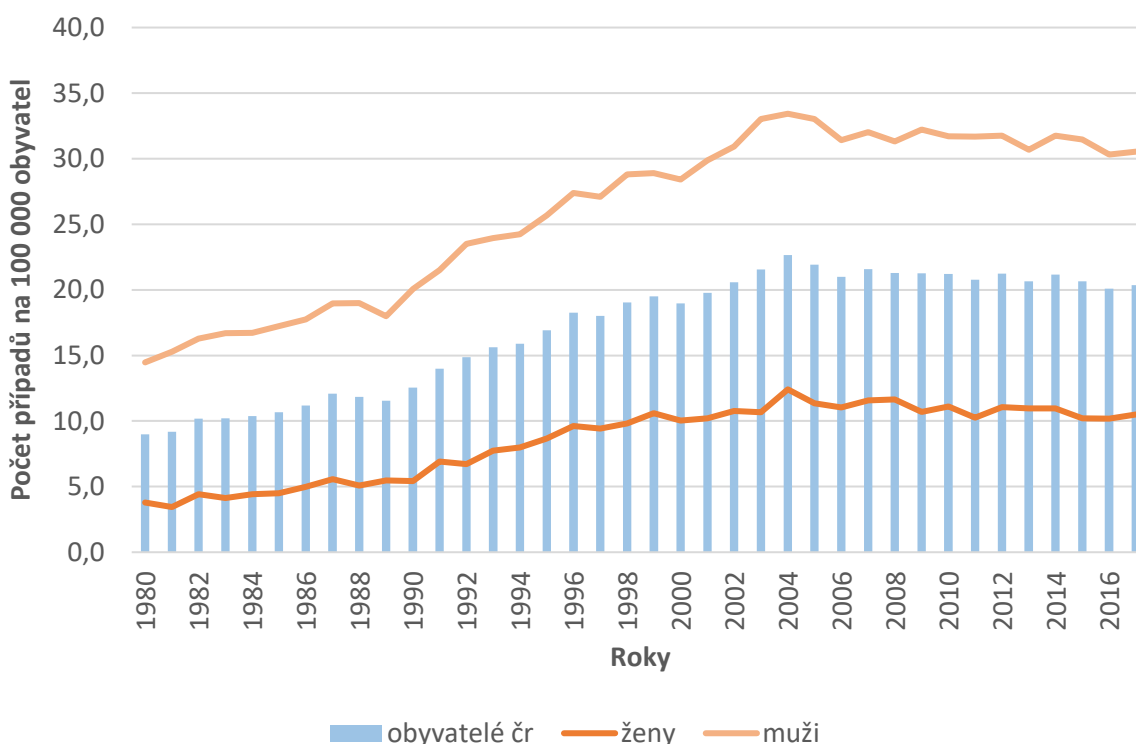
Graf č. 18 – Mortalita zhoubných novotvarů ledvin v České republice v letech 1980-2017 v přepočtu na 100 000 obyvatel, v případě žen v přepočtu na 100 000 žen a v případě mužů na 100 000 mužů.  
Zdroj dat: (Národní onkologický registr 2017)

Čísla úmrtnosti v České republice v letech 1994 až 2017 (viz. graf č. 18) již nejsou natolik alarmující a je znát mírný pokles (z 12 na 9,7 úmrtí na 100 000 obyvatel; z 9,4 na 7 úmrtí na 100 000 žen a z 14,6 na 12,5 úmrtí na 100 000 mužů)(viz příloha č. 19), ale opět v porovnání s celosvětovou mortalitou na rakovinu ledvin za rok 2020 (2,3 úmrtí na 100 000 obyvatel; 2,9 úmrtí na 100 000 mužů a 1,6 úmrtí na 100 000 žen) nejsou příliš pozitivní (Národní onkologický registr 2017; International Agency for Cancer research (IACR) 2020).

### Karcinom močového měchýře

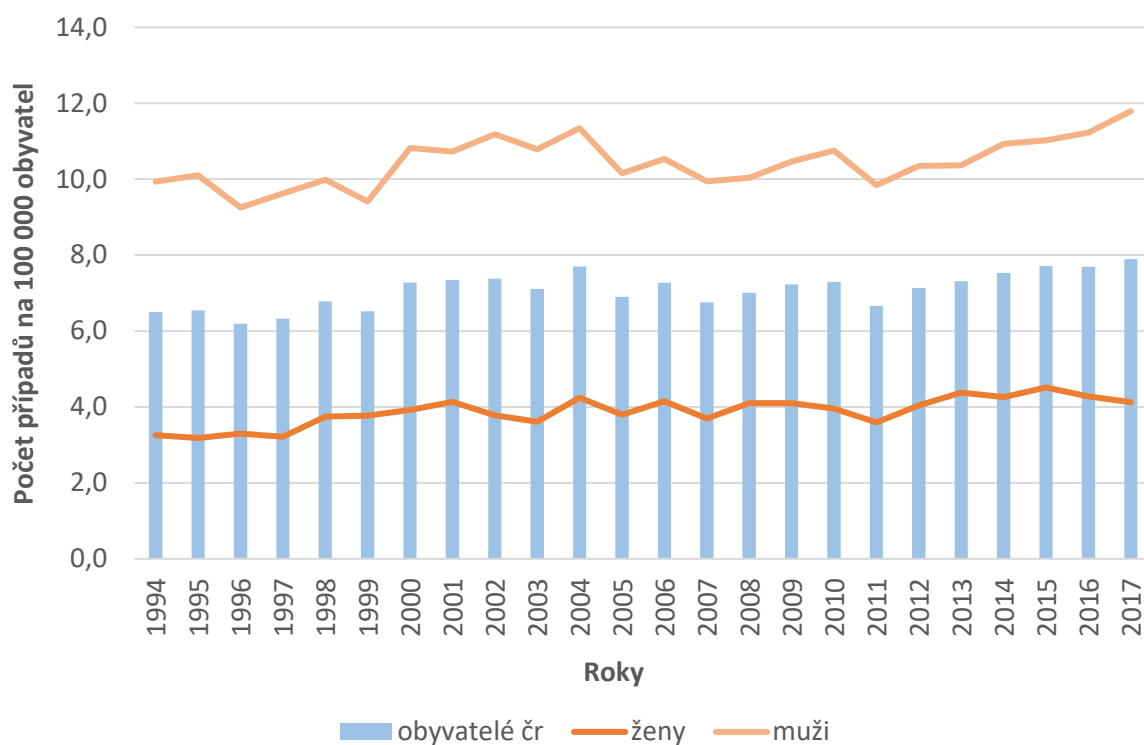
Rakovina močového měchýře je se svými 3,1 procenty ze všech rakovin devátou nejčastější příčinou rakoviny, přičemž 60 % bylo nalezeno ve vyspělejších zemích s vyšším zastoupením u mužů nežli u žen (Ferlay et al. 2015).

Z hlediska vývoje incidence rakoviny močového měchýře v České republice v letech 1980 až 2017 (viz. Graf č. 19) je znatelné postupné zvyšování, a to sice z 9 na 20,4 případů na 100 000 obyvatel, z 3,8 na 10,5 případů na 100 000 žen a z 14,5 na 30,5 případů na 100 000 mužů (viz příloha č. 15). Ve srovnání s celosvětovou incidencí z roku 2020, která zaujímá 7,4 případů na 100 000 obyvatel; 11,2 případů na 100 000 mužů a 3,4 případů na 100 000 žen, lze Českou republiku zařadit do nadmíru zasažených zemí.



Graf č. 19 - Incidence zhoubných novotvarů močového měchýře v České republice v letech 1980-2017 v přepočtu na 100 000 obyvatel, v případě žen v přepočtu na 100 000 žen a v případě mužů na 100 000 mužů. Zdroj dat: (Národní onkologický registr 2017)

Vývoj mortality v ČR v letech 1994 až 2017 (viz. graf č. 20) se drží víceméně ve stálých hodnotách a nijak zdatně nestoupá oproti incidenci. Jedná se o zvýšení hodnot z 6,5 na 7,9 úmrtí na 100 000 obyvatel; z 3,3 na 4,1 úmrtí na 100 000 žen a z 9,9 na 11,8 úmrtí na 100 000 mužů (viz příloha č. 20).



Graf č. 20 – Mortalita zhoubných novotvarů močového měchýře v České republice v letech 1980-2017 v přepočtu na 100 000 obyvatel, v případě žen v přepočtu na 100 000 žen a v případě mužů na 100 000 mužů. Zdroj dat: (Národní onkologický registr 2017)

V celosvětovém měřítku mortality na rakovinu močového měchýře z roku 2020, jež udává 2,7 úmrtí na 100 000 obyvatel; 4 úmrtí na 100 000 mužů a 1,4 úmrtí na 100 000 žen, je Česko opět ve vysokých hladinách (Národní onkologický registr 2017; International Agency for Cancer research (IACR) 2020).

### 3.2.1 Rizikové faktory

Rizikové faktory u karcinomů jater, kolorekta a rektu, slinivky břišní, ledvin a močového měchýře jsou si v lecčem podobné a spadají většinou do nezdravého životního stylu. Mezi tyto společné rizikové faktory lze zařadit kouření tabáku, špatné stravovací návyky, konzumaci alkoholu, obezitu a DM2T.

#### **Karcinom jater**

Mezi hlavní rizikové faktory primární rakoviny jater patří infekce virem hepatitidy B (HBV) nebo C (HCV), konzumace alkoholu, požití aflatoxinů, kouření tabáku, nesprávná dieta, obezita, cirhóza jater, DM2T a inzulínová rezistence, užívání perorální antikoncepce a nadměrný příjem železa (London & McGlynn 2006).

Konzumace potravin kontaminovaných aflatoxiny, které jsou produkovány plísněmi *Aspergillus flavus* a *Aspergillus parasiticus* zvyšuje riziko rakoviny jater a cirhózy jater, této kontaminaci jsou vystaveny především špatně skladované potraviny zejména obliloviny,

arašídů a zelenina. Z celé skupiny aflatoxinů je pro játra nejvíce karcinogenní aflatoxin B<sub>1</sub>, u kterého se umocňují jeho účinky u jedinců již trpících HBV (Lai et al. 2014).

Pití alkoholu je neodmyslitelně spjato se zvýšeným rizikem rakoviny jater. Relativní riziko (RR, vyjádřeno poměrem incidencí v exponovaném a neexponovaném souboru danému riziku, když RR se rovná 1 znamená, že daný faktor nemá vliv na vznik onemocnění, RR je vyšší než 1 znamená, že jde o rizikový faktor a RR je menší než 1 znamená, že faktor působí protektivně) při konzumaci alkoholu 25g denně je 1,19, zvyšuje se s množstvím 50 g denně na 1,40 a při konzumaci 100 g denně je 1,81 (Corrao et al. 2004). Nejpravděpodobnějším mechanismem účinku alkoholu je skrze rozvoj jaterní cirhózy, ze které se při pokračující konzumaci alkoholu může vyvinout karcinom. U alkoholiků s jaterní cirhózou se RR rakoviny zvyšuje až na 16,5, v případě, že je přítomna i infekce HCV nebo HBV je průběh rozvoje karcinomu značně urychlen (Kuper et al. 2001).

Dalším rizikovým faktorem pro vznik karcinomu jater je kouření tabáku, jeho poměr šancí (OR, kvantifikuje pravděpodobnost expozice případů a pravděpodobnost expozice kontrol, pokud se OR rovná 1 nenachází se žádná korelace mezi rizikovým faktorem a onemocněním, pokud je větší než 1 značí rizikový faktor, pokud nižší než 1 značí ochranný faktor) je v porovnání s nekuřáky 1,56 a v porovnání s bývalými kuřáky 1,49 (Gandini et al. 2008). V souvislosti s infekcemi HBV a HCV nejsou výsledky konzistentní, avšak japonská (Mori et al. 2000) a italská (Franceschi et al. 2006) studie stanovily vyšší pravděpodobnost vzniku rakoviny jater při kouření tabáku současně s infekcemi HBV nebo HCV.

V rámci dietních faktorů působících na karcinogenezi jater může být rizikový vysoký příjem tuků, který zapříčiní vyšší produkci IL-6 a TNF- $\alpha$ . Tato vyšší produkce poškozují dráhu nukleárního faktoru kappa B (NF- $\kappa$ B), který ovlivňuje expresi genů zajišťující imunitu, zánětlivou odpověď, buněčný růst a buněčnou smrt, čímž může způsobit rakovinu (Vanni & Bugianesi 2014). Rizikem pro vznik rakoviny jater je i vysoký příjem sacharidů, zejména fruktózy, která nejenže způsobuje oxidativní poškození vyšších mastných kyselin, ale také blokuje v játrech přeměnu volných mastných kyselin na triglyceridy a způsobuje tak steatózu jater (Donnelly et al. 2005). Naopak protektivní účinky může mít konzumace kávy u níž se riziko rakoviny jater snížilo o 15-20 % při vypití jednoho hrnku kávy za den, avšak tyto protektivní výsledky mohou být zkreslené, vzhledem k tomu, že pacienti trpící cirhózou jater mají narušený metabolismus kofeinu a konzumují kávu v menším množství (Bravi et al. 2013).

Obezita je rizikovým faktorem pro mnoho druhů onemocnění a rakovina jater není výjimkou. Ve studii zahrnující 900 000 mužů v Americe bylo zjištěno 4,5krát vyšší riziko rakoviny jater s BMI 35 kg/m<sup>2</sup> a vyšší v porovnání s muži s normálním BMI (18,5-25 kg/m<sup>2</sup>) (Calle et al. 2003). Co se týče RR dosahuje nárůstu rizika u jedinců s nadváhou až o 17 % a u obézních jedinců o 89 % s pravděpodobností nárůstu rizika o 24 % pro každých 5 kg/m<sup>2</sup> (Larsson & Wolk 2007). Směrodatnější jednotkou pro ukazatel obezity se zdá být WHR, u které s hodnotami pro obézní jedince (nad 0,85 pro ženy a 0,95 pro muže) stoupá riziko až trojnásobně oproti jedincům s normálními hodnotami (Schlesinger et al. 2013). V případě kumulace rizikových faktorů obezity, přítomnosti infekce HBV nebo HCV a DM2T se riziko rakoviny jater může zvýšit více než stonásobně (Chen et al. 2008). Pokud se jedná pouze o riziko rakoviny jater zvýšené prostřednictvím DM2T je tento nárůst rizika dvojnásobný až trojnásobný oproti jedincům bez DM2T (El-Serag et al. 2004).

Pro orální antikoncepci byla stanovena pouze teorie vzniku rakoviny jater skrze zvyšování proliferace buněk a rychlost spontánní mutace pomocí estrogenových receptorů v hepatocytech, tato teorie však nebyla doposud potvrzena a je zapotřebí další výzkum (An 2015).

K přetížení jater množstvím železa většinou dochází u pacientů trpící poruchou metabolismu železa, toto přetížení může interagovat s infekcemi HBV a HCV nebo s poškozením jater alkoholem a urychlit tak fibrózu jater přispívající k riziku rakoviny jater. Tyto účinky železa však nebyly prokázány vzhledem k protichůdným výsledkům studií (Boige et al. 2003; Fracanzani et al. 2005; Nahon et al. 2008).

### **Karcinom slinivky břišní**

Riziko vzniku rakoviny pankreatu je ovlivněno mnoha faktory, mezi které patří z největší části kouření, konzumace alkoholu, prodělané nemoci, genetické predispozice, obezita, DM2T, strava a léčiva, která jednotlivci užívají.

Kouření se zdá být nejvíce nebezpečný rizikový faktor a způsobuje okolo 25 % všech případů rakoviny slinivky (Levi et al. 2003), přičemž zvyšuje riziko až o 60 % oproti nekuřákům (Xu et al. 2011). Rizikovost kouření spočívá především v expozici karcinogenních látek, které mohou ovlivnit zánětlivou reakci, fibrózu, proliferaci a další procesy podílející se na karcinogenezi (Pandol et al. 2012). Další rizikový faktor je úzce spjat s kouřením, týká se konzumace alkoholu, která je spojena s 20% zvýšením rizika při konzumaci 30 g alkoholu denně (Tramacere et al. 2010).

Zvýšenou pravděpodobnost vzniku rakoviny slinivky břišní lze přičítat i obezitě, u osob s BMI vyšším než třicet stoupá toto riziko s každými pěti body BMI o 10 % (Jiao et al. 2010). Vzhledem k tomu, že jednotka BMI nemusí být vždy přesná, byla použita i další antropometrická měření jako je obvod pasu nebo WHR, která prokázala spojitost centální obezity a rakoviny pankreatu taktéž (Genkinger et al. 2011; Aune et al. 2012). Nadále pak jedinci trpící obezitou mají nižší hladiny adiponektinu, u kterého byla prokázána ochranná aktivita při hladině 4,4 µg/ml a vyšší v séru, jež snižuje riziko rakoviny pankreatu až o 40 % (Bao et al. 2013).

V rámci diety jsou rizikové faktory často nesourodé a je náročné jistě určit jejich vliv na rakovinu slinivky břišní. Jako nejpravděpodobnější dietní faktor se zdá být konzumace červeného a zpracovaného masa, kde riziko stoupá až o 20 % při konzumaci 50 g za den (Larsson & Wolk 2012). Dále je možné riziko v pití sladkých nápojů, přesněji v množství 250 g denně a více se riziko pohybuje okolo 15-20 % (Gallus et al. 2011). Naopak možný pozitivní vliv na snížení rizika může mít konzumace zeleniny a ovoce (nejvíce citrusových plodů), který se uvádí od 30 % do 40 % podle zkonsumovaného množství (Bae et al. 2008; Paluszkiwicz et al. 2012).

Stejně jako u rakoviny jater, jsou pro rakovinu slinivky rizikové prodělané nemoci ať už jde o metabolická onemocnění, mezi která se řadí DM2T, jež zvyšuje riziko rakoviny slinivky až o 50 % (Ben et al. 2011) a metabolický syndrom s podobnou mírou rizika (Stocks et al. 2009). Dále pak zvyšuje riziko chronická nebo akutní pankreatitida, přičemž souhrnné relativní riziko (SRR) se pohybuje okolo 2,7 a u dědičné nebo tropické pankreatitidy je SRR rovno nebo vyšší než 70 (Raimondi et al. 2010). Zvýšené riziko o 23 % se nachází i u pacientů, kterým byla vykonána cholecystektomie (Lin et al. 2012) a o 50 % v případě vykonání

gastrektomie (Gong et al. 2012). Gastrektomie je spojována s dalším rizikovým faktorem a to sice infekcí *Helicobacter pylori*, jež způsobuje chronický zánět žaludku vedoucí k žaludečnímu karcinomu (Risch et al. 2010). Posledním faktorem z této skupiny je infekce HBV, kde se pohybuje RR mezi 1,2 až 3,8 (Li et al. 2013) a infekce HCV pro kterou byl RR stanoven 1,2 (Xu et al. 2013a).

Léčiva, která mají vliv na rakovinu slinivky většinou souvisejí s léčbou DM2T, rizikovými se zdají být inzulin glargin (Tang et al. 2012), statiny (Cui et al. 2012) nebo aspirin (Cui et al. 2014), naopak pravděpodobné snížení rizika způsobuje metformin (Soranna et al. 2012).

### **Karcinom kolorekta a rekta**

Rakovina tlustého střeva a konečníku je z velké míry ovlivnitelná stravou a životním stylem, a to až ze 47 % (Mansournia & Altman 2018). Za nejvíce důležité rizikové faktory je považována obezita, nízká fyzická aktivita, strava (konzumace červeného a zpracovaného masa, malé množství vlákniny a celozrnných potravin a nízký příjem vápníku), pití alkoholu a kouření tabáku a genetické predispozice (Fund & Research 2007).

I u kolorektálního a rektálního karcinomu je obezita jedním z důležitých rizikových faktorů, v rámci BMI je riziko jedinců disponujících hodnotami 30 kg/m<sup>2</sup> a více, riziko vyšší až o 40 % oproti jedincům s BMI menším ≤ 25 kg/m<sup>2</sup> (Huxley et al. 2009). Co se týče obvodu pasu zvyšuje se s každými 10 cm riziko o 4 %, pravděpodobně z důvodu rozdílnosti mezi viscerální a podkožní tukovou tkání. Viscerální tuková tkáň je rozdílná v tom, že vylučuje více prozánětlivých adipokinů jako je například TNF a naopak méně adiponektinu a je lépe infiltrována makrofágy, tyto vlastnosti jsou pak jednou z příčin rozvoje systémového zánětu a inzulinové rezistence (Ouchi et al. 2011). Inzulinová rezistence způsobující hyperinzulinémií vede následně ke zvýšení hladin IGF-1 (inzulinu podobný růstový faktor 1) ovlivňující signalizační dráhu inzulin – IGF-1 která pravděpodobně zvyšuje proliferaci buněk v kolorektu a rektu a snižuje jejich apoptózu (Calle & Kaaks 2004). Zajímavé je také, že vyšší riziko hrozí při časně obezitě zejména u žen (Thrift et al. 2015), naopak zmnožení tukové tkáně po menopauze působí ochranně díky tvorbě estrogenů v adipocytech a vyrovnává tak rizikový faktor zvýšené hladiny IGF-1 (Hetemäki et al. 2017).

Na kolorektální a rektální karcinom má velký vliv i sedavý způsob života a fyzická aktivita. Fyzická aktivita snižuje riziko kolorektálního a rektálního karcinomu prostřednictvím příznivého vlivu na motilitu střev, imunitní systém, zánět a hormony regulující metabolismus (Ruiz-Casado et al. 2017). Tyto pozitivní účinky jsou nejen vyvolány přímo fyzickou aktivitou, ale i snižováním množství viscerálního tuku, jež je nejlépe snižováno chůzí, během či aerobním cvičením (Simpson et al. 2006). Pro prevenci je doporučováno dospělým pacientům alespoň 150 minut střední aktivity tzn. 3-5,9 MET (metabolický ekvivalent úkolu, odpovídá klidové spotřebě kyslíku 3,5 ml za minutu na 1 kg hmotnosti) nebo 75 minut intenzivní aktivity definované jako 6 nebo více MET, možná je i kombinace těchto dvou intenzit (Rock et al. 2012). Dále pak může zvýšení fyzické aktivity o 5 MET hodin týdně snížit riziko kolorektálního a rektálního karcinomu až o 8 % (Chan et al. 2019). V opačném případě sedavý životní zhoršuje funkci kosterního svalstva, prohlubuje inzulinovou rezistenci a podporuje karcinogenezi (Lynch 2010).

S rakovinným onemocněním střev souvisí také velice úzce strava. Stravovací návyky lze rozdělit na zdravé, které zahrnují vysoký příjem ovoce a zeleniny, celozrnných potravin, ořechů, luštěnin, ryb a jiných mořských plodů, nízkotučného mléka a mléčných výrobků. Nezdravé stravovací návyky jsou charakterizovány vysokým příjmem červeného a zpracovaného masa, slazených nápojů, ultrazpracovaných potravin, dezerů a brambor (Tabung et al. 2017). Vzhledem k tomu, že kolorektální a rektální karcinom je multifaktoriální onemocnění, je náročné najít přesnou míru rizika u pacientů s nezdravými stravovacími návyky, avšak u konzumace červeného a zpracovaného masa byla nalezena souvislost, a to přesněji ve zvýšení rizika až o 12 % při konzumaci 100 g denně přičemž zpracované maso se jeví jako více rizikové (Vieira et al. 2017). Pravděpodobné rizikové účinky konzumace zpracovaného a červeného masa spočívají v jejich obsahu hemového železa v červeném mase, N-nitrososloučenin ve zpracovaném mase, ionizovaných mastných kyselin, sekundárních žlučových kyselin vznikajících pomocí střevních mikroorganismů z masných tuků, heterocyklických aminů a polycyklických aromatických uhlovodíků vznikajících při tepelné úpravě masa (Bastide et al. 2011; Helmus et al. 2013; Cascella et al. 2018). Nadále pak nezdravé stravovací návyky zejména nízký příjem celozrnných potravin a vysoký příjem masa a slazených nápojů zvyšují hladiny CRP, IL-6 a TNF, způsobující systémový zánět a přispívající k budování inzulínové rezistence popřípadě hyperinzulinémie (Fung et al. 2012; Tabung et al. 2018). Na druhou stranu má strava i protektivní účinky, týkající se především zdravých stravovacích návyků s vysokým obsahem celozrnných potravin a vlákniny. Nerozpustná vláknina působí skrze snižování doby průchodu stolice střevem a zvýšením jejího množství, tím i zkrácením doby kontaktu karcinogenních látek ze stravy se střevním epitelem a rozložením karcinogenů do většího množství stolice (Holscher 2017). Rozpustná vláknina je sice také nestravitelná, ale působí pozitivně na mikrobiom tlustého střeva, kde je fermentována a přeměněna na mastné kyseliny s krátkým řetězcem (zejména butyrát, propionát a acetat) (Zeng et al. 2014). Tyto mastné kyseliny obzvláště butyrát působí pozitivně na střevní epitel, podporují jeho normální funkce a apoptózu neoplastických kolonocytů (Zeng et al. 2017), dále také snižují množství zánětlivých procesů v tlustém střevu (Elce et al. 2017). Vysoký příjem vlákniny a celozrnných výrobků snižuje také zastoupení *Fusobacterium nucleatum* v tlustém střevu a zmenšuje tak riziko *F. nucleatum* indukovaného kolorektálního a rektálního karcinomu (Mehta et al. 2017).

Ethanol obsažený v alkoholických nápojích je rizikovým faktorem taktéž pro vznik kolorektálního a rektálního karcinomu, přesněji jeho první metabolit acetaldehyd má karcinogenní účinky na střevní epitel. Požitý ethanol se dostává do střevního lumenu, kde je metabolizován mikrobiální alkoholdehydrogenázou na acetaldehyd, který poškozuje střevní sliznici a regenerační procesy střevního epitelu (Seitz & Stickel 2007). Acetaldehyd nadále proniká do buněk střevního epitelu, kde se z důvodu nízké aktivity slizniční aldehyddehydrogenázy hromadí a způsobuje poškození DNA prostřednictvím ničení intracelulárního folátu, jež je důležitým činitelem při správné syntéze DNA a metylaci (Giovannucci 2004). RR při konzumaci 45 g alkoholu denně a více se v Japonsku pohybuje okolo 2,09 (Mizoue et al. 2008) dále pak v Severní Americe a Evropě je RR okolo 1,49 (Cho et al. 2004) Pravděpodobným důvodem, proč jsou Japonci více ohroženi alkoholem spočívá v jejich častějším výskytu polymorfismu genu řídicí syntézu aldehyddehydrogenázy, díky které



disponují menším množstvím tohoto enzymu, což způsobuje pomalejší biotransformaci karcinogenního acetaldehydu a tím tedy i delší expozici tímto karcinogenem (Zhao et al. 2014).

Ani kouření tabáku není výjimkou, zvyšuje riziko kolorektálního a rektálního karcinomu skrze genetické a epigenetické aberace, jež jsou zapříčiněny působením škodlivin z tabákového kouře, které se ke střevnímu epitelu mohou dostat jak přímou cestou skrze trávicí trakt, tak nepřímou cestou přes krevní oběh (Giovannucci & Martinez 1996). Co se týče epigenetických aberací jedná se zejména o výrazně pozměněné methylační vzorce DNA přispívající ke vzniku kolorektálních a rektálních novotvarů (Zeilinger et al. 2013). U bývalých kuřáků se tyto změny v methylačních vzorcích pravděpodobně po 10 letech z poloviny navracejí do původního stavu před začátkem kouření (Nishihara et al. 2013). Polycyklické aromatické uhlovodíky obsažené v tabákovém kouři také mohou způsobit neratné poškození DNA, které je již nevratné i pokud jedinec přestane kouřit (Figueiredo et al. 2015). Celkově lze říci, že kouření tabáku zvyšuje riziko kolorektálního a rektálního karcinomu až o 16 % (Huxley et al. 2009).

### **Karcinom ledvin**

Podobně jako u předchozích druhů rakovin jsou rizikové faktory pro karcinom ledvin zahrnující životní styl jako fyzická aktivita, kouření, stravovací návyky a obezita. Další skupina rizikových faktorů zahrnuje zdravotní stav jedince, především zda trpí hypertenzí nebo DM2T. Do rizikových faktorů lze zahrnout i škodlivé látky jímž jsou jednotlivci vystavováni.

Chronický zánět, poruchy imunitní odpovědi a celkové fungování imunity, neobvyklá hladina adipokinů, zhoršená citlivost na inzulin a zvýšení hladin pohlavních hormonů v krevním oběhu – všechny tyto jevy spojují riziko rakoviny ledvin a fyzickou neaktivitou (McTiernan 2008; Walsh et al. 2011). Pravidelná fyzická aktivita může snížit riziko rakoviny ledvin až o 13 % oproti jedincům, kteří mají sedavý životní styl (Moore et al. 2016). Se sedavým životním stylem úzce souvisí i další rizikový faktor, a to sice obezita. Obézní jedinci jsou považováni za obézní při BMI 30 kg/m<sup>2</sup> a vyšší, v těchto případech se riziko rakoviny ledvin pravděpodobně pohybuje okolo 20 % až 25,4 % pro muže a 17 % až 23 % pro ženy (Kendall et al. 2015; Dianne & Amanda 2017). Mechanismus rizika obezity a rakoviny ledvin je podobný jako u nízké fyzické aktivity, tuková tkáň v nadbytku vylučuje větší množství adipokinů a zánětlivých cytokinů, jež se poté podílejí na vzniku nádoru (Yehuda-Shnaidman & Schwartz 2012).

Kouření tabáku, jakožto rizikový faktor mnoha druhů rakovin, přispívá k riziku vzniku rakoviny ledvin. Zvyšuje riziko vzniku karcinomu ledvin o 30 % v porovnání s nekuřáky, riziko se také objevuje u bývalých kuřáků v podobě 15 % v porovnání s lidmi, kteří nikdy nekouřili (Cumberbatch et al. 2016). Zajímavý je také pohled na délku kouření tabáku, odhaduje se, že jedinci kouřící déle než 20 let mají až o 50 % větší šanci na rozvoj rakoviny ledvin (Macleod et al. 2013). Co se týče úmrtnosti na rakovinu ledvin v důsledku kouření tabáku, jedná se o zhruba 6 % (Dy et al. 2017). Odůvodnění rizika karcinomu ledvin při kouření tabáku lze přičítat chronické hypoxii tkání, kterou způsobuje oxid uhelnatý z cigaretového kouře (Sharifi & Farrar 2006). Nadále bylo pozorováno zvýšené riziko u nikotin nitrosamin-ketonu odvozeného od nikotinu v cigaretovém kouři pro citlivé jedince na tuto látku (Clague et al. 2009).

Účinek konzumace alkoholu na riziko rakoviny ledvin je sporné. V případě karcinogenního účinku alkoholu se jedná o pravděpodobný mechanismus vysoké aktivity

alkoholdehydrogenázy v ledvinách, která vystavuje ledviny karcinogennímu acetaldehydu a podporuje tak karcinogenezi ledvin (Orywal et al. 2017). Naopak ochranný účinek alkoholu při pravidelné konzumaci pravděpodobně snižuje riziko rakoviny ledvin až o 20 % ve srovnání s abstinenty nebo mírnými konzumenty (Jay et al. 2017). Tento ochranný účinek patrně funguje na principu zvyšování citivosti tkání na inzulín alkoholem a zabraňuje tak hyperinzulinémii, jež je prokázáný rizikový faktor pro vznik rakoviny ledvin (Calle et al. 2003; Koppes et al. 2005).

Z hlediska stravy zatím nejsou jednoznačně prokázány rizikové nebo protektivní účinky na vznik rakoviny ledvin, většinou se jedná pouze o mírné snížení či zvýšení rizika (Scelo & Larose 2018). Riziko vzniku rakoviny ledvin může mírně negativně ovlivnit vysoký příjem červeného masa (nejvíce upraveného grilováním), ultrazpracovaných potravin a škrobů (Daniel et al. 2012; Rohrmann et al. 2015). Další nepříznivé účinky může vykazovat sodík svými zánětlivými vlastnostmi ovlivňující karcinogenezi v ledvinách při příjmu nad 1 g denně (Deckers et al. 2014). Naopak vliv na mírné snížení rizika může mít lykopen obsažený především v rajčatech, snižující riziko především u žen po menopauze (Bramley 2000; Ho et al. 2015).

Hypertenze, čili vysoký krevní tlak je jedním z hlavních rizikových faktorů pro vznik rakoviny ledvin a míra rizika se liší podle rasové příslušnosti. Co se týče pacientů bílé rasy je riziko dvojnásobné, u pacientů afroamerického původu se však až ztrojnásobuje (Colt et al. 2011). Hypertenze způsobuje chronickou renální hypoxii, jež je pravděpodobně hlavním mechanismem vedoucím ke karcinogenezi, Chronická hypoxie se vyskytuje u hypertenzní nefrosklerózy a zapříčiňuje tvorbu reaktivních druhů kyslíku prostřednictvím peroxidace lipidů v ledvinách (Gago-Dominguez et al. 2002; Kaelin 2003). Druhý možný mechanismus zvýšení rizika rakoviny ledvin spočívá v renin-angiotenzin-aldosteronovém systému, kde vyvolává vazokonstrikci angiotenzin II, který se nachází při hypertenzi v ledvinách ve vysokém množství. Angiotenzin II ve vysokých množstvích je nebezpečný právě pro svůj proonkogenní vliv podněcený tvorbou superoxidových radikálů (Deckers et al. 2016).

DM2T zvyšuje riziko rakoviny ledvin až o 40 % (Larsson & Wolk 2011), pravděpodobně z důvodu inzulínové rezistence, hyperinzulinémie, zánětu a zvýšenému oxidačnímu stresu (Zucchetto et al. 2007; Arcidiacono et al. 2012).

Ze škodlivých látek z prostředí je nejvíce rizikový pro druh rakoviny ledvin trichlorethylen, jež se používá jako čistič a odmašťovač na kov. Má prokázané karcinogenní účinky pro člověka a při pracovní expozici trichlorethylenem se riziko rakoviny ledvin zvyšuje na 30 až 40 % (IARC 2014).

### **Karcinom močového měchýře**

Riziko karcinomu močového měchýře je největší mírou ovlivněno kouřením cigaret, vystavením karcinogenním látkám v zaměstnání a infekcí krevničkou močovou. Další faktory ovlivňující riziko rakoviny močového měchýře mají menší význam. Mezi potencionálně zvyšující riziko lze zařadit konzumace živočišných tuků, zpracovaného masa, cysty a infekce močového měchýře, kvalitu pitné vody a látky v ní obsažené a genetické vlivy, do potencionálně protektivních faktorů můžeme zahrnout dodržování pitného režimu, konzumace zeleniny, ovoce a fermentovaných mléčných výrobků.

Kouření tabáku je zvyšuje riziko rakoviny močového měchýře cca o 50 % v závislosti na délce kouření a množství vykouřených cigaret. Tabákový kouř obsahuje mnoho

karcinogenních látek jako aromatické aminy nebo N-nitrososloučeniny (Stern et al. 2009), tyto látky poškozují DNA prostřednictvím zlomů šroubovice DNA, methylace DNA a tvorbou DNA aduktů (Cumberbatch et al. 2016). V porovnání současných kuřáků s bývalými kuřáky, je riziko snižené u bývalých kuřáků o 30 % až 40 % (Polesel et al. 2014), dalším zajímavým faktem je, že při porovnání uživatelů elektronických cigaret s uživateli běžných tabákových cigaret bylo nalezeno podobné množství karcinogenních látek v moči (Fuller et al. 2018).

Rizikovým faktorem pro rakovinu močového měchýře jsou i karcinogenní látky, kterým jsou jedinci vystavováni v zaměstnání. Za nejvíce riziková odvětví zaměstnání jsou určena odvětví barvírenství kde se RR pohybuje okolo 13,4; tabáku kde je RR cca 1,72 a kovářství s RR 10,2 (Cumberbatch et al. 2015), celkově se však riziko z důvodu vystavení karcinogenům na pracovišti pohybuje mezi 5 % až 6 % (Westhoff et al. 2016). Mezi tyto látky s karcinogenním účinkem na močový měchýř obehující se na pracovištích lze zařadit 2-naftylamin, 4-aminobifenyl, toluen, 4,40-methylen-bis-(2-chloranilin), kapaliny k opracování kovů, polycyklické aromatické uhlovodíky, perchlorethylen a výfukové splodiny nafty (Hadkhale et al. 2017).

Infekce krevničkou močovou (*Schistosoma haematobium*) je považována za další rizikový faktor rakoviny močového měchýře, nejvíce vyskytuje v afrických zemích, lze ji považovat za karcinogen biologické povahy. Projevuje se krví v moči, zánětem močového měchýře a močových cest a fibrózu epitelu močového měchýře, všechny tyto příznaky pak následně přispívají k rozvoji zhoubných nádorů (Letašiová et al. 2012).

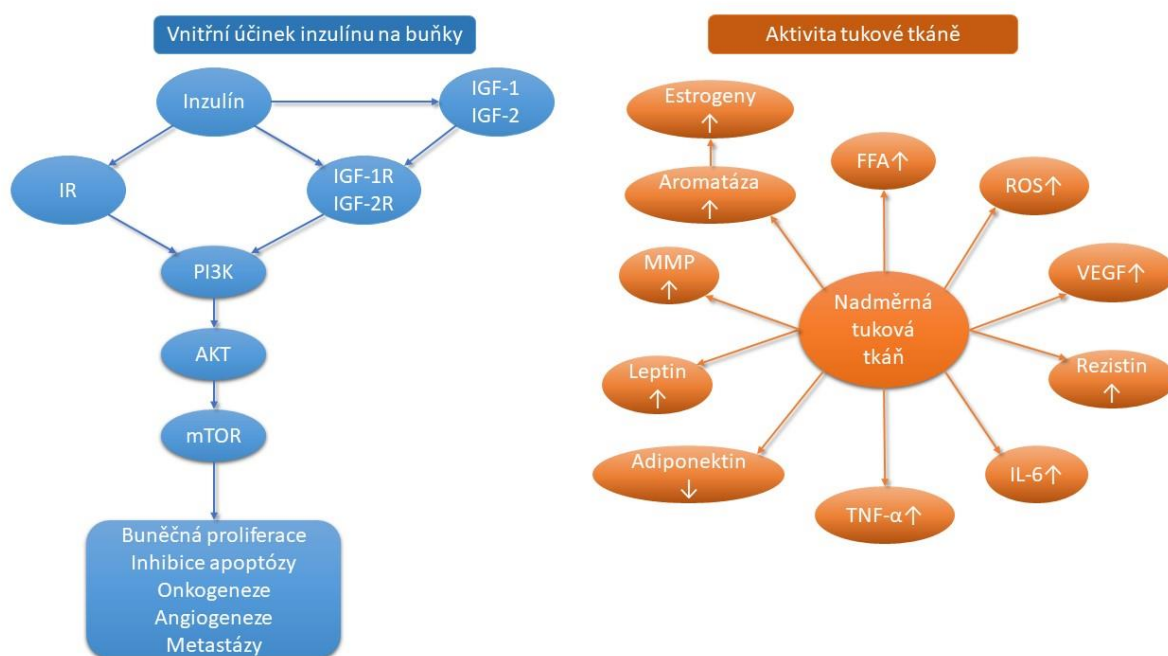
V rámci příjmu tekutin, především pitné vody je vliv na riziko karcinomu močového měchýře dvousečné. Zvýšený příjem tekutin ředí moč a zvyšuje močení, čímž dochází ke kratší expozici menšímu množství karcinogenních látek, na druhou stranu pitná voda může obsahovat řadu karcinogenů (Burger et al. 2013). Za tyto defekty pitné vody lze považovat chlorování vody (Villanueva et al. 2003), kontaminace vody arzenem (Tsuji et al. 2014) nebo dusitany (Lotan et al. 2012).

Co se týká diety hrající roli v karcinogenezi buněk močového měchýře, nejškodlivějšími se zdá být konzumace zpracovaného masa (RR je 1,22), především způsobem uzení či grilování z důvodu výskytu karcinogenních látek (N-nitrososloučeniny, heterocyklické aminy a další) působících na stěnu močového měchýře, dále je zvýšené riziko připisováno vysokému příjmu tuků zejména vystavených vysokým teplotám např. při smažení, při kterých mohou vznikat trans-mastné kyseliny (Li et al. 2014). Protektivní účinky má naopak konzumace ovoce (RR je 0,77), ze kterého mají nejvyšší protektivní účinky citrusy, ani zelenina není výjimkou pro kterou se RR pohybuje okolo 0,83 (Yao et al. 2014). U mléčných výrobků a mléka existují dva různé účinky, první protektivní účinek je vykazován pro nízkotučné mléko (RR 0,47), fermentované mléčné výrobky (RR 0,69). Druhý rizikový účinek má tučné mléko u něhož RR dosahuje až 2,23 (Mao et al. 2011).

### 3.3 Vliv diabetes mellitus 2. typu na vznik vybraných zhoubných nádorů

Souvislost mezi diabetes mellitus 2. typu a vznikem zhoubných nádorů je dána především hyperglykemií, hyperinzulinémií (způsobená inzulinovou rezistencí nebo podáváním inzulinem v léčbě) a chronickým zánětem vyvolaným nadbytečným množstvím tuku (Giovannucci et al. 2010).

V případě **hyperinzulinémie** jsou s rozvojem rakoviny spojovány především inzulinové receptory (IR), receptor pro růstový faktor podobný inzulinu (IGF-R) a růstový faktor podobný inzulinu 1 (IGF-1). V nádorových buňkách se většinou ve větším množství nachází IR přesněji jeho izoforma IR-A a IGF-R, nádorové buňky také disponují možností vytvářet své vlastní hybridní formy IR nebo IGF-1R, které mohou být aktivovány inzulinem silně, IGF-1 a/nebo IGF-2 slaběji (Belfiore 2007; Kiselyov et al. 2009). Tato vazba ligandu na IR způsobuje aktivaci PI3K, AKT a mTOR signálních drah vedoucí ke zvýšené proliferaci a inhibici apoptózy u nádorových buněk (viz. obrázek č. 10) (Cui & Andersen 2012).



Obrázek č. 10 – Aktivita tukové nadbytečné tukové tkáně a účinek hyperinzulinémie na buňku (Wojciechowska et al. 2016).

Zvýšená hladina inzulinu v krvi nadále způsobuje zvýšený mitogenní účinek aktivovaných IR (Del Barco et al. 2011) a vzhledem k míře podobnosti IR a IGF-R činící zhruba 60 %, může inzulin aktivovat i IGF-R, jež má za následek zvýšení proliferace buněk, angiogenezi a tvorbu metastáz (Noto et al. 2013). Hyperinzulinémie je také zodpovědná za zvýšení hladiny IGF-1 skrze aktivaci receptoru růstového hormonu v játrech (GHR), aktivovaný GHR způsobuje zvýšenou sekreci růstového hormonu (GH), který pak stimuluje IGF-1 a jeho vysoké hladiny jsou predispozicí například pro vznik kolorektálního a rektálního karcinomu (Baxter et al. 1980; Gallagher & LeRoith 2011). Zvýšené hladiny IGF-1 hyperinzulinémie umocňuje i snižováním IGF vazebných proteinů 1, 2 a 3 (IGFBP-1, IGFBP-2,

IGFBP-3), díky čemuž dochází k větší biologické dostupnosti IGF-1 (Friberg et al. 2007). Vysoké hladiny inzulínu dále snižují množství proteinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG), a tak i hladiny dostupného estrogenu a testosteronu zvyšující riziko rakovin závislých na pohlavních hormonech (Van Kruijsdijk et al. 2009). Hyperinzulinémií lze přičítat zvýšenou tvorbu leptinu (mitogenní adipokin), které je docíleno skrze HIF-1 $\alpha$ . Vysoké hladiny leptinu jsou spojovány se stimulací proliferace rakoviny prsu, prostaty a jícnu, avšak u rakoviny slinivky břišní byl pozorován jeho protektivní účinek (Somasundar et al. 2003).

Rakovinné buňky jsou charakteristické svým zvýšeným vychytáváním glukózy, díky kterému mají zvýšený glukózový metabolismus (Adekola et al. 2012). Pro nádorové buňky je vysoký příjem glukózy důležitý, zejména kvůli rychlému růstu a dělení, přijatou glukózu pak primárně metabolizují anaerobní cestou (Warburgův efekt)(Vander Heiden et al. 2009). **Hyperglykémie** má na nádorové buňky proliferativní a antiapoptotické účinky podporující tvorbu metastáz. Proliferativní účinky jsou dány nadměrnou expresí glukózových receptorů (GLUT-1 a GLUT-3), zvýšenou expresí proteinkinázy C (PKC- $\alpha$ ), receptorů aktivovaných peroxisomovým proliferátorem (PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ ) a epiteliálního růstového faktoru (EGF) (Ryu et al. 2014). Antiapoptotické účinky jsou způsobeny snižováním hladiny prolyl hydrolázy (PHD), která eliminuje HIF- $\alpha$  a zvyšuje tak jeho hladinu (zvýšené hladiny HIF- $\alpha$  vytváří hypoxické prostředí umožňující nádorovým buňkám metabolizovat nadbytečné množství glukózy v krvi anaerobní cestou), naopak hyperglykémie díky zvýšenému NADH zachovává apoptózu zprostředkovanou cytochromem c. Hyperglykemická podpora tvorby metastáz zvýšenou invazivitou probíhá skrze stimulaci mezenchymově-epitelového přechodu (EMT), snížení oxidačního stresu pomocí redukce reaktivních druhů kyslíku (ROS) a zvýšení superoxid dismutázy (SOD) a vysoké exprese transportérů zinku, jež umožňují zvýšenou absorpci zinku podílející se na migraci nádorových buněk (Fukada et al. 2011). Nadprodukce SOD v mitochondriích vede k inaktivaci inzulínového receptoru a vzniká inzulínová rezistence (Cui & Andersen 2012), díky inzulínové rezistenci nastává stav zvýšené glykémie, dochází k narušení epigenetické regulace glukózy a umožňuje nádorovým buňkám již permanentně aktivovat onkogenní cesty. Možným vysvětlením pro tento jev je přetvářející glukózou indukovaná exprese NF- $\kappa$ B a p65 (Siebel et al. 2010).

Důležitou roli v souvislosti DM2T a rozvojem zhoubných nádorů hraje také **obezita, chronický zánět a adipokiny** tvořené tukovými buňkami (viz obrázek č. 10). Obezitou či nadváhou trpí až 80 % všech pacientů s DM2T, u těchto pacientů dochází k narušení funkce tukové tkáně jakožto endokrinního orgánu a je spojováno např. s rakovinou pankreatu nebo kolorekta a rekta (Renehan et al. 2015). Obezita je s rakovinou spojována především skrze její ovlivnění metabolismu pohlavních hormonů, hladin vylučovaných adipokinů, zvyšování inzulínové rezistence a způsobování chronického zánětu. Zmíněné metabolické a mitogenní změny jsou dány především zvýšeným množstvím tukové tkáně zesilující efekt hyperglykémie a hyperinzulinémie u pacientů s DM2T (Van Kruijsdijk et al. 2009). Z celé řady adipokinů (mají pleiotropní efekt a vliv na zánětlivý stav organismu), jejichž vylučované hladiny jsou při obezitě pozměněny jsou adiponektin a leptin v rozvoji karcinomu klíčové. Hladiny adiponektinu jsou v případě obezity či nadváhy snižovány a leptinu naopak zvyšovány. Vysoké hladiny leptinu podporují inzulínovou rezistenci a zánětlivé procesy, leptin pak také způsobuje aktivaci PI3K, MAPK a STAT, která vede k potlačování apoptózy, indukci mitogeneze a angiogeneze. U obézních lidí lze také vypožorovat nízké hladiny adiponektinu, jež má naopak

pozitivní účinky, je schopen pomocí aktivace adiponektinového receptoru 1 a 2 (Adipor1, Adipor2) potlačovat zánět, zvyšovat citlivost na inzulín v buňkách, indukovat apoptózu a inhibovat proliferaci (Renehan et al. 2015). Nadále adiponektin aktivuje AMPK, čímž úvádí v činnost p53 a p21 způsobující apoptózu buněk a inhibici cest PI3K, AKT a mTOR. Je schopen také snižovat hladiny ROS a MAPK a inhibovat mimobuněčnou regulovanou kinázu (ERK1, ERK2), NF- $\kappa$ B a STAT3 pro snížení volných mastných kyselin a produkce proteinů, zamezuje tak přísunu energie nádorovým buňkám a potlačuje jejich růst (Grossmann et al. 2008; Van Kruijsdijk et al. 2009). Zvýšení endokrinní funkce tukové tkáně u obézních lidí má za následek vytvoření chronického zánětu. Tento zánětlivý proces je charakterizován aktivací NF- $\kappa$ B, EGR-1 a AP-1 (aktivační protein 1) vedoucí k produkci prozánětlivých cytokinů (TNF- $\alpha$ , IL-6 a rezistinu)(Ghigliotti et al. 2014). Tuková tkáň je v nadměrném množství schopna též uvolňovat VEGF (podpora angiogeneze v nádorech) a MMP (metaloproteázy) podporující tvorbu metastáz. Lze pozorovat i vysokou tvorbu aromatázy vedoucí k nadměrné produkci estrogenů zvyšující riziko rakovin citlivých na hladiny pohlavních hormonů (Wellen & Hotamisligil 2003).

### **3.3.1 Riziko vzniku vybraných zhoubných nádorů ve spojitosti s diabetes mellitus 2. typu**

Zvýšení rizika **zhoubného nádoru jater** je úzce spojeno s DM2T. Toto zvýšení rizika je nezávislé na dalších komorbiditách jako jsou hypertenze, obezita, cirhóza či jaterní steatóza, nezávislé je i na věku, pohlaví, požívání alkoholu nebo kouření a dalších faktorech (Dyal et al. 2016). OR se pro pacienty již trpící DM2T v tomto případě pohybuje okolo 2,5 (El-Serag et al. 2001). Mechanismus vzniku rakoviny jater prostřednictvím DM2T spočívá ve zvýšení inzulínové rezistence a rozvoji lipotoxicity, díky níž dochází k uvolňování zánětlivých cytokinů, především CRP, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  a TGF- $\beta$ . Dochází také ke zvýšené produkci vasoaktivních faktorů a prooxidačních molekul do krevního oběhu (Byrne & Targher 2015). Zánětlivé cytokiny ve spojení s hyperinzulinémií mají pak dopad na zvyšování IGF-1 a stimulaci IRS-1, jež mohou mít za následek inhibici buněčné apoptózy, a stimulaci růstu a proliferace nádorových buněk (Ish-Shalom et al. 1997; Wainwright et al. 2017). U pacientů trpících DM2T a nealkoholickým ztučněním jater (může být způsobeno obezitou či mitochondriální dysfunkcí objevující se právě u DM2T a nealkoholického ztučnění jater) je velice častý i zvýšený oxidační stres, při kterém dochází k uvolňování velkého množství ROS. Velké množství ROS vede k cytotoxicitě, poškozování DNA a aktivaci nebo potlačení genů vedoucí ke karcinogenezi, mezi ty patří c-JNK, p53, D-cyklin, c-Fos, c-RAS, c-Myc (Rhee et al. 2000; Michelotti et al. 2013). Potenciální vliv na vznik rakoviny jater má i střevní mikrobiota, která je vlivem DM2T a působením vysoké hladiny sekundárních žlučových kyselin pozměněna. Následkem střevní dysbiózy je rozdílné množství a složení bakteriálních metabolitů (např. snížená množství krátkých mastných kyselin) a objevují se abnormality TRL a pravděpodobně tak podporují produkci fibrotických, zánětlivých a nádorových růstových mediátorů v játrech (Dapito et al. 2012; Adams & Morrison 2016). Dále u pacientů s DM2T je obvyklá genetická nestabilita, díky které může docházet k epigenetickým změnám a větší náchylnosti ke vzniku rakoviny jater, například skrze hypermetylaci genu CDH-1 (Schulze et al. 2015).

DM2T zvyšuje riziko vzniku **kolorektálního a rektálního karcinomu** o 29 % nezávisle na dalších faktorech jako je BMI a fyzická aktivita (Hu et al. 1999). Pacienti s DM2T jsou také vystaveni míře rizika zhoubného nádoru kolorekta a rekta v 40 až 49 letech, které je stejné pro nediatetické pacienty ve věku 50 až 59 let, kde se OR pohybuje okolo 3,1 u obou skupin (Vu et al. 2014). Pro vznik kolorektálního a rektálního karcinomu zapříčiněného DM2T jsou stěžejní zvýšené hladiny glukózy v krvi, FFA, inzulínu a IGF-1, díky kterým dochází k inaktivaci AMPK a aktivaci mTOR vedoucí k inhibici autofagie buněk epiteliálních tkání v kolorektu a rektu (Han et al. 2015). U pacientů s DM2T je také pozorována změna ve složení střevních bakterií, jež mění složení bakteriálních metabolitů (především snižuje hladinu butyrátu) a může tak inhibovat AMPK (Donohoe et al. 2012). Dalším jevem je zvýšené množství NAD<sup>+</sup> z důvodů zvýšené hladiny glukózy nebo lipidů, zvýšené množství NAD<sup>+</sup> vede k inhibici SIRT1 (gen kódující sirtuin 1 regulující buněčnou homeostázu a energetiku). Zmíněná aktivace mTOR a inhibice SIRT1 napomáhají snížení genetické nestability a blokaci opravných systémů buněk (Hou et al. 2008; Xu et al. 2013). Nadále je inhibicí AMPK způsobena podpora Warburgova efektu, který je charakteristickým znakem pro rakovinné buňky. Důvodem je opačný efekt AMPK, než má Warburgův efekt, kterým reguluje AMPK glykolýzu a potlačuje rozvoj nádorů skrze metabolické dráhy zapojené do proliferace rakovinných buněk. Dále aktivace mTORC1 skze inhibicí AMPK podporuje angiogenezi, glykolýzu a infiltraci nádorových buněk pomocí aktivace HIF1- $\alpha$  (Hu et al. 1999). U pacientů s DM2T je častá vysoká hladina prozánětlivých cytokinů TNF- $\alpha$  a leptinu (zvyšují mTORC1) a nízká hladina adiponektinu, který snižuje proliferaci buněk a hladinu mTOR v buňkách střevního epitelu (Fujisawa et al. 2008; Wang et al. 2012). Hyperglykémie navíc způsobuje prostřednictvím aktivace mTOR zvýšenou aktivitu IKK- $\beta$ , jež je zapojena do karcinogeneze (Hou et al. 2008).

Slinivka břišní je úzce spojena s metabolismem sacharidů, a tedy i s DM2T. U pacientů trpících DM2T bylo zjištěno až 3násobné (OR=3) zvýšení rizika vzniku **zhoubného nádoru pankreatu** ve srovnání s populací bez DM2T a jeho navýšení nebo snížení je ovlivněno dietou a kouřením tabáku (Antwi et al. 2016). Uvádí se, že zhruba 25 % pacientů, kterým byla diagnostikována rakovina pankreatu trpělo v té době DM2T a u dalších cca 40 % byl zjištěn prediabetes (Society 2014). Vztah mezi karcinomem pankreatu a DM2T lze brát jako oboustranný vzhledem k tomu, že DM2T se často objevuje jako druhotný příznak rakoviny slinivky břišní (Wang et al. 2006). Mechanismus rozvoje karcinomu pankreatu u pacientů s DM2T zahrnuje inzulínovou rezistenci a hyperinzulinémií, hyperglykémii a chronický zánět. Pacienti s inzulínovou rezistencí a následnou hyperinzulinémií mají vysoké hladiny IGF-1, které mohou aktivovat PKC, mTOR a ribozomální 6S kinázu (S6K) podporující karcinogenezi (Tanti & Jager 2009). Hyperinzulinémie nadále podporuje specifické IGF-1R signální cesty podporující proliferaci, inhibici apoptózy, růst a vazbu na hybridní receptory vytvářené nádorovými buňkami (Cui & Andersen 2012). Vazba inzulínu na IGF-1 nejenže aktivuje dráhy MAPK, PI3K, AKT a mTOR (podporují proliferaci a snižují apoptózu) v buňkách pankreatu, ale také pomocí signální transdukce IGF-1 snižuje v pankreatických buňkách apoptózu, zesiluje angiogenezi, proliferaci a invazivitu rakovinných buněk (Denley et al. 2007). Mechanismus prostřednictvím hyperglykémie funguje na bázi zvýšené tvorby volných radikálů, jež může vést ke zvýšenému množství konečných produktů pokročilé glykace (AGE). AGE mají tu vlastnost, že se hromadí v tkáních s přibývajícím věkem a u diabetických jedinců (Benyoucef et al. 2007). Vysoké množství AGE je spojeno s chronickým zánětem a

zvýšeným množstvím receptoru AGE (RAGE) v pankreatických buňkách, RAGE jsou pak schopny napomáhat vývoji a progresi karcinomu pankreatu (Menini et al. 2018). Při hyperglykémii je běžná i nadprodukce ROS s mitogenními a proliferačními účinky, stimulace TGF- $\beta$ 1 a snížená exprese epiteliálního kadherinu (díky čemuž nejsou nádorové buňky závislé na podkladu) a zvýšená exprese nestinu (mitoticky aktivní protein)(Rahn et al. 2018). Chronický zánět je součástí DM2T a může být spojkou mezi rozvoje karcinomu pankreatu a DM2T. Zvýšený zánět aktivuje NF- $\kappa$ B, AP-1, EGR-1 a další transkripční faktory spojené s karcinogenezí (Mohanty et al. 2002). V maligní transformaci pankreatických buněk hrají také roli prozánětlivé cytokiny produkované nadbytečnou tukovou tkání - leptin, adiponektin, TNF- $\alpha$  a IL-6 podporující angiogenezi, tvorbu metastáz a progresi nádoru. Zánět nadále podporuje skrze STAT3 a NF- $\kappa$ B buněčný cyklus, inhibice apoptózy a indukce EMT snížením epiteliálního kadherinu není výjimkou (Elinav et al. 2013).

Relativní riziko vzniku **karcinomu ledvin** u populace trpící DM2T se pohybuje okolo 1,4 a může být mírně ovlivněna konzumací alkoholu a kouřením tabáku (Atchison et al. 2011). Cesty aktivované díky DM2T především hyperglykemií, hyperaktivací AKT či mTOR a hyperinzulinémií přispívají k rozvoji rakoviny ledvin. Hyperglykémie je rizikovým faktorem rozvoje, díky poskytování dostatku energie rakovinným buňkám. U rakovinných buněk lze pozorovat Warburgův efekt (spočívá v preferenci anaerobní glykolýzy před dýchacím řetězcem v mitochondriích při zpracování glukózy). Vzhledem k tomu, že je při anaerobní glykolýze energetický zisk pouze 2 ATP oproti aerobnímu zpracování, kde je energetický zisk 30-32 ATP, potřebují rakovinné buňky mnohem větší množství glukózy nežli buňky zdravé a je pro ně vyhovující hyperglykemické prostředí. Hyperglykémie je také schopna stimulovat proliferaci nádorových buněk v ledvinách zvýšením hladin PKC a receptorů aktivovaných peroxizómových proliferátorů urychlující buněčný metabolismus (Ryu et al. 2014). U pacientů s DM2T a zhoubným nádorem ledvin oproti pacientům trpících pouze karcinomem ledvin, byla zaznamenána zvýšená hladina AKT a mTOR, jež jsou považovány za jednu z příčin renální karcinogeneze. Zvýšení AKT způsobuje inaktivaci tuberinu (bílkovina uvolňovaná při akutním selhání ledvin, schopna inhibovat proliferaci), díky které je pak aktivován mTOR odpovědný za růst a proliferaci rakovinných buněk. Tato aktivace mTOR má za následek fosforylaci p70S6K (ribozomální protein S6 kináza  $\beta$ -1), protein p70S6K byl nalezen u pacientů s DM2T a pacientů trpících DM2T a současně karcinomem ledvin, je tedy spojujícím článkem mezi rakovinou ledvin a DM2T (Habib & Liang 2014). V případě hyperinzulinémie se v organismu působením inzulínu zvyšuje množství IGF-1, IGF-1 nadále zvyšuje stimuluje IGF-R1, díky kterému dochází k aktivaci PI3K a MAPK (Chitnis et al. 2008). V rakovinných buňkách ledvin se zvýšenou proliferací bylo nalezeno zvýšené množství IGF-R1 v jaderné membráně (Aleksic et al. 2010), také u nich bylo pozorováno menší množství IGFBP-3, ke kterému má IGF-1 větší afinitu nežli k IGF-R1. Nízké hladiny IGFBP-3 jsou spojeny s vyšším rizikem karcinomu ledvin a horší prognózou (Samani et al. 2007).

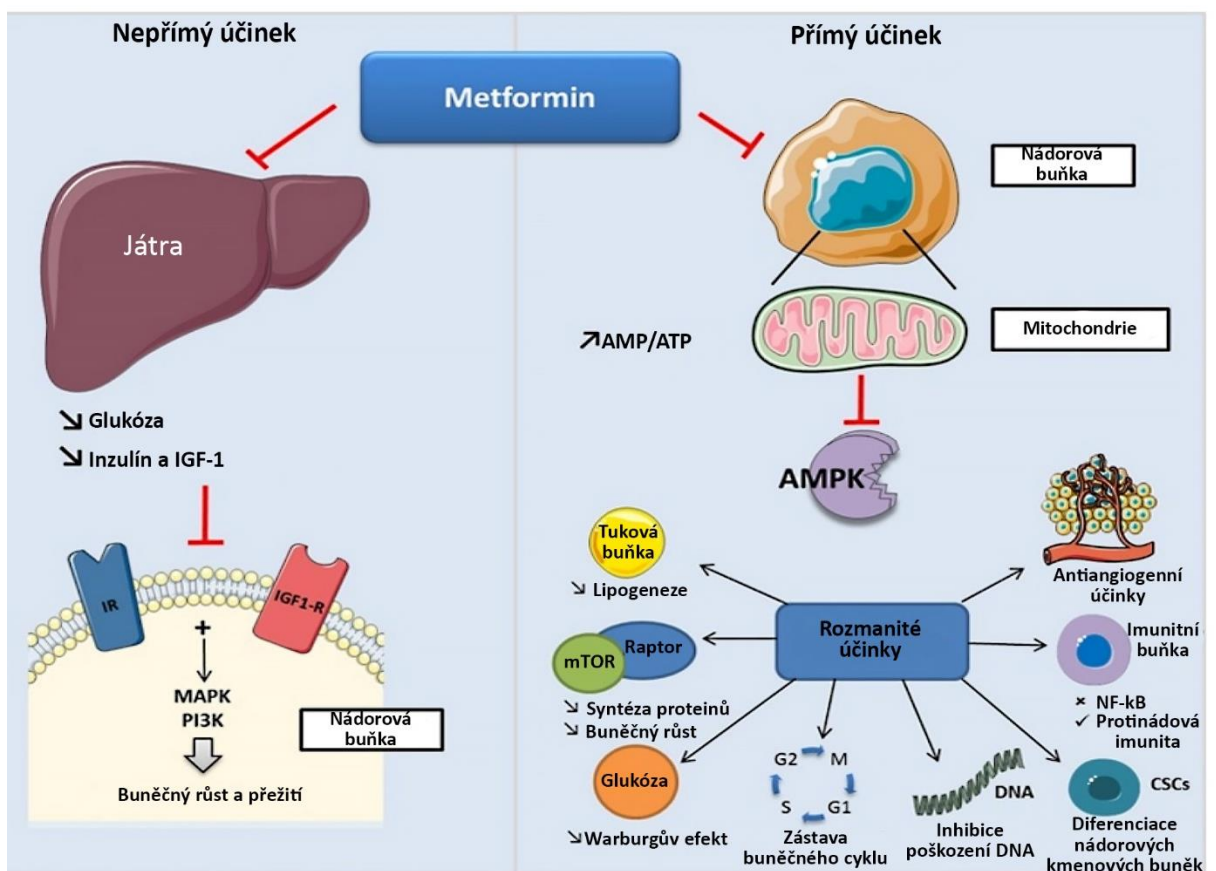
Ve srovnání RR vzniku **zhoubného nádoru močového měchýře** u populace bez DM2T a jedinců s DM2T, mají jedinci s DM2T zvýšené RR o 1,3 (Kravchick et al. 2001; Yood et al. 2009; Atchison et al. 2011). U pacientů s DM2T zvyšují riziko vzniku rakoviny močového měchýře především hyperglykémie, inzulinová rezistence a nejvíce hyperinzulinémie. Účinky hyperglykémie na buňky močového měchýře probíhají především skrze zvyšování hladiny IGF-1, která je běžná u pacientů s karcinomem močového měchýře a DM2T (Zhao et al. 2003).



U tohoto typu karcinomu je také běžný zvýšený počet IGF-R1 stimulující růst rakovinných buněk a snížené množství IGFBP-1, což má za následek vyšší hladiny bioaktivního IGF-1, jež působí mitogenně a antiapoptoticky v buňkách močového měchýře (Torrissi et al. 2000). Dále DM2T zvyšuje riziko infekce močových cest, které mohou taktéž zvyšovat riziko vzniku karcinomu močového měchýře (Fünfstück et al. 2012).

### 3.3.2 Vliv metforminu na vznik zhoubných nádorů

Vznik zhoubných nádorů, jak již bylo zmíněno, je multifaktoriální proces, ve kterém může hyperglykémie některé procesy modulovat. Metformin je schopen působit přímo na procesy nezávislé na inzulínu a nepřímo pomocí ovlivnění hyperglykémie a dalších na inzulínu závislých cest (obrázek č. 11)(Daugan et al. 2016).



Obrázek č. 11 – Mechanismy účinku metforminu na vznik maligních nádorů (Daugan et al. 2016).

V první řadě metformin působí pomocí **aktivace AMPK**. Aktivace AMPK má nejen antihyperglykemický účinek na DM2T, ale také působí na metabolismus nádorových buněk tím, že inhibuje buněčnou proliferaci a buněčné dělení mitózou (Faubert et al. 2015). Díky aktivaci AMPK metformin inhibuje cyklin D1 a blokuje tak přechod buňky z G1 fáze do S fáze, jež vede ke ztrátě proliferace (Vakana et al. 2011). Nadále aktivace AMPK snižuje množství lipogenních enzymů (syntázu mastných kyselin a acetylCoA karboxylázy) vedoucí ke snížené dostupnosti mastných kyselin pro nádorové buňky. U nádorových buněk se objevuje jev zvaný Warburgův efekt (tzn. že nádorové buňky preferují anaerobní glykolýzu pro výrobu energie), jež je aktivací AMPK snižován. Nádorové buňky mají tedy díky tomuto působení omezený

příjem energie z mastných kyselin a glukózy, což vede ke cytostatickému účinku (Barbato et al. 2014). Aktivace AMPK má i protizánětlivý účinek, který snižuje množství prozánětlivých cytokinů TNF- $\alpha$ , interleukinu-6 (IL-6 aktivuje STAT a zvyšuje tak proliferaci), interleukinu-8 a vaskulárního endotelového růstového faktoru (mediátor angiogeneze nádoru) (Takemura et al. 2007; Yu et al. 2009).

Další antikancerogenní účinky jsou spojeny s inhibicí savčího typu serin/threoninové kinázy (**protein mTOR**). Nadměrná exprese mTOR je spojována s diabetem, rakovinou a neurodegenerací (Zoncu et al. 2011). U nádorů má aktivace mTOR souvislost s nádorovou rezistencí k léčbě farmaky, progresí nádoru a horším průběhem nemoci. Účinek mTOR na nádory je pravděpodobně dán tím, že je součástí mechanismů energetické homeostáze a angiogeneze (skrze HIF-1 $\alpha$ , PAI-1, VEGF) (Tadakawa et al. 2015). Protein mTOR na sebe pak váže proteiny v rámci větších komplexů a vzniká mTORC1 a mTORC2, z nichž mTORC1 se skládá z mTOR, raptoru a mLST8 a reguluje buněčný růst, přesněji jeho aktivaci a ukončení, proteosyntézu, transport živin a autofagii (Hay & Sonenberg 2004).

Dalšími důležitými činiteli jsou **inzulín a inzulínové růstové faktory**. Zvýšené hladiny inzulínu v krvi jsou spojovány s rakovinou tlustého střeva, slinivky břišní ale i prsu, karcinogenní účinek inzulínu je dán především jeho mitogenními účinky. Tyto účinky jsou zajišťovány prostřednictvím inzulínových receptorů, mezi které patří například IGF-1. Jedinci, kteří disponují vysokým obsahem cirkulujícího IGF-1 mají vyšší riziko vzniku epiteliálních nádorů a rozvoje metastáz nebo neoplazii nádorové tkáně (Hormones & Group 2010). Inzulín se pak váže na inzulínové receptory a IGF-1 se nadále naváže na receptor růstového faktoru (IGF-1R), především jeho izoformu A, jež iniciuje signalizační dráhy mTOR. Tato kaskáda podporuje buněčnou proliferaci, invazi a vytváření metastáz maligních buněk. Zajímavé je, že i v buňkách s nízkými hladinami IGF-1 receptorů může izoforma receptoru A stimulovat mitogenezi zprostředkovanou inzulínem. (Ma et al. 2010). V tomto případě jsou antikancerogenní účinky metforminu jednoznačné, jako senzibilizátor inzulínu působí snížením hladin inzulínu a IGF-1 a pomocí aktivace AMPK snižuje fosforylaci inzulínového receptorového substrátu-1 (IRS-1), která vede k redukci aktivace mTOR (Abo-Elmatty et al. 2017).

Pravděpodobnou roli hrají i cytokiny produkované adipocyty, a to sice **leptin a adiponektin**. Tyto dva cytokiny mají protichůdné účinky, přičemž leptin stoupá s množstvím tuku v buňkách a hladiny adiponektinu naopak klesají. Hyperleptinémie se objevuje nejčastěji u obézních pacientů a je spojována s růstem nádorů a jejich metastázami, zatímco adiponektin má pravděpodobně inhibiční a antiproliferační účinky na rozvoj nádorů. Protinádorový účinek metforminu spočívá v inhibici tvorby leptinu a stimulaci tvorby adiponektinu (Han et al. 2005; Dos Santos et al. 2008).

Jako další cestu lze chápat indukci apoptózy cestou mitogen-aktivované proteinkinázy (**MAPK**). MAPK je řízena geny Ras a Raf a je součástí signálních drah pro buněčný růst, proliferaci a apoptózu. Tento účinek metforminu na MAPK nadále zvyšuje inhibici růstu nádových buněk a snižuje expresi genu GADD153, který poškozuje DNA (Wu et al. 2011).

Co se týká dalších drah mimo AMPK a mTOR, jsou popisovány další protinádorové účinky metforminu skrze **Rag GTPázy** nebo **REDD1**, jež reguluje poškození a expresi DNA (Kalender et al. 2010).

Metformin může hrát důležitou roli i v rámci **angiogeneze** nádorů. Angiogeneze je pro samotný růst nádoru jeho invazi a tvoření metastáz velice důležitá, protože zajišťuje dostatečný přísun živin. Antikancerogenní účinek metforminu je v tomto případě zajištěn zeslabením faktorů TNF- $\alpha$  a NF-kB (Hirsch et al. 2013). Nadále může metformin zeslabit angiogenezi pomocí regulace vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) a potlačování angiogenních faktorů IL-8, angiogenin a TIMP-1 (Dallaglio et al. 2014).

Nádorové kmenové buňky (CSC) mají schopnost se neomezeně obnovovat a jsou odolné vůči chemoterapii a radioterapii. Metformin je pravděpodobně schopen tyto buňky eliminovat skrze aktivaci AMPK potlačující mTOR a snižovat tak růst nádoru (Hirsch et al. 2009). Nadále má metformin imunomodulační účinky na nádorové buňky, které fungují pomocí stimulace CD8<sup>+</sup> cytotoxických nádorových infiltračních T-lymfocytů (TIL), vedoucí k vytvoření cytotoxického prostředí uvnitř nádoru (Eikawa et al. 2015). Možný inhibiční účinek na poškození DNA má metformin díky snižování množství reaktivních druhů kyslíku a zajištění oprav DNA skrze aktivaci genu pro ATM proteinkinázu (Vazquez-Martin et al. 2011). Posledním možným mechanismem protirakovinných účinků metforminu je potlačování mezenchymově-epitelového přechodu (EMT), jež je důležitým prvkem v tvorbě metastáz především u epiteliálních typů zhoubných nádorů jako je např. kolorektální a rektální karcinom (Wang et al. 2017).

### Vliv metforminu na jednotlivé zhoubné nádory

**Kolorektální a rektální karcinom** se velice často vyvíjí z aberantních kryptovaných ložisek (ACF), jež jsou složeny z velkých silných krypt a jsou definovány jako prekurzory kolorektálního a rektálního karcinomu (Takayama et al. 1998). Higurashi et al. (2016) provedl studii, ve které byly porovnávány skupiny s již vyskytujícími se polypy ve střevech a účinek metforminu. Nalezli výrazné rozdíly ve výskytu polypů, přičemž skupina užívající metformin měla výrazně nižší výskyt polypů (38 %) oproti skupině, které bylo podáváno placebo (56,5 %), co se týče výskytu adenomů byl rozdíl podobný pro pacienty užívající metformin se jednalo o 30,6 % a pro pacienty užívající placebo 51,6 %. Tyto výsledky naznačují, že metformin je schopen inhibice růstu polypů a adenomů v kolorektu a rektu. Důležité je i dávkování metforminu, při vysokých dávkách okolo 500 až 2000 mg denně metformin vykazuje vedlejší účinky (uvedené v kapitole 3.1.1.5 Léčba diabetes mellitus 2. typu), naopak nízké dávky metforminu okolo 250 mg denně se zdají být optimální bez vedlejších účinků schopné inhibovat ACF (Hosono et al. 2010). Mechanismem účinků metforminu na inhibici kolorektálního a rektálního karcinomu je zřejmě narušení již zmíněného EMT (Wang et al. 2017) a nadále také zesiluje cytotoxický účinek imatinibu (léčivo inhibující tyrozinkinázy využívané při léčbě kolorektálního a rektálního karcinomu) (Lee et al. 2017).

Rozvoj **karcinomu jater** v souvislosti s metforminem je velice obtížné určit z důvodu často se vyskytujících faktorů zvyšující riziko vzniku karcinomu jater (cirhóza jater, HBV, HCV a obezita) (Elkrief et al. 2016). Nadále jsou také důležité další léky (statiny - slouží k léčbě hypercholesterolemie) často podávané diabetikům s možným účinkem snižujícím riziko rakoviny jater (Singh et al. 2013b). V případě monoterapie metforminem u pacientů s mírnou formou DM2T nebo nově diagnostikovaným DM2T (u vyšších stádií je již používán i inzulín, který naopak zvyšuje riziko karcinomu jater) se snížení riziko rakoviny jater pohybuje okolo

38 % (Nathan et al. 2009). Pravděpodobný mechanismus účinku je působení metforminu na hepatocyty, v nichž inhibuje proliferaci skrze AMPK (Zheng & Zou 2012). Nadále metformin pravděpodobně indukuje zástavu buněčného cyklu mezi fázemi G0 a G1 snížením exprese cyklinu D1 (Cai et al. 2013), inhibuje jaterní glukoneogenezi (Foretz et al. 2010), snižuje koncentrace sérového inzulínu a IGF-1 (Sośnicki et al. 2016), snižuje zánětlivé reakce (Fidan et al. 2011) a indukuje apoptózu prostřednictvím AMPK a MAPK (Park 2015).

V meta-analýze zahrnující 11 studií zabývajících se vztahem metforminu a **karcinomu slinivky břišní** bylo uvedeno až 31% snížení RR u pacientů s DM2T užívajících metformin oproti pacientům s DM2T užívající jiné léky pro diabetiky (Li et al. 2009). Co se týče léků pro diabetiky, lze mezi nimi najít i léky zvyšující riziko rakoviny slinivky břišní, zejména sulfonylurey, jež fungují na principu zvýšení hladiny inzulínu. Užívání sulfonylurey u diabetických pacientů je spojováno s až 70% nárůstem pravděpodobnosti vzniku rakoviny slinivky břišní (Singh et al. 2013). Mechanismus bojující proti vzniku rakovinu slinivky břišní zahrnuje aktivaci jaterní kinázy (LKB1), aktivaci AMPK, inhibici buněčného dělení, podporu apoptózy a vyhladování buněk, snížení množství inzulínu v krvi a aktivaci imunitního systému. Největší podíl na protirakovinném mechanismu metforminu v případě slinivky břišní, má pravděpodobně aktivace AMPK, jež je zprostředkována pomocí LKB1, tato aktivace následně inhibuje mTOR, díky čemuž je snižována angiogeneze a buněčný růst nádorových buněk (Yue et al. 2014). Dále regulace mTOR inhibuje cesty PI3K, PKB, AKT, snižující syntézu eukaryotického iniciačního faktoru 4E a ribozomální 6S kinázy (S6K1), které jsou zodpovědné za mitotickou propagaci (Dowling et al. 2007; Gotlieb et al. 2008). Metformin je schopen prostřednictvím inhibice cdk a p27 způsobovat buněčnou smrt a zamezovat proliferaci regulací exprese genu MYC, angiogenezi regulací VEGF, zástavu buněčného cyklu snížením hladiny cyklinu D1 a podporovat apoptózu navýšením hladiny kaspázy-3 (Liang et al. 2007).

V případě vlivu metforminu na vznik **rakoviny močového měchýře** nebyl jeho vliv spojen se sníženým rizikem (Mamtani et al. 2014; Tsilidis et al. 2014; Chen et al. 2015; Goossens et al. 2015), avšak u thajské populace (Tseng 2014) metformin vykazoval ochranný účinek, tento účinek je pravděpodobně dán příslušností k asijské rase a pohybuje se okolo 15% snížení rizika a bylo závislé na dávce a době léčby. Mechanismus ovlivňující rozvoj karcinomu močového měchýře zahrnuje inhibici růstu nádoru skrze aktivaci AMPK, která potlačí cestu S6K1 v buněčných liniích karcinomu močového měchýře (Zhang et al. 2014). Další způsobem ochrany se zdá být snižování hladiny inzulínu v krvi pomocí regulace IRS-1, jež má za následek inaktivaci cest, které jsou aktivované inzulínem zejména PI3K-AKT, PKB nebo Ras-MAPK díky čemuž dochází k blokaci růstu nádoru (Taniguchi et al. 2006; Pierotti et al. 2013). Poslední nejvíce stěžejní mechanismus metforminu je u rakoviny močového měchýře podporou apoptózy buněk zvýšením hladin kaspáz (Sahra et al. 2010), ale také snižováním množství survivinu (protein inhibující apoptózu), jež hraje zásadní roli v léčbě a prognóze rakoviny (Akhtar et al. 2006).

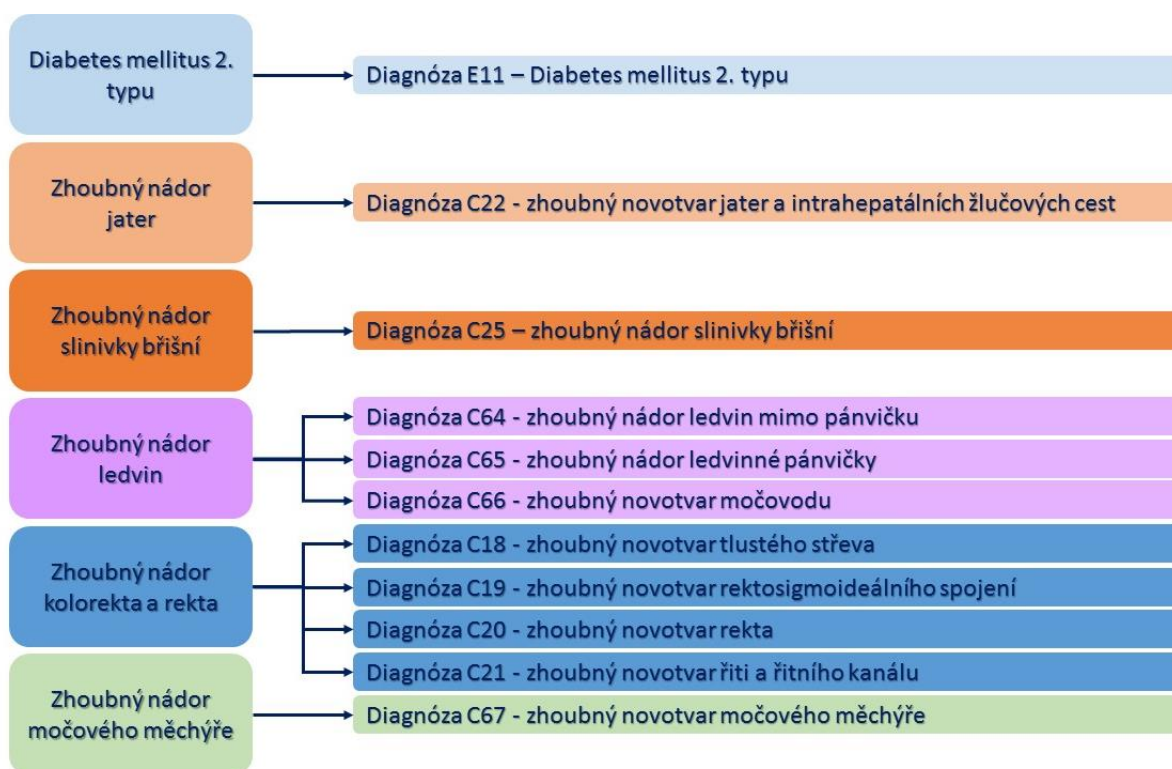
Protektivní účinky metforminu proti **rakovině ledvin** nebyly zatím jednoznačně prokázány a odhadovaný poměr rizika (OR, poměr pravděpodobnosti expozice případů a pravděpodobnosti expozice kontrol) se pohybuje okolo 0,279 což naznačuje jeho ochranný charakter (Franciosi et al. 2013). Pro karcinom ledvin je charakteristická aktivace drah PI3K, AKT a mTOR. Metformin působí jako inhibitor těchto drah prostřednictvím aktivace AMPK, která je jedním z jeho možných antikancerogenních mechanismů (Pulito et al. 2014). Nádory

ledvin se vyznačují také zvýšenou rychlostí metabolismu lipidů a expresí syntázy mastných kyselin podporující proliferaci nádorových buněk v ledvinách (Liu et al. 2013). Právě aktivace AMPK je schopna snižovat syntézu mastných kyselin a cholesterolu v nádorových buňkách a inhibovat tak jejich růst (Pulito et al. 2014).

## 4 Metodika

Hlavním cílem praktické části diplomové práce bylo potvrdit či vyvrátit významnost vztahu DM2T a zhoubných nádorů jater, pankreatu, ledvin, močového měchýře, kolorekta a rekta. Vedlejší cíl této práce byl zjistit, zda mužské pohlaví je neovlivnitelným rizikovým faktorem pro vznik vybraných zhoubných nádorů. Pro splnění cílů byla získána předem definovaná data dvou zdravotních pojišťoven (například od odborové zdravotní pojišťovny OZP) podle zákona 106/1999 Sb. o svobodném přístupu k informacím. Tato data se vztahovala k datu 31.12.2020 a byli vybráni ti, kteří zároveň byli pojištěni alespoň od 1.1.2020 nebo déle. Byla provedena retrospektivní studie (studie případů a kontrol) zaměřena na srovnání výskytu vybraných zhoubných nádorů u pacientů starších 40 let s diagnostikovaným onemocněním diabetes mellitus 2. typu a pacientů bez diabetu 2. typu na základě poskytnutých dat.

Požadovaná data zahrnovala celkový počet pojištěnců nad 40 let, počet pojištěnců s diabetes mellitus 2. typu, zhoubným nádorem jater, slinivky břišní, ledvin, močového měchýře, kolorekta a rekta, jejichž přesné diagnózy jsou vyobrazeny na obrázku č. 12. Následně byl požadován počet pojištěnců s diabetes mellitus 2. typu zároveň s vybranými zhoubnými nádory a všechna data byla rozdělena dle pohlaví na muže a ženy.



Obrázek č. 12 – Diagnózy zahrnuté do diabetes mellitus 2. typu a zhoubných nádorů jater, slinivky břišní, ledvin, močového měchýře, kolorekta a rekta ve vzorku zkoumaných pojištěnců.

Získaná data byla statisticky vyhodnocena a graficky zpracována v programu Statistica 2.0 a Microsoft Excel 365. Na základě získaných dat bylo vypočteno relativní riziko vybraných zhoubných onemocnění u diabetiků 2. typu podle postiženého orgánu dle vzorce:

$$RR = \frac{P_1}{P_0} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}}$$

$P_1$  značí experimentální skupinu (pravděpodobnost výskytu zhoubného nádoru ve skupině exponovaných pojištěnců DM2T),  $P_0$  vyznačuje kontrolní skupinu (pravděpodobnost výskytu zhoubného nádoru v kontrolní skupině). Číslo  $a$  byl počet jedinců se zhoubným nádorem a DM2T zároveň, číslo  $b$  celkový počet DM2T, číslo  $c$  počet pojištěnců se zhoubným nádorem bez DM2T a číslo  $d$  celkový počet pojištěnců bez DM2T. Relativní riziko je definováno jako pravděpodobnostní poměr vyjadřující míru asociace mezi rizikovým faktorem (DM2T) a studovanou nemocí (zhoubný nádor). Statistické významnosti byly vypočítány pomocí dvouvýběrového t-testu.

## 5 Výsledky

V práci byla získána data od dvou zdravotních pojišťoven k datu 31.12. 2020, kteří byli pojištěni minimálně od 1.1. 2020, přičemž vzorek čítal 1 090 103 pojištěnců nad 40 let z toho 602 609 žen a 487 494 mužů, jejichž další rozdělení dle diagnostik je vyobrazeno v tabulce č. 2.

Nejvyšší čísla na 100 000 pojištěnců měl jednoznačně zhoubný nádor kolorekta a rekta u mužů, naopak nejmenší čísla vykazoval zhoubný nádor jater u žen. Výsledné hodnoty pojištěnců u výskytu zhoubných nádorů u obou pohlaví byly o poznání vyšší nežli celosvětový výskyt zhoubných nádorů u populace nad 40 let (viz příloha č. 21), přesněji pro zhoubný nádor jater 14,8; pankreatu 7,3; kolorekta a rekta 49,5; ledvin 10,5 a močového měchýře 15,7 případů na 100 000 obyvatel.

Tabulka č. 2- prevalence DM2T a zhoubných nádorů u vzorku pojištěnců na 100 000 pojištěnců mužského, ženského pohlaví nebo obou pohlaví dohromady

<i>Počet na 100 000 pojištěnců</i>	<i>obě pohlaví</i>	<i>ženy</i>	<i>muži</i>
<b>DM2T (dg. E11)</b>	10820	10060	11750
<b>ZN jater (dg. C22)</b>	32	25	40
<b>ZN pankreatu (dg. C25)</b>	58	54	62
<b>ZN kolorekta a rekta (dg. C18-21)</b>	583	457	611
<b>ZN ledvin (dg. C64-66)</b>	309	228	409
<b>ZN močového měchýře (dg. C67)</b>	261	136	415

### 5.1 Souvislost mezi diabetes mellitus 2. typu a vybranými zhoubnými nádory

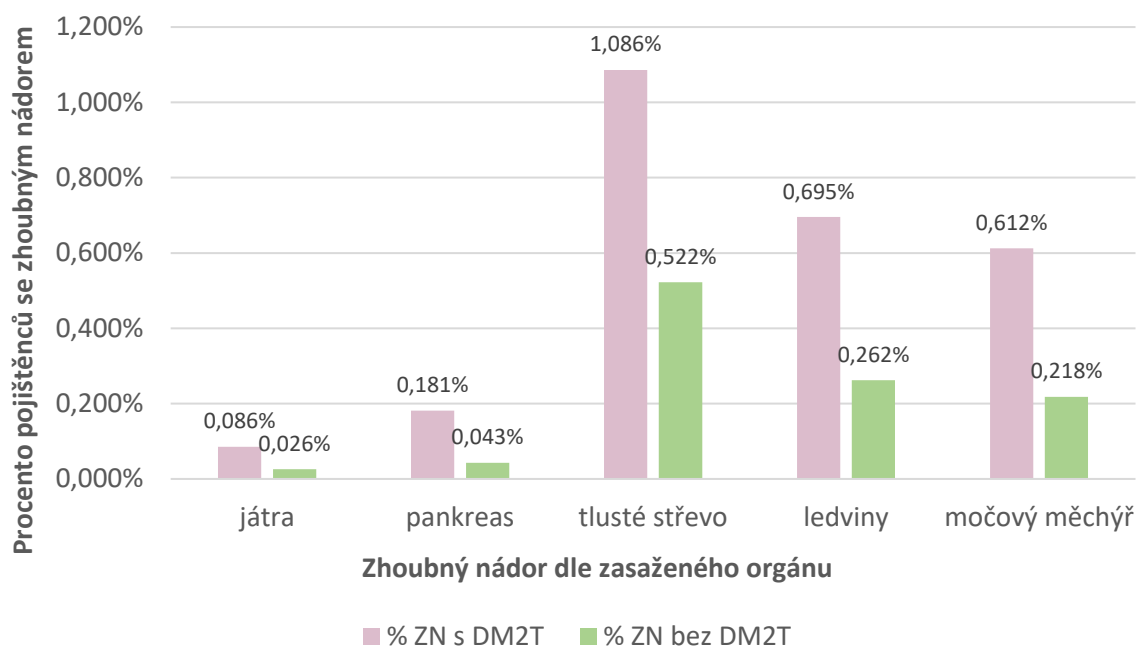
Hlavním cílem bylo zjistit, zda mezi DM2T a výskytem zhoubných nádorů jater, pankreatu, ledvin, močového měchýře, kolorekta a rekta existuje významná asociace a potvrdit tak nebo vyvrátit hlavní hypotézu, že riziko vzniku zhoubného nádoru jater, pankreatu, ledvin, močového měchýře, kolorekta a rekta je u diabetiků 2. typu vyšší. Spojistost mezi DM2T a zhoubnými nádory ze získaných dat pojištěnců byla vymezena pomocí výpočtu procent jednotlivých zhoubných nádorů a diagnózou DM2T zároveň z celkového počtu výskytu jednotlivých zhoubných nádorů (viz tabulka č. 3).

Tabulka č. 3 – procento pojištěnců s diagnózou vybraného zhoubného nádoru a DM2T z celkového počtu zhoubných nádorů u žen, mužů a spolu u obou pohlaví

<i>zhoubný nádor</i>	<i>obě pohlaví</i>	<i>ženy</i>	<i>muži</i>
<b>Jater (dg. C22)</b>	29 %	23 %	34 %
<b>Pankreatu (dg. C25)</b>	34 %	31 %	37 %
<b>Tlustého střeva (dg. C18-22)</b>	20 %	19 %	25 %
<b>Ledvin (dg. C64-66)</b>	24 %	25 %	24 %
<b>Močového měchýře (dg. C67)</b>	25 %	22 %	27 %

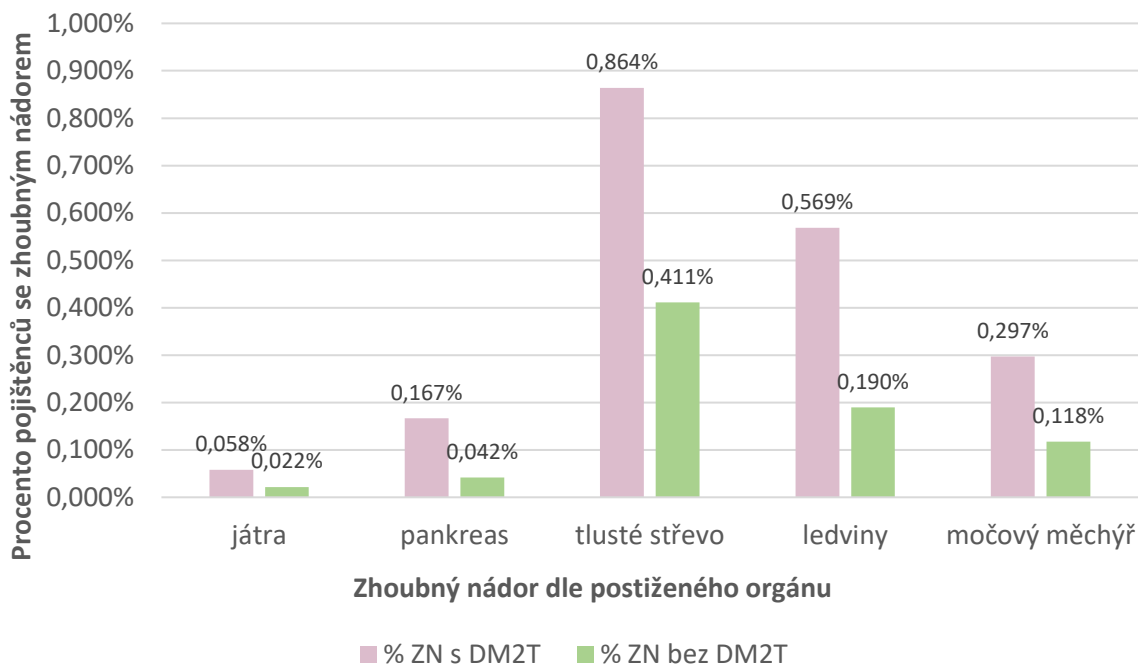


Pro účely určení vztahu mezi DM2T a zhoubnými nádory bylo vypočteno relativní riziko pro vznik jednotlivých zhoubných nádorů u pojištěnců s DM2T (viz tabulka č. 4) a konečná část výpočtů se věnovala vyhodnocení statistické významnosti rozdílů výskytu zhoubných nádorů u všech pojištěnců, dále pak u mužů a žen jednotlivě. Tato asociace byla vypočítána prostřednictvím procentuálního zastoupení jednotlivých nádorů vyskytujících se u skupiny pojištěnců s DM2T ve vzorku celkového počtu pojištěnců s DM2T a porovnána s procentuálním zastoupením jednotlivých zhoubných nádorů u skupiny bez DM2T ve vzorku celkového počtu pojištěnců bez DM2T. Poměr pro obě pohlaví byl vyobrazen na grafu č. 21. U všech pěti typů zhoubného nádoru byl nalezen výrazný rozdíl ve výskytu zhoubných nádorů u pojištěnců s DM2T a pojištěnců bez DM2T, kde jasně převládala procenta zhoubných nádorů společně s DM2T. Statistická významnost tohoto rozdílu byla vyjádřena pomocí hodnoty-p = 0,028068127, díky které bylo možné potvrdit v intervalu spolehlivosti 95 %, že se jednalo o statisticky významný rozdíl.



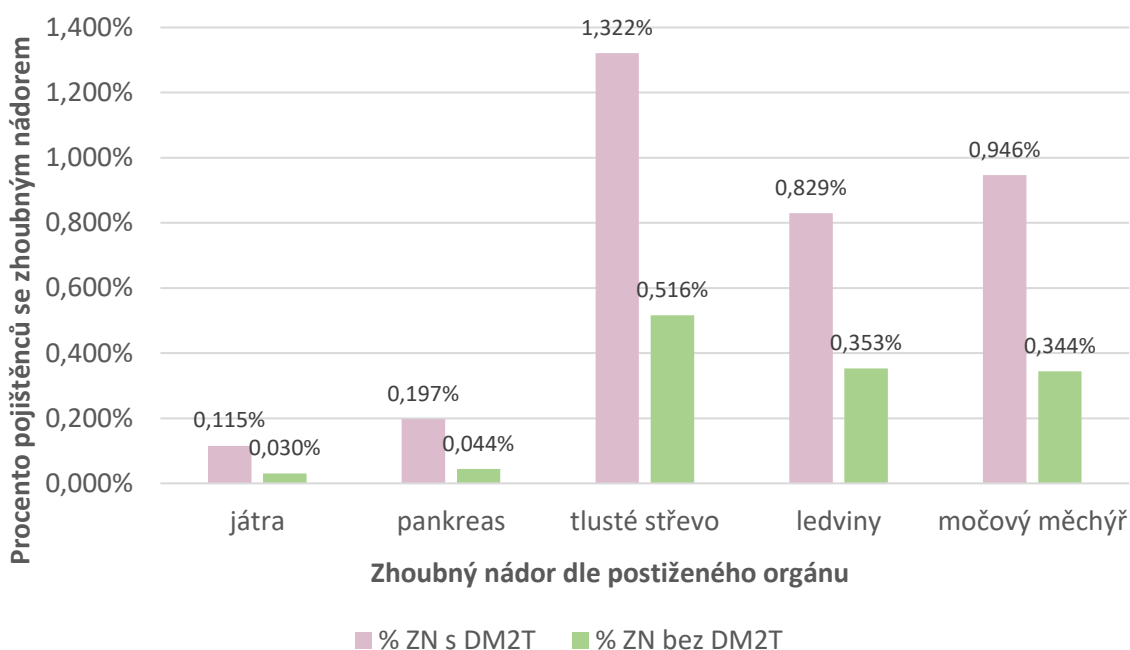
Graf č. 21 – porovnání prevalence zhoubných nádorů u skupiny s DM2T se skupinou bez DM2T. Procento zhoubných nádorů je vypočítáno z poměru ZN s DM2T a DM2T, procento zhoubných nádorů je vypočítáno z poměru ZN bez DM2T a pojištěnců bez DM2T.

Nadále bylo vyhodnoceno, zda statisticky významný rozdíl pro výskyt zhoubných nádorů existuje i u samostatné skupiny žen. Výsledky u skupiny žen měly obdobné poměrné zastoupení u jednotlivých zhoubných nádorů jako u celkového vzorku pojištěnců (viz graf č. 22), avšak v celkově nižších procentech nežli u celkového vzorku pojištěnců. Také u skupiny žen byla vypočtena statisticky významná hodnota-p 0,040397359, jež v intervalu spolehlivosti 95 % vyjadřoval statisticky významný rozdíl mezi prevalencí zhoubných nádorů s DM2T a prevalencí zhoubných nádorů u žen bez DM2T.



Graf č. 22 - porovnání prevalence zhoubných nádorů u skupiny žen s DM2T se skupinou žen bez DM2T

U vzorku mužů bylo pozorováno stejné poměrové zastupení jako u žen (viz graf č. 23), avšak byly zjištěny o něco vyšší hodnoty u všech zhoubných nádorů v porovnání s výsledky u žen či obou pohlaví dohromady. U skupiny mužů pak byla zjištěna o něco větší statistická významnost v souvislosti mezi zhoubnými nádory a DM2T nežli u žen, hodnota-p vycházela 0,035304813 a na hladině spolehlivosti 95 % značila statisticky významný rozdíl.



Graf č. 23 - porovnání prevalence zhoubných nádorů u skupiny mužů s DM2T se skupinou mužů bez DM2T.

V rámci zjištění rozdílu relativního rizika zhoubných nádorů s DM2T u mužů a žen byla vypočítána p-hodnota (0,069368) pro  $\alpha=0,05$ , která neprokázala žádnou statistickou významnost pro vyšší relativní riziko zhoubných nádorů u mužů.

Výsledky statisticky významných rozdílů u výskytu zhoubných nádorů s DM2T a zhoubných nádorů bez DM2T jednoznačně zodpověděly výzkumnou otázku této diplomové práce, která byla hlavním cílem, přičemž byla zjištěna významná asociace mezi DM2T a zhoubnými nádory jater, pankreatu, ledvin, močového měchýře, kolorekta a rekta. Nadále byla potvrzena hlavní hypotéza pomocí výpočtů relativních rizik pro vznik zhoubných nádorů jater, ledvin, pankreatu, močového měchýře, kolorekta a rekta u pojištěnců s DM2T ve srovnání s pojištěnci bez DM2T (viz tabulka č. 4).

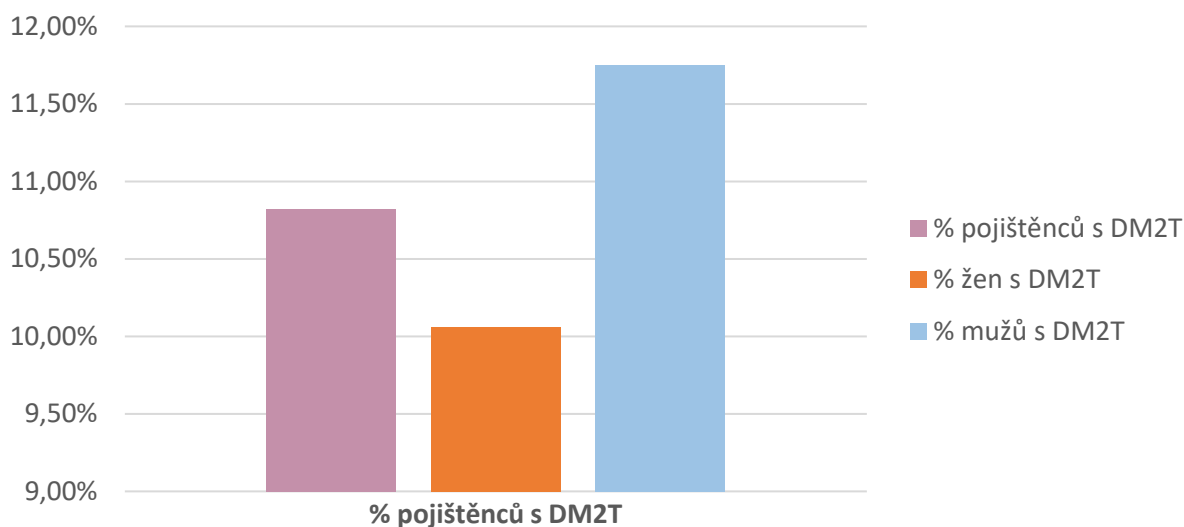
Tabulka č. 4 – relativní riziko pro jednotlivé zhoubné nádory u pacientů s DM2T

<i>zhoubný nádor</i>	<i>obě pohlaví</i>	<i>ženy</i>	<i>muži</i>
<b>Jater (dg. C22)</b>	3,342	2,65	3,781
<b>Pankreatu (dg. C25)</b>	4,245	4,006	4,46
<b>Tlustého střeva (dg. C18-21)</b>	2,068	2,091	2,541
<b>Ledvin (dg. C64-66)</b>	2,643	2,985	2,339
<b>Močového měchýře (dg. C67)</b>	2,799	2,517	2,734

Nejvyšší RR u pojištěnců s DM2T bylo vypočítáno pro zhoubný nádor pankreatu a poukazovalo na 4krát vyšší relativní riziko vzniku zhoubného nádoru oproti pojištěncům bez DM2T. Nejnižším RR pak disponoval kolorektální a rektální karcinom, kde bylo RR zvýšeno 2 až 2,5krát u pojištěnců s DM2T oproti pojištěncům bez DM2T.

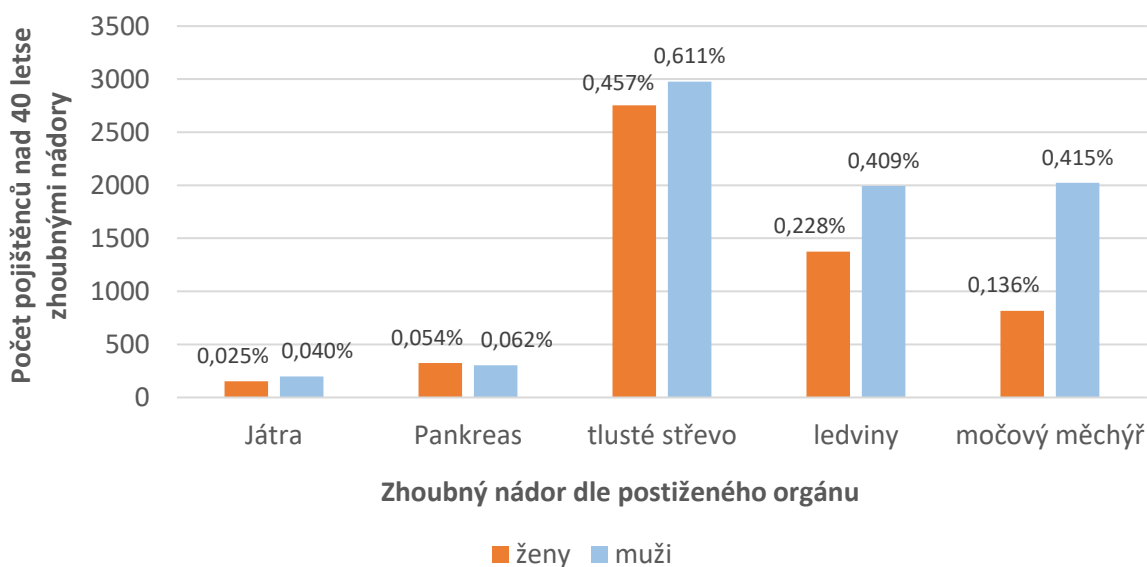
## 5.2 Prevalence a rozdíly mezi pohlavími

Diplomová práce se zabývala výskyty jednotlivých onemocnění a jejich zastoupením v celém vzorku pojištěnců. Ve vzorku byl zkoumán především rozdíl v prevalenci mezi muži a ženami z důvodu potvrzení či vyvrácení hypotézy, že mužské pohlaví je rizikovým faktorem pro vznik zhoubných nádorů. V případě DM2T byl vyšší výskyt u mužů, (57 277 případů z celkového počtu pojištěnců), u žen byla tato čísla vyšší (60 648 případů z celkového počtu pojištěnců) (viz graf č. 24). Celková prevalence DM2T ve vzorku pak činila 10,82 %, a byla vyšší nežli prevalence DM2T v ČR v roce 2017 (viz příloha č. 2), která byla pro celkovou populaci ČR 7,42 %, pro ženy 7,42 % a pro muže 7,43 %. Možný rozdíl naznačovaly i výsledky tabulky č. 2, kde jsem zjistila, že zhruba čtvrtina všech zhoubných nádorů u pojištěnců se vyskytovala zároveň s diagnózou DM2T a v případě mužů bylo toto procento vyšší nežli u žen. Nejvyšší procento výskytu DM2T se zhoubným nádorem pak bylo pozorováno u zhoubného nádoru pankreatu u mužů, a naopak nejmenší u karcinomu kolorekta a rekta u žen. Z celkového vzorku pojištěnců byla pozorována nejvyšší souvislost s DM2T u karcinomu pankreatu, dále jater, na třetím místě se umístil karcinom močového měchýře, jako čtvrtý karcinom ledvin a nejnižší pojítost se objevila u karcinomu kolorekta a rekta.



Graf č. 24 – procento pojištěnců s DM2T z celkového počtu pojištěnců

Důležitým zjištěním bylo i zastoupení jednotlivých zhoubných nádorů ve vzorku (viz graf č. 25). Nejméně častým zhoubným nádorem byl ze vzorku pojištěnců nádor jater u žen a mužů, druhým nejméně častým byl zhoubný nádor slinivky břišní, vyšší výskyt byl pak zaznamenán u zhoubného nádoru ledvin a močového měchýře, přičemž pro muže byl výskyt obou zhoubných nádorů ve vzorku podobný, výsledky se lišily pouze v četnosti u žen, kde byla pozorována menší čísla u rakoviny močového měchýře.

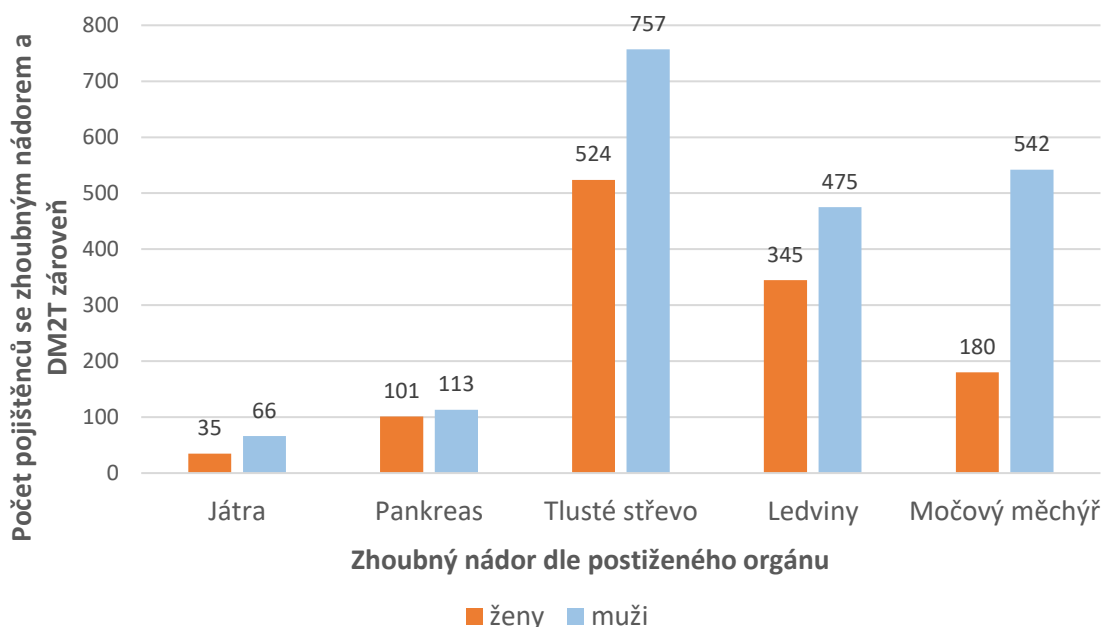


Graf č. 25– počet pojištěnců s výskytem zhoubného nádoru jater, pankreatu, tlustého střeva, ledvin a močového měchýře a jejich procentuální zastoupení z celkového počtu pojištěnců.

Nejvyšší výskyt mezi pojištěnci zaujímal zhoubný nádor kolorekta a rekta, přičemž pro muže se jednalo o větší zastoupení než pro ženy. Výsledky u obou pohlaví pojištěnců činily pro zhoubný nádor kolorekta 583; ledvin 309; močového měchýře 261; slinivky břišní 58 a jater 32 případů na 100 000 pojištěnců. Hodnota-p pro statisticky významný rozdíl mezi mužským a

ženským pohlavím v otázce souvislosti se vznikem zhoubných nádorů byla 0,142469917. Díky této hodnotě bylo možné vyvrátit naši prvotní hypotézu při intervalu spolehlivosti 95 %, že mužské pohlaví je neovlivnitelným rizikovým faktorem pro vznik zhoubného nádoru jater, pankreatu, ledvin, močového měchýře, kolorekta a rekta a hypotéza je tedy neplatná.

V návaznosti na rozdílné zastoupení zhoubných nádorů s DM2T u mužů a žen (viz graf č. 26), byl proveden výpočet statistického rozdílu mezi muži a ženami.



Graf č. 26 – počet pojištěnců s DM2T a zhoubným nádorem zároveň z celkového počtu pojištěnců.

Největší rozdíl mezi pohlavím ve výskytu zhoubných nádorů s DM2T, byly nalezeny u karcinomu močového měchýře, kolorektálního a rektální karcinomu a karcinomu ledvin naopak nejmenší rozdíl byl pozorován u zhoubného nádoru slinivky břišní a jater. Hodnota-p pro rozdíl výskytu DM2T se zhoubným nádorem u mužů a žen se rovnala 0,078432966 a nevykazovala statistickou významnost rozdílu mezi muži a ženami při intervalu spolehlivosti 95 %.

## 6 Diskuze

Výsledky diplomové práce poukazují na výrazně vyšší výskyt DM2T ve vzorku pojištěnců v porovnání s celosvětovou, ale i českou populací v roce 2017. Možným vysvětlením pro takto markantní rozdíly v prevalenci je pravděpodobně porovnávání všech věkových skupin se vzorkem pojištěnců nad 40 let, z důvodu nejvyššího výskytu DM2T v dospělém věku nad 50 let (Khan et al. 2020). Zajímavé jsou i rozdíly mezi pohlavím, kde lze u mužů pozorovat vyšší procentuální zastoupení DM2T. Naproti tomu rozložení mezi v prevalenci DM2T u obyvatel celé České republiky v roce 2017 (viz příloha č. 2) se mezi pohlavími neliší. Rozdíl může být dán například vyšším počtem žen ve vzorku pojištěnců, který může tyto výsledky mírně zkreslovat nebo trendem, který lze pozorovat na prevalenci DM2T v ČR mezi lety 2014-2017 (graf č. 2), prevalence u populace žen soustavně klesá, a naopak prevalence u mužů roste. Tato prevalence se vyrovnala mezi pohlavími v roce 2017 a za předpokladu, že tento trend u žen a mužů pokračuje je možným vysvětlením pro vyšší výskyt u mužů v roce 2020 ve vzorku pojištěnců.

V rámci výsledků prevalence zhoubného nádoru jater vyobrazených v tabulce č. 2 lze konstatovat, že výskyt rakoviny jater ve vzorku pojištěnců je výrazně vyšší v porovnání s celosvětovou, ale i českou prevalencí v roce 2020 u obyvatelstva nad 40 let (International Agency for Cancer research (IACR) 2020). Naše výsledky mohou být rozdílné z důvodu individuálních faktorů působících na vybraný vzorek pojištěnců např genetické faktory, vyšší konzumací alkoholu, větším výskytem hepatitidy B a C, častějším výskytem obezity nebo nechtěnou konzumací aflatoxinů ve zkažené potravě (London & McGlynn 2006), které jsme my nezohlednili z důvodu absence těchto dat v informacích o pojištěncích v databázích zdravotních pojišťoven. Rozdíl ve výsledcích lze nalézt i mezi muži a ženami, kde ženy mají o zhruba 20 % nižší výskyt zhoubného nádoru jater. Liu et al. (2020) ve své studii zabývající se incidencí rakoviny jater uvádějí, že rozdíl mezi pohlavími a incidencí rakoviny jater může být dán nižší konzumací alkoholu u žen, rozdílným genomem a hladinami hormonů nebo také nižším výskytem virové hepatitidy u žen.

Výsledky prevalence zhoubného nádoru slinivky břišní jsou několikanásobně vyšší než u celosvětové populace a populace České republiky nad 40 let v roce 2020 (International Agency for Cancer research (IACR) 2020). Tento vysoký rozdíl je opět pravděpodobně dán vyšším výskytem rizikových faktorů (viz kapitola č. 3.2.1), z nichž nejvíce ovlivňující riziko vzniku rakoviny pankreatu jsou kouření tabáku, obezita, vyšší výskyt DM2T, nadměrná konzumace alkoholu nebo genetické predispozice (Tramacere et al. 2010), které jsme v jednotlivých případech zhoubného nádoru slinivky z důvodu nedostatku informací nezohlednili. I u rakoviny pankreatu je z našich výsledků znát rozdíl ve výskytu mezi muži a ženami. Rawla et al. (2019) tvrdí, že tento rozdíl může být dán více znečištěným pracovním prostředím u mužů, ale také jejich více nezdravým životním stylem zahrnující těžké kouření a vysokou konzumací alkoholu. Zmiňuje, že na vině mohou být doposud neobjevené genetické faktory určující predispozice pro vznik zhoubného nádoru slinivky břišní.

Karcinom kolorekta a rekta má největší zastoupení ze všech pěti druhů zhoubných nádorů ze zkoumané skupiny pojištěnců. Lze konstatovat, že prevalence rakoviny kolorekta a rekta je téměř 11krát vyšší než u celosvětové populace a 5krát vyšší, nežli je prevalence v České republice za rok 2020 u obyvatelstva nad 40 let (International Agency for Cancer research

(IACR) 2020). Můžeme ho vysvětlit možným převládajícím nezdravým životním stylem u skupiny pojištěnců, kde převládá nadváha či obezita, nízká fyzická aktivita a strava s malým množstvím vlákniny a vysokou kounzumací červeného a zpracovaného masa (Mansournia & Altman 2018). Tyto faktory jsme nemohli zohlednit kvůli omezenému spektru informací o pojištěncích s karcinomem kolorekta a rekta (souhln všech rizikových faktorů pro vznik rakoviny tlustého střeva je popsán v kapitole č. 3.2.1). Opět je zde zřejmý mírný rozdíl v prevalenci mezi muži a ženami u vzorku pojištěnců. Hetemäki et al. (2017) podává možné vysvětlení nižší prevalence kolorektálního a rektálního karcinomu u žen. Podotýká, že zmnožení tukové tkáně po menopauze u žen působí ochranně díky tvorbě estrogenů v adipocytech a vyrovnává tím rizikový faktor zvýšené hladiny IGF-1. Vzhledem k tomu, že se diplomová práce zabývá vzorkem populace nad 40 let je tato teorie jedním z možných vysvětlení vyšší prevalence zhoubného nádoru kolorekta a rekta u mužů.

V případě zhoubného nádoru ledvin jsou výsledky výskytu ve skupině pojištěnců druhé nejvyšší, při porovnání s celosvětovou populací je jeho prevalence 29krát vyšší a v rámci ČR 7krát vyšší nežli prevalence v roce 2020 u osob nad 40 let (International Agency for Cancer research (IACR) 2020). Příčina není známá, avšak může zde konfigurovat vyšší zátěž rizikovými faktory jako jsou kouření tabáku, sedavý životní styl, hypertenze, ale i škodliviny používané v těžkém průmyslu (Chow et al. 2010), které v diplomové práci nejsou zohledněny u jednotlivých případů karcinomů ledvin. Rozdíl ve výši výskytu karcinomu ledvin u mužů a žen a větší inklinaci mužů ke vzniku karcinomu ledvin vysvětluje Mancini et al. (2020) rozdílnou expresí genů podílejících se na růstu nádoru, vlivem rozdílných pohlavních steroidních hormonů, větším množstvím kuřáků než kuřacek a vyšším výskytem hypertenze a obezity u mužů.

Zhoubný nádor močového měchýře je posledním z pěti zkoumaných karcinomů, ani tento karcinom není výjimkou ve vysoké prevalenci. Prevalence v ČR z roku 2020 u populace nad 40 let dosahuje 6krát nižších hodnot a celosvětová prevalence je až 16krát nižší (International Agency for Cancer research (IACR) 2020). Důvod vysokého výskytu karcinomu močového měchýře ve vzorku pojištěnců může být vysvětlen vysokým vystavením pojištěnců karcinogenním látkám v zaměstnání nebo velkým množstvím kuřáků ve vzorku (Sanli et al. 2017), jež jsou faktory, které jsme v analýze nezohlednili. Vyšší výskyt u mužů nežli u žen přičítá Saginala et al. (2020) především více rozšířenému kouření tabáku u mužů a jejich možné vyšší expozici škodlivým látkám v zaměstnání než u žen. Podotýká také, že důvodem může být vyšší zkonsumované množství alkoholu a červeného masa muži.

Z celkové prevalence vybraných zhoubných nádorů, která je vždy vyšší u mužského pohlaví by se mohlo zdát, že je hypotéza o mužském pohlaví, jakožto neměnném rizikovém faktoru pravdivá, avšak výpočet statisticky významného rozdílu mezi prevalencí všech zhoubných nádorů u mužů a žen není v intervalu spolehlivosti 95 % významný, díky čemuž je tato hypotéza vyvrácena. Naopak ve Švédské kohortní studii, kterou provedla Radkiewicz et al. (2017) (na vzorku 872 397 pacientů zaznamenaných ve švédském onkologickém registru) se u mužů vyskytovalo výrazně vyšší riziko vzniku rakoviny a úmrtnost, přičemž u většiny druhů nádorů pro obě pohlaví se čísla zvyšovala s přibývajícím věkem. Fu et al. (2020) pak ve své studii (probíhající 34 let a zahrnující 7705 mužů a 13 602 žen pracujících ve zdravotnictví) vyměřil zvýšené riziko pro mužské pohlaví u společných nádorů o 39 % oproti ženám i s ohledem na rizikové faktory mezi které patří konzumace alkoholu, kouření tabáku, BMI,

fyzičnou aktivitu, genetické predispozice a užívané léky. Právě zohlednění rizikových faktorů by mohlo vysvětlovat rozdílné výsledky diplomové práce a této studie.

Dále se diplomová práce zabývá silou vztahu jednotlivých zhoubných nádorů s DM2T. Jak lze vidět v tabulce č. 3 nejvyšší procenta zhoubných nádorů s DM2T z celkového počtu jednotlivých zhoubných nádorů se objevují u karcinomu pankreatu, jež naznačuje nejvyšší míru spojení s DM2T ze všech vybraných zhoubných nádorů. Toto vysoké procento je pravděpodobně dáno jejich oboustranným vztahem, z důvodu funkce slinivky břišní, jakožto orgánu regulující hladinu glukózy v krvi pomocí sekrece inzulínu. Jakmile dojde k destrukci  $\beta$ -buněk z důvodu vyčerpání při inzulínové rezistenci zvyšují se šance na vznik rakoviny pankreatu. Tento vztah mezi DM2T lze chápat i opačným směrem, v případě, že z důvodu vzniku karcinomu slinivky dojde k omezení fungování  $\beta$ -buněk, přidružuje se ke karcinomu slinivky i DM2T z důvodu nedostatku inzulínu (Antwi et al. 2016). Tento vztah mezi DM2T a rakovinou slinivky břišní, byl potvrzen studií Bosetti et al. (2014) zahrnující 8305 případů a 13 987 kontrol, z nichž byla do výpočtů zahrnuta část pacientů s incidencí karcinomu pankreatu po více než 2 letech od diagnostiky DM2T a byly zohledněny rizikové faktory (kouření tabáku a BMI). Tato studie poukázovala na nejvyšší riziko vzniku karcinomu pankreatu do pěti let od diagnózy DM2T, které se postupně snižovalo s délkou trvání DM2T. Nicméně i po dobu trvání diabetu 2. typu 20 let se riziko vzniku karcinomu pohybovalo okolo 30 %.

Druhým orgánem, u něhož byl pozorován vztah mezi karcinogenezí a DM2T jsou játra. Játra jsou orgánem hrající velkou roli v metabolismu sacharidů a tuků. Pojítkem mezi vznikem rakoviny jater a DM2T je jednoznačně inzulínová rezistence a obezita, která je častou příčinou vzniku inzulínové rezistence, a tedy i DM2T. Díky inzulínové rezistenci a obezitě jsou v játrech uvolňovány prozánětlivé cytokiny, jejichž vysoké množství vede ke vzniku rakoviny jater (Dyal et al. 2016). Vztah mezi karcinomem jater a DM2T zkoumal Yang et al. (2013) v retrospektivní studii vzorku 60 183 mužů a 73 105 žen v Shanghai probíhající v roce 2009. Tato studie pozorovala nejvyšší riziko karcinomu jater v horizontu pěti let od diagnostiky DM2T, po pěti letech od diagnostiky DM2T se pak toto riziko významně snížilo. Z důvodu snížení rizika po pěti letech byla určena jako primární mediátor vzniku rakoviny jater spíše hyperinzulinémie nežli hyperglykémie.

Třetí nejsilnější vztah mezi vybranými pěti druhy zhoubných nádorů a DM2T lze vidět u karcinomu močového měchýře. S největší pravděpodobností je tato souvislost dána hyperglykemií, inzulínovou rezistencí a především hyperinzulinemií. U pacientů s DM2T jsou také používána léčiva umožňující vylučování přebytečné glukózy v krvi močí, zvýšená glukóza v moči je živnou půdou pro nežádoucí bakterie v močovém měchýři, které mohou být jedním z důvodů karcinogeneze (Zhao et al. 2003). Studie dat 495 199 mužů a 503 748 žen poskytnutých národní zdravotní pojišťovnou na Taiwanu (Tseng 2011) potvrdila významnou souvislost rakoviny močového měchýře a DM2T i se zohledněním rizikových faktorů, do kterých bylo zahrnuto zohlednění věku, mužského pohlaví, nefropatie, infekce močových cest a užívání statinů, přičemž relativní riziko karcinomu močového měchýře pro pacienty s DM2T bylo v rozmezí 1,36 až 1,51.

Zhoubný nádor ledvin se v síle vztahu s DM2T řadí na předposlední místo. U diabetiků 2. typu lze pozorovat souvislost vzniku zhoubného nádoru s častější hypertenzí, obezitou a diabetickou nefropatií. Karcinogeneze v ledvinách je spojena především s aktivací karcinogenních cest AKT a mTOR pomocí hyperglykémie, které jsou schopny ve vysokém



množství inaktivovat tuberin, jenž je bílkovina chránící ledviny před nekontrolovatelnou proliferací buněk. Hyperglykémie taktéž poskytuje dostatek energie rakovinným buňkám a umožňuje jejich růst (Ryu et al. 2014). Vztah mezi DM2T a karcinomem ledvin potvrdil Tseng (2015) ve své studii dat 115 655 diabetiků 2. typu a 883 073 nediabetiků poskytnutých od národní zdravotní pojišťovny v Tchaj-peji. Po tříletém pozorování zjistil, že s přibývajícím věkem se v obou skupinách zvyšuje riziko rakoviny ledvin, ale u pojištěnců s DM2T bylo vždy významně vyšší. Naopak Lai et al. (2013) ve své studii případů a kontrol zahrnující 116 případů rakoviny ledvin a 464 subjektů bez rakoviny ledvin poskytnutých Tchaj-wanskou národní zdravotní pojišťovnou z let 2000 až 2009 nenašli žádnou významnou spojitost mezi DM2T a karcinomem ledvin. Výskyt rakoviny ledvin však spojili s hypertenzí, ledvinovými kameny, cystickým onemocněním ledvin a užíváním inhibitorů  $\alpha$ -glukosidázy, což jsou faktory, které lze pozorovat u diabetických pacientů.

Nejmenší vztah mezi DM2T a zhoubným nádorem se vyskytuje u karcinomu kolorekta a rekta. Karcinogeneze v kolorektu a rektu je způsobena hyperglykemií, vysokými hladinami volných mastných kyselin a inzulinu. Tyto všechny faktory nadále působí na energetický metabolismus buňky zvýšením množství NAD<sup>+</sup>, díky kterému dochází ke genetické nestabilitě a blokaci opravných systémů buněk. DM2T je schopno narušovat i mikrobiologické složení v tlustém střevě, jež má za příčinu změnu složení mikrobiálních metabolitů s nižším množstvím mastných kyselin s krátkým řetězcem ochraňující epitel střev. Jedním z možných vlivů přispívajících ke karcinogenezi může být i zpomalený průchod potravy střevem a vysoká koncentrace žlučových kyselin objevující se ve stolici diabetiků 2. typu (Han et al. 2015). Ma et al. (2018) se zabývali tímto vztahem v kohortní studii 87 523 zdravotních sester probíhající v letech 1980 až 2012 a 47 240 zdravotníků v letech 1986 až 2012, přičemž významnou statistickou spojitost mezi DM2T a kolorektální a rektálním karcinomem našli pouze u mužů.

Diplomová práce nadále určuje vztah mezi zhoubnými nádory a DM2T jako statisticky významný ( $P < 0,05$ ). Z výsledků viditelných na obrázcích č. 13, 15 a 16 lze pozorovat vysoký rozdíl v procentuálním zastoupení zhoubných nádorů u pojištěnců s DM2T a bez DM2T. Viditelný rozdíl se také objevuje ve výskytu DM2T a zhoubných nádorů mezi muži a ženami. Důvodem může být větší inklinace mužů k centrálnímu typu obezity, která je neoddelitelným rizikovým faktorem pro DM2T a zhoubné nádory, právě z důvodu vyššího výskytu rizikového typu obezity u mužů mohou být výsledky naší studie zkresleny vzhledem k nezohlednění stavu obezity u jednotlivých pojištěnců. Znatelně vyšší výskyt u pojištěnců s DM2T u každého zhoubného nádoru je dán různými mechanismy působení DM2T na buňky jednotlivých orgánů, které jsou popsány v kapitole č. 3.3.1. Hlavními důvody pro vyšší riziko vzniku zhoubných nádorů u vzorku s DM2T jsou především hyperinzulinémie, hyperglykémie, chronický zánět a obezita. Karcinogenní účinky hyperinzulinémie jsou definovány působením inzulinu na IR, IGF-1, IGF-2, IGF-1R a IGF-2R, díky kterému jsou pak aktivovány dráhy PI3K, AKT a mTOR způsobující nekontrolovanou buněčnou proliferaci, inhibici apoptózy, angiogenezi a tvorbu metastáz (Belfiore 2007; Kiselyov et al. 2009). Hyperglykémie je nebezpečná z důvodu dodávání energie nádorovým buňkám, které mají kvůli Warburgovu efektu vysoké nároky na energii. U hyperglykémie se objevuje i nadměrná exprese GLUT-1, GLUT-2, PKC, PPAR a EGF podněcující proliferaci s antiapoptotickými dopady. Hyperglykémie podporuje i invazitu a tvorbu metastáz pomocí stimulace EMT a je schopna narušit v buňkách epigenetickou regulaci glukózy, čímž trvale aktivuje onkogenní cesty v buňce (Vander Heiden et al. 2009).

Vzhledem k tomu, že většina jedinců s DM2T trpí nadváhou nebo obezitou, je důležité do těchto mechanismů zahrnout i chronický zánět a vliv adipokinů vylučovaných tukovou tkání. Nadměrná tuková tkáň vylučuje adipokiny v pozmeněném množství, výrazné snížení produkce adiponektinu, a naopak zvýšení produkce leptinu jsou důležité faktory vedoucí k aktivaci PI3K, MAPK a STAT, mající za následek indukci mitogeneze a angiogeneze a potlačení apoptózy. Dále také podporuje angiogenezi vylučováním VEGF a tvorbu metastáz uvolňováním MMP (Renehan et al. 2015).

Vzhledem tomu, že jsme zjistili významný vztah mezi vznikem zhoubných nádorů a DM2T, je důležité určit i velikost tohoto rizika. Velikost zvýšení rizika incidence zhoubného nádoru pojištěnců s DM2T oproti pojištěncům bez DM2T je vyjádřena RR (všechny RR u pojištěnců vyobrazeny v tabulce č. 5).

Tabulka č. 5 – Relativní riziko pro vznik zhoubného nádoru u pacientů trpících DM2T oproti pacientům bez DM2T, porovnání výsledků diplomové práce s RR z metaanalýzy (Vigneri et al. 2009).

<i>Zhoubný nádor</i>	<i>RR z výsledků diplomové práce (interval spolehlivosti 95 %)</i>	<i>RR z metaanalýzy (interval spolehlivosti 95 %) (Vigneri et al. 2009a)</i>
<b>Jater</b>	3,342 (±0,23)	2,5-2,51 (1,8-3,5; 1,9-3,2)
<b>Pankreatu</b>	4,245 (±0,16)	1,73-1,94 (1,59-1,88; 1,53-2,49)
<b>Tlustého střeva</b>	2,068 (±0,06)	1,29-1,36 (1,16-1,43; 1,23-1,50)
<b>Ledvin</b>	2,643 (±0,08)	1,5-2,22 (1,30-1,70; 1,04-4,70)
<b>Močového měchýře</b>	2,799 (±0,08)	1,37-1,43 (1,04-1,80; 1,18-1,74)

V tabulce č. 5 jsou také uvedena RR získaná z metaanalýzy 13 studií případů a kontrol a 7 kohortních studií vztahu DM2T a zhoubného nádoru jater, 17 studií případů a kontrol a 19 kohortních studií souvislosti mezi DM2T a karcinomem pankreatu, 6 studií případů a kontrol a 9 kohortních studií v rámci DM2T a kolorektálního a rektálního karcinomu, 2 kohortních studií DM2T a karcinomu ledvin a 7 studií případů a kontrol a 3 kohortních studií vztahu DM2T a karcinomu močového měchýře, kterou provedl Vigneri et al. (2009). Z tabulky č. 5 je zřejmé, že ve všech případech zhoubných nádorů jsou RR vyšší v porovnání s metaanalýzou. Tento rozdíl se nachází i u pořadí RR jednotlivých zhoubných nádorů, kde nejvyšší RR ve vzorku pojištěnců nalezneme u zhoubného nádoru pankreatu, dále jater, močového měchýře, ledvin a s nejmenší RR je u karcinomu kolorekta a rekta. Na prvním místě v pořadí RR z metaanalýzy se umístil karcinom jater, dále pak pankreatu, ledvin, močového měchýře a karcinom tlustého střeva. Rozdílné hodnoty RR mohou být dány rozdílným analyzovaným vzorkem, kde vzorek pojištěnců nad 40 let, má díky svému věku, vyšší riziko DM2T i zhoubných nádorů, které může vysvětlovat vyšší hodnoty RR. Rozdíl v pořadí může být také ovlivněn nespočtem faktorů jako například zeměpisné umístění kde studie probíhaly, zahrnuté věkové skupiny atd. Například He et al. (2018) ve své retrospektivní studii ze získaných dat zdravotní pojišťovny zaměstnanců města Tianjin určil největší riziko vzniku zhoubného nádoru u jedinců s DM2T u karcinomu pankreatu, které činilo 4,5krát vyšší riziko karcinomu pankreatu u jedinců s prevalencí DM2T nežli u zdravých jedinců. Další nejrizikovější se zdá být karcinom kolorekta a rekta 2,7krát, jater 2,5krát, ledvin 1,6krát a močového měchýře 1,4krát vyšší riziko u pacientů s DM2T.

Možným vysvětlením pro rozdílné hodnoty z této studie, ačkoliv podobně koncipované jako výzkumná část diplomové práce, mohou být vysvětleny delším časovým úsekem a zahrnutím časové osy do studie z Tianjinu, které diplomová práce neobsahuje, ale také rozdílným vzorkem populace vystavené jiným rizikovým faktorům oproti vzorku české populace.

Míra vypočteného RR v diplomové práci, může být ovlivněna mnoha faktory a komorbiditami, které výzkumná část nezahrnuje. Jedním z nejdůležitějších činitelů mohou být léky používané pacienty s DM2T. Největší vliv na karcinogenezi se připisuje metforminu, který je nejpoužívanějším lékem na DM2T v ČR (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016). Metformin snižuje riziko rakoviny jater až o 38 %. Důvodem může být působení metforminu aktivací AMPK, snížení exprese cyklinu D1 v jaterních buňkách, snížení koncentrace inzulinu v séru a IGF-1 (Nathan et al. 2009). Další zhoubný nádor, na který má metformin vliv, je karcinom slinivky břišní, u kterého je schopen snížit riziko až o 31 % pomocí aktivace LKB1 a AMPK, jež podporuje inhibici proliferace, apoptózu a aktivuje imunitní systém (Li et al. 2009). Riziko vzniku kolorektálního a rektálního karcinomu je metforminem snižováno u diabetických pacientů až o 21 %. Metformin je schopen při nižším dávkování (okolo 250 mg denně) inhibovat vznik ACF a zamezit EMT čímž eliminuje prekursorů kolorektálního a rektálního karcinomu a zamezuje vzniku metastáz (Higurashi et al. 2016). Vliv metforminu na riziko karcinomu močového měchýře lze pozorovat pouze u asijské rasy, kde snižuje riziko vzniku o zhruba 15 %. Protektivní účinek metforminu na močový měchýř pravděpodobně působí skrze aktivaci AMPK, snížení hladin survivinu, a naopak zvýšení množství kaspáz (Zhang et al. 2014). Míra protektivních účinků metforminu u karcinomu ledvin nebyla prozatím přesně určena, avšak lze určit jeho teoretický účinek, který aktivací AMPK snižuje syntézu mastných kyselin a cholesterolu v nádorových buňkách ledvin a taktéž blokuje aktivaci karcinogenních drah PI3K, AKT a mTOR (Franciosi et al. 2013).

## 7 Závěr

- Ve světě, ale i v České republice lze postřehnout vysoký nárůst civilizačních onemocnění, která jsou v dnešní době ve vyspělých zemích největším zdravotním problémem zatěžující nejen zdravotnický systém. Jedním z těchto onemocnění je diabetes mellitus 2. typu, který je velmi úzce spojen s obezitou. Diabetes 2. typu je multifaktoriální onemocnění přispívající k rozvoji řady dalších onemocnění, do kterých lze řadit i zhoubný nádor pankreatu, jater, ledvin, močového měchýře, kolorekta a rekta. Tématu vztahu diabetes 2. typu a vybraných zhoubných nádorů jsme se tedy věnovali zvláště z důvodu jeho aktuálnosti a poukázání na nutnost komplexní léčby diabetiků 2. typu.
- Z výsledků vzorku milionu pojištěnců jsme zjistili významný vztah mezi DM2T a vybranými zhoubnými nádory u žen i u mužů, kde v případě zhoubného nádoru pankreatu byl vztah s DM2T nejužší, čímž jsme potvrdili hlavní hypotézu o jejich předpokládaném vztahu a zároveň byl splněn hlavní cíl práce. Nadále jsme se věnovali vyhodnocení rozdílů mezi muži a ženami, ve kterém mělo jednoznačnou převahu mužské pohlaví, avšak bez statistické významnosti, která vyvrátila vedlejší hypotézu práce o mužském pohlaví, jakožto neměnném rizikovém faktoru pro vznik zhoubných nádorů.
- Cílem této práce bylo také zhodnotit nejdůležitější rizikové faktory figurující ve vztahu diabetu 2. typu a zhoubných nádorů mezi které patří hyperinzulinémie, hyperglykémie, chronický zánět a většinou i obezita. Rozvoji karcinogeneze však nepřispívají pouze rizikové faktory spojené s DM2T. Pro každý zhoubný nádor byly nalezeny rizikové faktory, mezi kterými byly označeny jako nejdůležitější kouření tabáku, konzumace alkoholu, nízká fyzická aktivita a obezita, nacházející se téměř u všech vybraných zhoubných nádorů.
- U pacientů s DM2T je považováno za důležité nejen omezit rizikové faktory spojené se zhoubnými nádory, ale také zlepšit stav DM2T změnou životního stylu zahrnující zdravou a pestrou stravu, pravidelný pohyb a snížení hmotnosti v případě obézních pacientů. Důraz by měl být kladen i na používaná léčiva, nejlépe vyřadit při výběru léčiva zvyšující riziko vzniku zhoubných nádorů a preferovat metformin pro jeho schopnost snížení rizika vzniku rakoviny u diabetických pacientů.
- Výsledky této práce mohly být zavádějící z důvodu nezohlednění jednotlivých rizikových faktorů, proto je důležité do budoucna zhodnotit tyto faktory včetně genetických predispozic u jednotlivců a hlouběji prozkoumat protektivní účinky metforminu.

## 8 Literatura

- (CDC) C for DC and P, Health NI of. 2014. Guiding principles for the care of people with or at risk for diabetes. CDC, NIH, Atlanta:48–59.
- Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. 2008. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Practice* **14**:782–790. Elsevier.
- Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. 2011. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocrine reviews* **32**:515–531. Oxford University Press.
- Abo-Elmatty DM, Ahmed EA, Tawfik MK, Helmy SA. 2017. Metformin enhancing the antitumor efficacy of carboplatin against Ehrlich solid carcinoma grown in diabetic mice: Effect on IGF-1 and tumoral expression of IGF-1 receptors. *International immunopharmacology* **44**:72–86. Elsevier.
- Adair LS, Gordon-Larsen P. 2001. Maturation timing and overweight prevalence in US adolescent girls. *American journal of public health* **91**:642. American Public Health Association.
- Adams LA, Morrison M. 2016. The microbiome in obesity, diabetes, and NAFLD: what is your gut telling us? *Current Hepatology Reports* **15**:96–102. Springer.
- Adekola K, Rosen ST, Shanmugam M. 2012. Glucose transporters in cancer metabolism. *Current opinion in oncology* **24**:650. NIH Public Access.
- Aguilera A, García-Muse T. 2013. Causes of genome instability. *Annual review of genetics* **47**:1–32. Annual Reviews.
- Akhtar M, Gallagher L, Rohan S. 2006. Survivin: role in diagnosis, prognosis, and treatment of bladder cancer. *Advances in anatomic pathology* **13**:122–126. LWW.
- Aleksic T, Chitnis MM, Perestenko O V, Gao S, Thomas PH, Turner GD, Protheroe AS, Howarth M, Macaulay VM. 2010. Type 1 insulin-like growth factor receptor translocates to the nucleus of human tumor cells. *Cancer research* **70**:6412–6419. AACR.
- Alessi M-C, Juhan-Vague I. 2006. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* **26**:2200–2207. Am Heart Assoc.
- Altman GH, Horan RL, Martin I, Farhadi J, Stark PRH, Volloch V, Richmond JC, Vunjak-Novakovic G, Kaplan DL. 2002. Cell differentiation by mechanical stress. *The FASEB Journal* **16**:1–13. Wiley Online Library.
- An H, He L. 2016. Current understanding of metformin effect on the control of hyperglycemia in diabetes. *The Journal of endocrinology* **228**:R97. NIH Public Access.
- An N. 2015. Oral contraceptives use and liver cancer risk: A dose-response meta-analysis of observational Studies. *Medicine (United States)* **94**:1–7.
- Antwi SO, Oberg AL, Shivappa N, Bamlet WR, Chaffee KG, Steck SE, Hébert JR, Petersen GM. 2016. Pancreatic cancer: associations of inflammatory potential of diet, cigarette smoking and long-standing diabetes. *Carcinogenesis* **37**:481–490. Oxford University Press UK.

- Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo MT, Ventura V, Foti D, Chiefari E, Brunetti A. 2012. Insulin resistance and cancer risk: An overview of the pathogenetic mechanisms. *Experimental Diabetes Research* **2012**.
- Association AD. 2000. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes care* **23**:S32. American Diabetes Association.
- Association AD. 2014. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* **37**:S81–S90. Am Diabetes Assoc.
- Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, Leitzmann MF, McGlynn KA. 2011. Risk of cancer in a large cohort of US veterans with diabetes. *International journal of cancer* **128**:635–643. Wiley Online Library.
- Aune D, Greenwood DC, Chan DSM, Vieira R, Vieira AR, Rosenblatt DAN, Cade JE, Burley VJ, Norat T. 2012. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose–response meta-analysis of prospective studies. *Annals of oncology* **23**:843–852. Elsevier.
- Bae J-M, Lee EJ, Guyatt G. 2008. Citrus fruit intake and stomach cancer risk: a quantitative systematic review. *Gastric Cancer* **11**:23–32. Springer.
- Balkau B, Vierron E, Vernay M, Born C, Arondel D, Petrella A, Ducimetiere P. 2006. The impact of 3-year changes in lifestyle habits on metabolic syndrome parameters: the DESIR study. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* **13**:334–340. SAGE Publications Sage UK: London, England.
- Bao Y, Giovannucci EL, Kraft P, Stampfer MJ, Ogino S, Ma J, Buring JE, Sesso HD, Lee I-M, Gaziano JM. 2013. A prospective study of plasma adiponectin and pancreatic cancer risk in five US cohorts. *Journal of the National Cancer Institute* **105**:95–103. Oxford University Press US.
- Barbato DL, Vegliante R, Desideri E, Ciriolo MR. 2014. Managing lipid metabolism in proliferating cells: new perspective for metformin usage in cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* **1845**:317–324. Elsevier.
- Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. 1993. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* **36**:62–67. Springer.
- Bartoli E, Fra GP, Schianca GPC. 2011. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *European journal of internal medicine* **22**:8–12. Elsevier.
- Bass J, Takahashi JS. 2010. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* **330**:1349–1354. American Association for the Advancement of Science.
- Bastide NM, Pierre FHF, Corpet DE. 2011. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer prevention research* **4**:177–184. AACR.
- Baxter RC, Brown AS, Turtle JR. 1980. Association between serum insulin, serum somatomedin and liver receptors for human growth hormone in streptozotocin diabetes. *Hormone and Metabolic Research* **12**:377–381. © Georg Thieme Verlag, Stuttgart· New York.
- Baynest HW. 2018. Classification , Pathophysiology , Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus:1–10.

- Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. 2013. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *European heart journal* **34**:2444–2452. Oxford University Press.
- Beg AA, Baltimore D. 1996. An essential role for NF- $\kappa$ B in preventing TNF- $\alpha$ -induced cell death. *Science* **274**:782–784. American Association for the Advancement of Science.
- Belfiore A. 2007. The role of insulin receptor isoforms and hybrid insulin/IGF-I receptors in human cancer. *Current pharmaceutical design* **13**:671–686. Bentham Science Publishers.
- Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. 2018. Risk factors for type 2 diabetes mellitus : An exposure-wide umbrella review of meta- analyses:1–27.
- Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, Zhang H, Li Z. 2011. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer* **47**:1928–1937. Elsevier.
- Benyoucef S, Surinya KH, Hadaschik D, Siddle K. 2007. Characterization of insulin/IGF hybrid receptors: contributions of the insulin receptor L2 and Fn1 domains and the alternatively spliced exon 11 sequence to ligand binding and receptor activation. *Biochemical Journal* **403**:603–613. Portland Press Ltd.
- Birkenfeld AL, Shulman GI. 2014. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology* **59**:713–723. Wiley Online Library.
- Bissell MJ. 1981. The differentiated state of normal and malignant cells or how to define a “normal” cell in culture. Pages 27–100 *International review of cytology*. Elsevier.
- Bizzarri M, Cucina A, Conti F, D’Anselmi F. 2008. Beyond the oncogene paradigm: understanding complexity in cancerogenesis. *Acta biotheoretica* **56**:173–196. Springer.
- Blackburn DF, Wilson TW. 2006. Antihypertensive medications and blood sugar: theories and implications. *Canadian Journal of Cardiology* **22**:229–233. Elsevier.
- Bloomgarden ZT. 2003. Inflammation and insulin resistance. *Diabetes care* **26**:1922–1926. Am Diabetes Assoc.
- Boige V, Castera L, De Roux N, Ganne-Carrie N, Ducot B, Pelletier G, Beaugrand M, Buffet C. 2003. Lack of association between HFE gene mutations and hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Gut* **52**:1178–1181. BMJ Publishing Group.
- Bosetti C et al. 2014. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Annals of Oncology* **25**:2065–2072.
- Bostwick DG, Qian J. 2004. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Modern pathology* **17**:360–379. Nature Publishing Group.
- Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. 2014. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* **6**:a009191. Cold Spring Harbor Lab.
- Bramley PM. 2000. Is lycopene beneficial to human health? *Phytochemistry* **54**:233–236. Elsevier.
- Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. 2013. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology* **11**:1413–1421. Elsevier.

- Buijsse B, Boeing H, Hirche F, Weikert C, Schulze MB, Gottschald M, Kühn T, Katzke VA, Teucher B, Dierkes J. 2013. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its genetic determinants in relation to incident type 2 diabetes: a prospective case-cohort study. *European journal of epidemiology* **28**:743–752. Springer.
- Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, Kassouf W, Kiemeny LA, La Vecchia C, Shariat S. 2013. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *European urology* **63**:234–241. Elsevier.
- Byrne CD, Targher G. 2015. NAFLD: a multisystem disease. *Journal of hepatology* **62**:S47–S64. Elsevier.
- Cai X, Hu X, Cai B, Wang Q, Li Y, Tan X, Hu H, Chen X, Huang J, Cheng J. 2013. Metformin suppresses hepatocellular carcinoma cell growth through induction of cell cycle G1/G0 phase arrest and p21CIP and p27KIP expression and downregulation of cyclin D1 in vitro and in vivo. *Oncology reports* **30**:2449–2457. Spandidos Publications.
- Calle EE, Kaaks R. 2004. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer* **4**:579–591. Nature Publishing Group.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. 2003. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *New England Journal of Medicine* **348**:1625–1638. Mass Medical Soc.
- Cameron CG, Bennett HA. 2009. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *Cmaj* **180**:400–407. Can Med Assoc.
- Cappuccio FP, Cooper D, D’Elia L, Strazzullo P, Miller MA. 2011. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European heart journal* **32**:1484–1492. Oxford University Press.
- Cascella M, Bimonte S, Barbieri A, Del Vecchio V, Caliendo D, Schiavone V, Fusco R, Granata V, Arra C, Cuomo A. 2018. Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (CRC): an overview on the current state of knowledge. *Infectious agents and cancer* **13**:1–8. Springer.
- Chan DSM, Abar L, Cariolou M, Nanu N, Greenwood DC, Bandera E V, McTiernan A, Norat T. 2019. World Cancer Research Fund International: Continuous Update Project—systematic literature review and meta-analysis of observational cohort studies on physical activity, sedentary behavior, adiposity, and weight change and breast cancer risk. *Cancer Causes & Control* **30**:1183–1200. Springer.
- Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. 2017. Type 2 diabetes. *The Lancet* **389**:2239–2251. Elsevier Ltd. Available from [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2).
- Cheadle C, Fan J, CHO-CHUNG YS, Werner T, Ray J, Do L, Gorospe M, Becker KG. 2005. Stability regulation of mRNA and the control of gene expression. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1058**:196–204. Wiley Online Library.
- Chen C, Yang H, Yang W, Liu C, Chen P, You S, Wang L, Sun C, Lu S, Chen D. 2008. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* **135**:111–121. Elsevier.
- Chen Y-C, Kok VC, Chien C-H, Horng J-T, Tsai JJP. 2015. Cancer risk in patients aged 30 years and above with type 2 diabetes receiving antidiabetic monotherapy: a cohort study using metformin as the comparator. *Therapeutics and clinical risk management* **11**:1315. Dove Press.



- Chiniwala N, Jabbour S. 2011. Management of diabetes mellitus in the elderly. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* **18**:148–152. LWW.
- Chitnis MM, Yuen JSP, Protheroe AS, Pollak M, Macaulay VM. 2008. The type 1 insulin-like growth factor receptor pathway. *Clinical cancer research* **14**:6364–6370. AACR.
- Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, Van Den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S. 2004. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Annals of internal medicine* **140**:603–613. American College of Physicians.
- Chow JC, Young DW, Golenbock DT, Christ WJ, Gusovsky F. 1999. Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. *Journal of Biological Chemistry* **274**:10689–10692. Elsevier.
- Chow WH, Dong LM, Devesa SS. 2010. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nature Reviews Urology* **7**:245–257. Nature Publishing Group.
- Clague J, Shao L, Lin J, Chang S, Zhu Y, Wang W, Wood CG, Wu X. 2009. Sensitivity to NNKOAc is associated with renal cancer risk. *Carcinogenesis* **30**:706–710. Oxford University Press.
- Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. 2016. Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **39**:2065–2079.
- Collier CA, Bruce CR, Smith AC, Lopaschuk G, Dyck DJ. 2006. Metformin counters the insulin-induced suppression of fatty acid oxidation and stimulation of triacylglycerol storage in rodent skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* **291**:E182–E189. American Physiological Society.
- Collins K, Jacks T, Pavletich NP. 1997. The cell cycle and cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **94**:2776–2778.
- Colt JS, Schwartz K, Graubard BI, Davis F, Ruterbusch J, DiGaetano R, Purdue M, Rothman N, Wacholder S, Chow W-H. 2011. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* **22**:797. NIH Public Access.
- Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. 2004. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Preventive medicine* **38**:613–619. Elsevier.
- Cox ME, Edelman D. 2009. Tests for screening and diagnosis of type 2 diabetes. *Clinical diabetes* **27**:132–138. Am Diabetes Assoc.
- Cui X-J, He Q, Zhang J-M, Fan H-J, Wen Z-F, Qin Y-R. 2014. High-dose aspirin consumption contributes to decreased risk for pancreatic cancer in a systematic review and meta-analysis. *Pancreas* **43**:135–140. LWW.
- Cui X, Xie Y, Chen M, Li J, Liao X, Shen J, Shi M, Li W, Zheng H, Jiang B. 2012. Statin use and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes & Control* **23**:1099–1111. Springer.
- Cui Y, Andersen DK. 2012. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocrine-related cancer* **19**:F9–F26. Society for Endocrinology.
- Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. 2016. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *European urology* **70**:458–466. Elsevier.

- Cumberbatch MGK, Cox A, Teare D, Catto JWF. 2015. Contemporary occupational carcinogen exposure and bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA oncology* **1**:1282–1290. American Medical Association.
- Dallaglio K, Bruno A, Cantelmo AR, Esposito AI, Ruggiero L, Orecchioni S, Calleri A, Bertolini F, Pfeffer U, Noonan DM. 2014. Paradoxical effects of metformin on endothelial cells and angiogenesis. *Carcinogenesis* **35**:1055–1066. Oxford University Press UK.
- Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, Park Y, Ward MH, Rothman N, Hollenbeck AR, Chow W-H, Sinha R. 2012. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *The American journal of clinical nutrition* **95**:155–162. Oxford University Press.
- Dapito DH, Mencin A, Gwak G-Y, Pradere J-P, Jang M-K, Mederacke I, Caviglia JM, Khiabani H, Adeyemi A, Bataller R. 2012. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer cell* **21**:504–516. Elsevier.
- Daugan M, Wojcicki AD, d'Hayer B, Boudy V. 2016. Metformin: An anti-diabetic drug to fight cancer. *Pharmacological research* **113**:675–685. Elsevier.
- Deckers IAG, van den Brandt PA, van Engeland M, Soetekouw PMMB, Baldewijns MMLL, Goldbohm RA, Schouten LJ. 2014. Long-term dietary sodium, potassium and fluid intake; exploring potential novel risk factors for renal cell cancer in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *British journal of cancer* **110**:797–801. Nature Publishing Group.
- Deckers IAG, Van Den Brandt PA, Van Engeland M, Van Schooten FJ, Godschalk RWL, Keszei AP, Hogervorst JGF, Schouten LJ. 2016. Potential role of gene-environment interactions in ion transport mechanisms in the etiology of renal cell cancer. *Scientific reports* **6**:1–10. Nature Publishing Group.
- DeFronzo RA et al. 2015. Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers* **1**:1–23. Macmillan Publishers Limited. Available from <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>.
- DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Gastaldelli A, Henry RR, Kitabchi AE. 2013. Prevention of diabetes with pioglitazone in ACT NOW: physiologic correlates. *Diabetes* **62**:3920–3926. Am Diabetes Assoc.
- Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S, Oliveras-Ferreros C, Bosch-Barrera J, Joven J, Martin-Castillo B, Menendez JA. 2011. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget* **2**:896. Impact Journals, LLC.
- Denley A, Carroll JM, Brierley G V, Cosgrove L, Wallace J, Forbes B, Roberts CT. 2007. Differential activation of insulin receptor substrates 1 and 2 by insulin-like growth factor-activated insulin receptors. *Molecular and cellular biology* **27**:3569–3577. Am Soc Microbiol.
- DeWitt DE, Hirsch IB. 2003. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *Jama* **289**:2254–2264. American Medical Association.
- Dhanasekaran N, Tsim S-T, Dermott JM, Onesime D. 1998. Regulation of cell proliferation by G proteins. *Oncogene* **17**:1383–1394. Nature Publishing Group.
- Dianne Z, Amanda S. 2017. Cancers attributable to excess body weight in Canada in 2010. *Health promotion and chronic disease prevention in Canada: research, policy and practice* **37**:205. Public Health Agency of Canada.

- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. 2006. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama* **295**:1288–1299. American Medical Association.
- Ding M, Bhupathiraju SN, Chen M, Van Dam RM, Hu FB. 2014. Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care* **37**:569–586.
- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. 2005. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of clinical investigation* **115**:1343–1351. Am Soc Clin Investig.
- Donohoe DR, Wali A, Brylawski BP, Bultman SJ. 2012. Microbial regulation of glucose metabolism and cell-cycle progression in mammalian colonocytes. *PloS one* **7**:e46589. Public Library of Science.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD. 2005. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *The Lancet* **366**:1279–1289. Elsevier.
- Dos Santos E, Benaitreau D, Dieudonne M-N, Leneveu M-C, Serazin V, Giudicelli Y, Pecquery R. 2008. Adiponectin mediates an antiproliferative response in human MDA-MB 231 breast cancer cells. *Oncology reports* **20**:971–977. Spandidos Publications.
- Dowling RJO, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N. 2007. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer research* **67**:10804–10812. AACR.
- Drews G, Krippeit-Drews P, Düfer M. 2010. Oxidative stress and beta-cell dysfunction. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* **460**:703–718. Springer.
- Drucker DJ. 2006. The biology of incretin hormones. *Cell metabolism* **3**:153–165. Elsevier.
- Drucker DJ, Nauck MA. 2006. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet* **368**:1696–1705. Elsevier.
- Dy GW, Gore JL, Forouzanfar MH, Naghavi M, Fitzmaurice C. 2017. Global burden of urologic cancers, 1990–2013. *European urology* **71**:437–446. Elsevier.
- Dyal HK, Aguilar M, Bartos G, Holt EW, Bhuket T, Liu B, Cheung R, Wong RJ. 2016. Diabetes mellitus increases risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus patients: a systematic review. *Digestive diseases and sciences* **61**:636–645. Springer.
- Edwards LE, Mezuk B. 2012. Anxiety and risk of type 2 diabetes: evidence from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. *Journal of psychosomatic research* **73**:418–423. Elsevier.
- Eikawa S, Nishida M, Mizukami S, Yamazaki C, Nakayama E, Uono H. 2015. Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **112**:1809–1814. National Acad Sciences.
- El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. 2001. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *The American journal of gastroenterology* **96**:2462–2467. Elsevier.

- El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. 2004. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **126**:460–468. Elsevier.
- Elce A, Amato F, Zarrilli F, Calignano A, Troncione R, Castaldo G, Canani RB. 2017. Butyrate modulating effects on pro-inflammatory pathways in human intestinal epithelial cells. *Beneficial microbes* **8**:841–847. Wageningen Academic Publishers.
- Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. 2013. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nature Reviews Cancer* **13**:759–771. Nature Publishing Group.
- Elkrief L, Rautou P, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. 2016. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver International* **36**:936–948. Wiley Online Library.
- Escalante-Pulido M, Escalante-Herrera A, Milke-Najar ME, Alpizar-Salazar M. 2003. Effects of weight loss on insulin secretion and in vivo insulin sensitivity in obese diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes, nutrition & metabolism* **16**:277–283.
- Evert AB et al. 2014. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* **37**:120–143.
- Faubert B, Vincent EE, Poffenberger MC, Jones RG. 2015. The AMP-activated protein kinase (AMPK) and cancer: many faces of a metabolic regulator. *Cancer letters* **356**:165–170. Elsevier.
- Feng Y, Hong X, Wilker E, Li Z, Zhang W, Jin D, Liu X, Zang T, Xu X, Xu X. 2008. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis* **196**:590–597. Elsevier.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer* **136**:E359–E386.
- Fernández MG, Izquierdo JQ, Marset JB, Lesmes IB, Sala XF. 2012. Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults (FESNAD-SEEDO consensus document). The role of diet in obesity prevention (II/III). *Nutr Hosp* **27**:800–832.
- Ferrannini E, Nannipieri M, Williams K, Gonzales C, Haffner SM, Stern MP. 2004. Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance. *Clinical Diabetology* **5**:105–112.
- Fidan E, Ersoz HO, Yilmaz M, Yilmaz H, Kocak M, Karahan C, Erem C. 2011. The effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta diabetologica* **48**:297–302. Springer.
- Figueiredo JC, Crockett SD, Snover DC, Morris CB, McKeown-Eyssen G, Sandler RS, Ahnen DJ, Robertson DJ, Burke CA, Bresalier RS. 2015. Smoking-associated risks of conventional adenomas and serrated polyps in the colorectum. *Cancer causes & control* **26**:377–386. Springer.
- Fonseca VA. 2009. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes care* **32**:S151–S156. Am Diabetes Assoc.

- Fonseca VA, Rosenstock J, Wang AC, Truitt KE, Jones MR. 2008. Colesevelam HCl improves glycemic control and reduces LDL cholesterol in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on sulfonylurea-based therapy. *Diabetes care* **31**:1479–1484. Am Diabetes Assoc.
- Foretz M, Hébrard S, Leclerc J, Zarrinpashneh E, Soty M, Mithieux G, Sakamoto K, Andreelli F, Viollet B. 2010. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *The Journal of clinical investigation* **120**:2355–2369. Am Soc Clin Investig.
- Fracanzani AL, Fargion S, Stazi MA, Valenti L, Amoroso P, Cariani E, Sangiovanni A, Tommasini M, Rossini A, Bertelli C. 2005. Association between heterozygosity for HFE gene mutations and hepatitis viruses in hepatocellular carcinoma. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* **35**:27–32. Elsevier.
- Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L, Casarin P, Izzo F, Tommasi LG, Chemin I. 2006. Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* **15**:683–689. AACR.
- Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli GFM, Pellegrini F, Nicolucci A. 2013. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PloS one* **8**:e71583. Public Library of Science.
- Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. 2007. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* **16**:276–280. AACR.
- Fu BC, Song M, Li X, Han J, Adami HO, Giovannucci EL, Mucci LA. 2020. Height as a mediator of sex differences in cancer risk. *Annals of Oncology* **31**:634–640.
- Fujisawa T, Endo H, Tomimoto A, Sugiyama M, Takahashi H, Saito S, Inamori M, Nakajima N, Watanabe M, Kubota N. 2008. Adiponectin suppresses colorectal carcinogenesis under the high-fat diet condition. *Gut* **57**:1531–1538. BMJ Publishing Group.
- Fukada T, Yamasaki S, Nishida K, Murakami M, Hirano T. 2011. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* **16**:1123–1134. Springer.
- Fuller TW, Acharya AP, Meyyappan T, Yu M, Bhaskar G, Little SR, Tarin T V. 2018. Comparison of bladder carcinogens in the urine of e-cigarette users versus non e-cigarette using controls. *Scientific reports* **8**:1–6. Nature Publishing Group.
- Fund WCR, Research AI for C. 2007. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Amer Inst for Cancer Research.
- Fünfstück R, Nicolle LE, Hanefeld M, Naber KG. 2012. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clinical nephrology* **77**:40.
- Fung TT, Hu FB, Schulze M, Pollak M, Wu T, Fuchs CS, Giovannucci E. 2012. A dietary pattern that is associated with C-peptide and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Causes & Control* **23**:959–965. Springer.
- Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan J-M, Ross RK, Mimi CY. 2002. Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes & Control* **13**:287–293. Springer.

- Gallagher EJ, LeRoith D. 2011. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1243**:54–68. Wiley Online Library.
- Gallus S, Turati F, Tavani A, Polesel J, Talamini R, Franceschi S, La Vecchia C. 2011. Soft drinks, sweetened beverages and risk of pancreatic cancer. *Cancer Causes & Control* **22**:33–39. Springer.
- Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P. 2008. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *International journal of cancer* **122**:155–164. Wiley Online Library.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Fonseca VA. 2016. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm–2016 executive summary. *Endocrine Practice* **22**:84–113. Elsevier.
- Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. 2007. Thiazolidinediones improve  $\beta$ -cell function in type 2 diabetic patients. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* **292**:E871–E883. American Physiological Society.
- Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bernstein L, Van Den Brandt PA, Calle EE, English DR, Folsom AR, Freudenheim JL, Fuchs CS. 2011. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *International journal of cancer* **129**:1708–1717. Wiley Online Library.
- Ghigliotti G, Barisione C, Garibaldi S, Fabbi P, Brunelli C, Spallarossa P, Altieri P, Rosa G, Spinella G, Palombo D. 2014. Adipose tissue immune response: novel triggers and consequences for chronic inflammatory conditions. *Inflammation* **37**:1337–1353. Springer.
- Gillett MJ. 2009. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: *diabetes care* 2009; **32** (7): 1327–1334. *The Clinical Biochemist Reviews* **30**:197. The Australian Association of Clinical Biochemists.
- Giovannucci E. 2004. Alcohol, one-carbon metabolism, and colorectal cancer: recent insights from molecular studies. *The Journal of nutrition* **134**:2475S–2481S. Oxford University Press.
- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D. 2010. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA: a cancer journal for clinicians* **60**:207–221. Wiley Online Library.
- Giovannucci E, Martinez ME. 1996. Tobacco, colorectal cancer, and adenomas: a review of the evidence. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **88**:1717–1730. Oxford University Press.
- Gong Y, Zhou Q, Zhou Y, Lin Q, Zeng B, Chen R, Li Z. 2012. Gastrectomy and risk of pancreatic cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes & Control* **23**:1279–1288. Springer.
- Goossens ME, Buntinx F, Zeegers MP, Driessen JHM, De Bruin ML, De Vries F. 2015. Influence of metformin intake on the risk of bladder cancer in type 2 diabetes patients. *British journal of clinical pharmacology* **80**:1464–1472. Wiley Online Library.

- Gotlieb WH, Saumet J, Beauchamp M-C, Gu J, Lau S, Pollak MN, Bruchim I. 2008. In vitro metformin anti-neoplastic activity in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology* **110**:246–250. Elsevier.
- Goyal A, Gupta Y, Singla R, Kalra S, Tandon N. 2020. American Diabetes Association “Standards of Medical Care—2020 for Gestational Diabetes Mellitus”: A Critical Appraisal. *Diabetes Therapy* **11**:1639–1644. Springer.
- Grossmann ME, Nkhata KJ, Mizuno NK, Ray A, Cleary MP. 2008. Effects of adiponectin on breast cancer cell growth and signaling. *British journal of cancer* **98**:370–379. Nature Publishing Group.
- Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman JI, Smith Jr SC, Lenfant C. 2004. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* **109**:433–438. Am Heart Assoc.
- Gupta AK, Dahlof B, Dobson J, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. 2008. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes care* **31**:982–988. Am Diabetes Assoc.
- Habib SL, Liang S. 2014. Hyperactivation of Akt/mTOR and deficiency in tuberin increased the oxidative DNA damage in kidney cancer patients with diabetes. *Oncotarget* **5**:2542. Impact Journals, LLC.
- Hackett RA, Steptoe A. 2016. Psychosocial Factors in Diabetes and Cardiovascular Risk. *Current Cardiology Reports* **18**. Current Cardiology Reports. Available from <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-016-0771-4>.
- Hadkhale K, Martinsen JI, Weiderpass E, Kjaerheim K, Sparen P, Tryggvadottir L, Lynge E, Pukkala E. 2017. Occupational exposure to solvents and bladder cancer: A population-based case control study in Nordic countries. *International journal of cancer* **140**:1736–1746. Wiley Online Library.
- Han C, Zhang H-T, Du L, Liu X, Jing J, Zhao X, Yang X, Tian B. 2005. Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in china. *Endocrine* **26**:19–24. Springer.
- Han J, Zhang L, Guo H, Wysham WZ, Roque DR, Willson AK, Sheng X, Zhou C, Bae-Jump VL. 2015. Glucose promotes cell proliferation, glucose uptake and invasion in endometrial cancer cells via AMPK/mTOR/S6 and MAPK signaling. *Gynecologic oncology* **138**:668–675. Elsevier.
- Han S, Cheng D, Liu N, Kuang H. 2018. The relationship between diabetic risk factors, diabetic complications and salt intake:#pagerange#. Elsevier Inc. Available from <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.02.003>.
- Harley CB, Kim NW, Prowse KR, Weinrich SL, Hirsch KS, West MD, Bacchetti S, Hirte HW, Counter CM, Greider CW. 1994. Telomerase, cell immortality, and cancer. Pages 307–315 Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology. Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. 1992. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes care* **15**:815–819. Am Diabetes Assoc.

- Hay N, Sonenberg N. 2004. Upstream and downstream of mTOR. *Genes & development* **18**:1926–1945. Cold Spring Harbor Lab.
- Hayes C, Kriska A. 2008. Role of Physical Activity in Diabetes Management and Prevention. *Journal of the American Dietetic Association* **108**:19–23.
- He C, Zhang C, Hunter DJ, Hankinson SE, Buck Louis GM, Hediger ML, Hu FB. 2010. Age at menarche and risk of type 2 diabetes: Results from 2 large prospective cohort studies. *American Journal of Epidemiology* **171**:334–344.
- He D, Wu S, Zhao H, Qiu H, Fu Y, Li X, He Y. 2017. Association between particulate matter 2.5 and diabetes mellitus: A meta-analysis of cohort studies. *Journal of diabetes investigation* **8**:687–696. Wiley Online Library.
- He X, Shi L, Wu J. 2018. Retrospective database analysis of cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus in China. *Current Medical Research and Opinion* **34**:1089–1098. Taylor & Francis. Available from <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1421527>.
- Heise T, Heinemann L, Heller S, Weyer C, Wang Y, Strobel S, Kolterman O, Maggs D. 2004. Effect of pramlintide on symptom, catecholamine, and glucagon responses to hypoglycemia in healthy subjects. *Metabolism* **53**:1227–1232. Elsevier.
- Helmus DS, Thompson CL, Zelenskiy S, Tucker TC, Li L. 2013. Red meat-derived heterocyclic amines increase risk of colon cancer: a population-based case-control study. *Nutrition and cancer* **65**:1141–1150. Taylor & Francis.
- Herman WH. 2007. Diabetes epidemiology: guiding clinical and public health practice: the Kelly West Award Lecture, 2006. *Diabetes Care* **30**:1912–1919. Am Diabetes Assoc.
- Hetemäki N, Savolainen-Peltonen H, Tikkanen MJ, Wang F, Paatela H, Hämäläinen E, Turpeinen U, Haanpää M, Vihma V, Mikkola TS. 2017. Estrogen metabolism in abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **102**:4588–4595. Endocrine Society Washington, DC.
- Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, Komiya Y, Umezawa S, Sakai E, Uchiyama T, Taniguchi L, Hata Y, Uchiyama S. 2016. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* **17**:475–483. Elsevier.
- Hirsch HA, Iliopoulos D, Struhl K. 2013. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **110**:972–977. National Acad Sciences.
- Hirsch HA, Iliopoulos D, Tschlis PN, Struhl K. 2009. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer research* **69**:7507–7511. AACR.
- Hnisz D, Weintraub AS, Day DS, Valton A-L, Bak RO, Li CH, Goldmann J, Lajoie BR, Fan ZP, Sigova AA. 2016. Activation of proto-oncogenes by disruption of chromosome neighborhoods. *Science* **351**:1454–1458. American Association for the Advancement of Science.
- Ho WJ, Simon MS, Yildiz VO, Shikany JM, Kato I, Beebe-Dimmer JL, Cetnar JP, Bock CH. 2015. Antioxidant micronutrients and the risk of renal cell carcinoma in the Women's Health Initiative cohort. *Cancer* **121**:580–588. Wiley Online Library.



- Højberg P V, Vilsbøll T, Rabøl R, Knop FK, Bache M, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S. 2009. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* **52**:199–207. Springer.
- Holmes M V et al. 2014. Causal Effects of Body Mass Index on Cardiometabolic Traits and Events : A Mendelian Randomization Analysis. *The American Journal of Human Genetics* **94**:198–208. The American Society of Human Genetics. Available from <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.12.014>.
- Holscher HD. 2017. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut microbes* **8**:172–184. Taylor & Francis.
- Holt RIG, Barnett AH, Bailey CJ. 2010. Bromocriptine: old drug, new formulation and new indication. *Diabetes, Obesity and Metabolism* **12**:1048–1057. Wiley Online Library.
- Hormones TE, Group BCC. 2010. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *The lancet oncology* **11**:530–542. Elsevier.
- Hosono K, Endo H, Takahashi H, Sugiyama M, Sakai E, Uchiyama T, Suzuki K, Iida H, Sakamoto Y, Yoneda K. 2010. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer prevention research* **3**:1077–1083. AACR.
- Hou X, Xu S, Maitland-Toolan KA, Sato K, Jiang B, Ido Y, Lan F, Walsh K, Wierzbicki M, Verbeuren TJ. 2008. SIRT1 regulates hepatocyte lipid metabolism through activating AMP-activated protein kinase. *Journal of Biological Chemistry* **283**:20015–20026. Elsevier.
- Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. 2004. Effect of Alcohol Consumption on Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine* **140**:211–224.
- Hsia DS. 2015. Standards of Medical Care in Diabetes 2015: Summary of Revisions. *Diabetes Care* **38**.
- Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB, Speizer FE, Giovannucci E. 1999. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *Journal of the National Cancer Institute* **91**:542–547. Oxford University Press.
- Huang H, Yan P, Shan Z, Chen S, Li M, Luo C, Gao H, Hao L, Liu L. 2015. Adverse childhood experiences and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* **64**:1408–1418. Elsevier.
- Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. 2009. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: A quantitative overview of the epidemiological evidence. *International Journal of Cancer* **125**:171–180.
- IARC. 2014. Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, and Some Other Chlorinated Agents. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans **106**:1. Various.
- International Agency for Cancer research (IACR). 2020. Cancer today. Available from [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&i](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&i).

- Ish-Shalom D, Christoffersen CT, Vorwerk P, Sacerdoti-Sierra N, Shymko RM, Naor D, De Meyts P. 1997. Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor. *Diabetologia* **40**:S25–S31. Springer.
- Item F, Konrad D. 2012. Visceral fat and metabolic inflammation: The portal theory revisited. *Obesity Reviews* **13**:30–39.
- J. Hertzog P, Y. Hwang S, Kola I. 1994. Role of interferons in the regulation of cell proliferation, differentiation, and development. *Molecular reproduction and development* **39**:226–232. Wiley Online Library.
- Jallut D, Golay A, Munger R, Frascarolo P, Schutz Y, Jequier E, Felber JP. 1990. Impaired glucose tolerance and diabetes in obesity: a 6-year follow-up study of glucose metabolism. *Metabolism* **39**:1068–1075. Elsevier.
- Janghorbani M, Momeni F, Dehghani M. 2012. Hip circumference, height and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *obesity reviews* **13**:1172–1181. Wiley Online Library.
- Jay R, Brennan P, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Katzke V, Kühn T, Boeing H. 2017. Alcohol consumption and the risk of renal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Wozniak MB, Brennan P, Brenner DR, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Katzke V. Elsevier.
- Jiao L, De Gonzalez AB, Hartge P, Pfeiffer RM, Park Y, Freedman DM, Gail MH, Alavanja MCR, Albanes D, Freeman LEB. 2010. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer Causes & Control* **21**:1305–1314. Springer.
- Kaelin WG. 2003. The von Hippel-Lindau gene, kidney cancer, and oxygen sensing. *Journal of the American Society of Nephrology* **14**:2703–2711. Am Soc Nephrol.
- Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. 2014. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. *The Lancet* **383**:1068–1083. Elsevier Ltd. Available from [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6).
- Kalender A, Selvaraj A, Kim SY, Gulati P, Brûlé S, Viollet B, Kemp BE, Bardeesy N, Dennis P, Schlager JJ. 2010. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. *Cell metabolism* **11**:390–401. Elsevier.
- Kastan MB, Bartek J. 2004. Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature* **432**:316–323.
- Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Shimamoto K, Kaku K, Group VP-3 S. 2009. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *The lancet* **373**:1607–1614. Elsevier.
- Kendall BJ, Wilson LF, Olsen CM, Webb PM, Neale RE, Bain CJ, Whiteman DC. 2015. Cancers in Australia in 2010 attributable to overweight and obesity. *Australian and New Zealand journal of public health* **39**:452–457. Wiley Online Library.
- Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Kaabi J Al. 2020. Epidemiology of Type 2 diabetes - Global burden of disease and forecasted trends. *Journal of Epidemiology and Global Health* **10**:107–111.

- Kiselyov V V, Versteyhe S, Gauguin L, De Meyts P. 2009. Harmonic oscillator model of the insulin and IGF1 receptors' allosteric binding and activation. *Molecular systems biology* **5**:243. John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK.
- Kivimäki M, Virtanen M, Kawachi I, Nyberg ST, Alfredsson L, Batty GD, Bjorner JB, Borritz M, Brunner EJ, Burr H. 2015. Long working hours, socioeconomic status, and the risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of published and unpublished data from 222 120 individuals. *The lancet Diabetes & endocrinology* **3**:27–34. Elsevier.
- Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. 2006. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* **49**:837. Springer.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. 2002. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine* **346**:393–403.
- Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Heianza Y, Hirasawa R, Yachi Y, Sugawara A, Tanaka S, Shimano H, Iida KT. 2012. Comparisons of the strength of associations with future type 2 diabetes risk among anthropometric obesity indicators, including waist-to-height ratio: a meta-analysis. *American journal of epidemiology* **176**:959–969. Oxford University Press.
- Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Yoshizawa S, Yachi Y, Tanaka S, Ohara N, Matsunaga S, Yamada T, Hanyu O. 2014. Quantitative relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Obesity reviews* **15**:202–214. Wiley Online Library.
- Kong M-F, Stubbs TA, King P, Macdonald IA, Lambourne JE, Blackshaw PE, Perkins AC, Tattersall RB. 1998. The effect of single doses of pramlintide on gastric emptying of two meals in men with IDDM. *Diabetologia* **41**:577–583. Springer.
- Koppes LLJ, Dekker JM, Hendriks HFJ, Bouter LM, Heine RJ. 2005. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes care* **28**:719–725. Am Diabetes Assoc.
- Krakauer DC. 2000. Stability and evolution of overlapping genes. *Evolution* **54**:731–739. Wiley Online Library.
- Kravchick S, Gal R, Cytron S, Peled R, Weissman Y, Mukamel E, Koren R. 2001. Increased incidence of diabetes mellitus in the patients with transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Pathology Oncology Research* **7**:56–59. Springer.
- Kumar S, Weaver VM. 2009. Mechanics, malignancy, and metastasis: the force journey of a tumor cell. *Cancer and Metastasis Reviews* **28**:113–127. Springer.
- Kuper H, Weimin Y, Broomé U, Romelsjö A, Mucci LA, Ekblom A, Adami H-O, Trichopoulos D, Nyrén O. 2001. The risk of liver and bile duct cancer in patients with chronic viral hepatitis, alcoholism, or cirrhosis. *Hepatology* **34**:714–718. Elsevier.
- Kurihara H, Koda H, Asami S, Kiso Y, Tanaka T. 2002. Contribution of the antioxidative property of astaxanthin to its protective effect on the promotion of cancer metastasis in mice treated with restraint stress. *Life sciences* **70**:2509–2520. Elsevier.
- Lai H, Mo X, Yang Y, He K, Xiao J, Liu C, Chen J, Lin Y. 2014. Association between aflatoxin B1 occupational airway exposure and risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Tumor biology* **35**:9577–9584. Springer.

- Lai SW, Liao KF, Lai HC, Tsai PY, Sung FC, Chen PC. 2013. Kidney cancer and diabetes mellitus: A population-based case-control study in Taiwan. *Annals of the Academy of Medicine Singapore* **42**:120–124.
- Lalau J-D, Arnouts P, Sharif A, De Broe ME. 2015. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney international* **87**:308–322. Elsevier.
- Lamos EM, Younk LM, Davis SN. 2013. Canagliflozin, an inhibitor of sodium–glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* **9**:763–775. Taylor & Francis.
- Larsson SC, Wolk A. 2007. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *British journal of cancer* **97**:1005–1008. Nature Publishing Group.
- Larsson SC, Wolk A. 2011. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia* **54**:1013–1018.
- Larsson SC, Wolk A. 2012. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *British journal of cancer* **106**:603–607. Nature Publishing Group.
- Lattimer JM, Haub MD. 2010. Effects of Dietary Fiber and Its Components on Metabolic Health:1266–1289.
- Lee J, Park D, Lee Y. 2017. Metformin synergistically potentiates the antitumor effects of imatinib in colorectal cancer cells. *Development & reproduction* **21**:139. Korean Society of Developmental Biology.
- Letašiová S, Medved'ová A, Šovčíková A, Dušinská M, Volkovová K, Mosoiu C, Bartonová A. 2012. Bladder cancer, a review of the environmental risk factors. *Environmental Health* **11**:1–5. BioMed Central.
- Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. 2003. Pancreatic cancer mortality in Europe: the leveling of an epidemic. *Pancreas* **27**:139–142. LWW.
- Levine AJ, Finlay CA, Hinds PW. 2004. P53 is a tumor suppressor gene. *Cell* **116**:S67–S70. Elsevier.
- Li D, Yeung SJ, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. 2009. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* **137**:482–488. Elsevier.
- Li F, An S, Hou L, Chen P, Lei C, Tan W. 2014. Red and processed meat intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine* **7**:2100. e-Century Publishing Corporation.
- Li L, Wu B, Yang L-B, Yin G-C, Liu J-Y. 2013. Chronic hepatitis B virus infection and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* **14**:275–279. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention.
- Liang J, Shao SH, Xu Z-X, Hennessy B, Ding Z, Larrea M, Kondo S, Dumont DJ, Gutterman JU, Walker CL. 2007. The energy sensing LKB1–AMPK pathway regulates p27 kip1 phosphorylation mediating the decision to enter autophagy or apoptosis. *Nature cell biology* **9**:218–224. Nature Publishing Group.
- Lin G, Zeng Z, Wang X, Wu Z, Wang J, Wang C, Sun Q, Chen Y, Quan H. 2012. Cholecystectomy and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes & Control* **23**:59–67. Springer.

- Liu Z, Suo C, Mao X, Jiang Y, Jin L, Zhang T, Chen X. 2020. Global incidence trends in primary liver cancer by age at diagnosis, sex, region, and etiology, 1990-2017. *Cancer* **126**:2267–2278.
- Liu ZH, Xie J, Xiao YB, Yuan YQ, Zhang XW, Qin CP, Hao YC, Xu T, Wang XF. 2013. Free fatty acids induce proliferation of human renal carcinoma 786-O cell line via integrin-linked kinase. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Peking University. Health Sciences* **45**:217–220.
- Lo K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-franco M, Bonifacio E, Ziegler A. 2006. Predictors of Postpartum Diabetes in Women With.
- London WT, McGlynn KA. 2006. Liver cancer. *Cancer epidemiology and prevention* **3**:763–786. Oxford University Press New York.
- Lotan Y, Goodman PJ, Youssef RF, Svatek RS, Shariat SF, Tangen CM, Thompson IM, Klein EA. 2012. Evaluation of vitamin E and selenium supplementation for the prevention of bladder cancer in SWOG coordinated SELECT. *The Journal of urology* **187**:2005–2010. Wolters Kluwer Philadelphia, PA.
- Lu WR, Defilippi J, Braun A. 2013. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. *Annals of Pharmacotherapy* **47**:1488–1497. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
- Luebeck EG, Curtius K, Jeon J, Hazelton WD. 2013. Impact of tumor progression on cancer incidence curves. *Cancer research* **73**:1086–1096. AACR.
- Luo GG, Ou JJ. 2015. Oncogenic viruses and cancer. *Virologica Sinica*.
- Lynch BM. 2010. Sedentary behavior and cancer: a systematic review of the literature and proposed biological mechanisms. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* **19**:2691–2709. AACR.
- Ma J, Sawai H, Matsuo Y, Ochi N, Yasuda A, Takahashi H, Wakasugi T, Funahashi H, Sato M, Takeyama H. 2010. IGF-1 mediates PTEN suppression and enhances cell invasion and proliferation via activation of the IGF-1/PI3K/Akt signaling pathway in pancreatic cancer cells. *Journal of Surgical Research* **160**:90–101. Elsevier.
- Ma Y et al. 2018. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *British Journal of Cancer* **119**:1436–1442. Springer US. Available from <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0314-4>.
- Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, White E. 2013. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *The Journal of urology* **190**:1657–1661. Wolters Kluwer Philadelphia, PA.
- Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donath MY. 2005. Sulfonylurea induced  $\beta$ -cell apoptosis in cultured human islets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **90**:501–506. Oxford University Press.
- Mahler RJ, Adler ML. 1999. Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **84**:1165–1171. Oxford University Press.
- Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després J-P, Willett WC, Hu FB. 2010. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care* **33**:2477–2483. Am Diabetes Assoc.

- Mamtani R, Pfanzer N, Haynes K, Finkelman BS, Wang X, Keefe SM, Haas NB, Vaughn DJ, Lewis JD. 2014. Incidence of bladder cancer in patients with type 2 diabetes treated with metformin or sulfonylureas. *Diabetes care* **37**:1910–1917. Am Diabetes Assoc.
- Mancini M, Righetto M, Baggio G. 2020. Gender-related approach to kidney cancer management: Moving forward. *International Journal of Molecular Sciences* **21**.
- Mansournia MA, Altman DG. 2018. Population attributable fraction. *Bmj* **360**. British Medical Journal Publishing Group.
- Mao Q-Q, Dai Y, Lin Y-W, Qin J, Xie L-P, Zheng X-Y. 2011. Milk consumption and bladder cancer risk: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Nutrition and cancer* **63**:1263–1271. Taylor & Francis.
- Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Cañizo-Gómez FJ del. 2016. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes* **7**:354.
- Marina AL, Utzschneider KM, Wright LA, Montgomery BK, Marcovina SM, Kahn SE. 2012. Colesevelam improves oral but not intravenous glucose tolerance by a mechanism independent of insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function. *Diabetes Care* **35**:1119–1125. Am Diabetes Assoc.
- McNeil J, Doucet É, Chaput J-P. 2013. Inadequate sleep as a contributor to obesity and type 2 diabetes. *Canadian journal of diabetes* **37**:103–108. Elsevier.
- Mcrae MP. 2017. Dietary Fiber Intake and Type 2 Diabetes Mellitus : An Umbrella Review of Meta-analyses. *Journal of Chiropractic Medicine* **17**:44–53. Elsevier Inc. Available from <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2017.11.002>.
- McTiernan A. 2008. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nature Reviews Cancer* **8**:205–211. Nature Publishing Group.
- Mehta RS, Nishihara R, Cao Y, Song M, Mima K, Qian ZR, Nowak JA, Kosumi K, Hamada T, Masugi Y. 2017. Association of dietary patterns with risk of colorectal cancer subtypes classified by *Fusobacterium nucleatum* in tumor tissue. *JAMA oncology* **3**:921–927. American Medical Association.
- Menini S, Iacobini C, de Latouliere L, Manni I, Ionta V, Blasetti Fantauzzi C, Pesce C, Cappello P, Novelli F, Piaggio G. 2018. The advanced glycation end-product N $\epsilon$ -carboxymethyllysine promotes progression of pancreatic cancer: implications for diabetes-associated risk and its prevention. *The Journal of pathology* **245**:197–208. Wiley Online Library.
- Meyerson M. 2000. Role of telomerase in normal and cancer cells. *Journal of Clinical Oncology* **18**:2626–2634. American Society of Clinical Oncology.
- Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. 2008. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes care* **31**:2383–2390. Am Diabetes Assoc.
- Michelotti GA, Machado M V, Diehl AM. 2013. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* **10**:656–665. Nature Publishing Group.
- Mikhail N. 2011. Quick-release bromocriptine for treatment of type 2 diabetes. *Current drug delivery* **8**:511–516. Bentham Science Publishers.
- Miyazaki Y, He H, Mandarino LJ, DeFronzo RA. 2003. Rosiglitazone improves downstream insulin receptor signaling in type 2 diabetic patients. *Diabetes* **52**:1943–1950. Am Diabetes Assoc.

- Mizoue T, Inoue M, Wakai K, Nagata C, Shimazu T, Tsuji I, Otani T, Tanaka K, Matsuo K, Tamakoshi A. 2008. Alcohol drinking and colorectal cancer in Japanese: a pooled analysis of results from five cohort studies. *American journal of epidemiology* **167**:1397–1406. Oxford University Press.
- Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Aljada A, Garg R, Dandona P. 2002. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells. *The American journal of clinical nutrition* **75**:767–772. Oxford University Press.
- Moore SC, Lee I-M, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, Keadle SK, Arem H, De Gonzalez AB, Hartge P. 2016. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA internal medicine* **176**:816–825. American Medical Association.
- Moraes-Vieira PM, Yore MM, Dwyer PM, Syed I, Aryal P, Kahn BB. 2014. RBP4 activates antigen-presenting cells, leading to adipose tissue inflammation and systemic insulin resistance. *Cell metabolism* **19**:512–526. Elsevier.
- Mori M, Hara M, Wada I, Hara T, Yamamoto K, Honda M, Naramoto J. 2000. Prospective study of hepatitis B and C viral infections, cigarette smoking, alcohol consumption, and other factors associated with hepatocellular carcinoma risk in Japan. *American journal of epidemiology* **151**:131–139. Oxford University Press.
- Munter JSL De, Hu FB, Spiegelman D, Franz M, Dam RM Van. 2007. Whole Grain , Bran , and Germ Intake and Risk of Type 2 Diabetes : A Prospective Cohort Study and Systematic Review **4**.
- Nahon P, Sutton A, Rufat P, Ziol M, Thabut G, Schischmanoff P, Vidaud D, Charneau N, Couvert P, Ganne-Carrie N. 2008. Liver iron, HFE gene mutations, and hepatocellular carcinoma occurrence in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* **134**:102–110. Elsevier.
- Národní onkologický registr. 2017. Novotvary 2017, tabulková část. Available from <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-onkologicky-registr#publikace>.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. 2009. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia* **52**:17–30. Springer.
- Nguyen NT, Nguyen X-MT, Lane J, Wang P. 2011. Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Obesity surgery* **21**:351–355. Springer.
- Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Lochhead P, Yamauchi M, Liao X, Imamura Y, Noshio K, Shima K, Kawachi I. 2013. A prospective study of duration of smoking cessation and colorectal cancer risk by epigenetics-related tumor classification. *American journal of epidemiology* **178**:84–100. Oxford University Press.
- Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Osame K, Noda M. 2013. Latest insights into the risk of cancer in diabetes. *Journal of diabetes investigation* **4**:225–232. Wiley Online Library.
- Nyberg ST, Fransson EI, Heikkilä K, Ahola K, Alfredsson L, Bjorner JB, Borritz M, Burr H, Dragano N, Goldberg M. 2014. Job strain as a risk factor for type 2 diabetes: a pooled analysis of 124,808 men and women. *Diabetes care* **37**:2268–2275. Am Diabetes Assoc.

- ORIGIN Trial Investigators. 2012. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *New England Journal of Medicine* **367**:309–318. Mass Medical Soc.
- Orrenius S. 2004. Mitochondrial regulation of apoptotic cell death. *Toxicology letters* **149**:19–23. Elsevier.
- Orywal K, Jelski W, Werel T, Szmitkowski M. 2017. The activity of class I, II, III and IV alcohol dehydrogenase isoenzymes and aldehyde dehydrogenase in the sera of bladder cancer patients. *Acta Biochimica Polonica* **64**:81–84.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. 2011. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews immunology* **11**:85–97. Nature Publishing Group.
- Paluszkiewicz P, Smolińska K, Dębińska I, Turski WA. 2012. Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. The quantitative analysis of case-control and cohort studies. *Cancer epidemiology* **36**:60–67. Elsevier.
- Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. 2011. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes : 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis 1 – 3:1088–1096.
- Pandol SJ, Apte M V, Wilson JS, Gukovskaya AS, Edderkaoui M. 2012. The burning question: why is smoking a risk factor for pancreatic cancer? *Pancreatology* **12**:344–349. Elsevier.
- Park D-B. 2015. Metformin promotes apoptosis but suppresses autophagy in glucose-deprived H4IIE hepatocellular carcinoma cells. *Diabetes & metabolism journal* **39**:518. Korean Diabetes Association.
- Park PJ, Griffin SJ, Sargeant L, Wareham NJ. 2002. The performance of a risk score in predicting undiagnosed hyperglycemia. *Diabetes care* **25**:984–988. Am Diabetes Assoc.
- Petersmann A, Nauck M, Müller-wieland D, Kerner W, Müller UA, Landgraf R, Freckmann G, Heinemann L. 2018. Definition , Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus Authors Definition of Diabetes mellitus Diagnostic criteria for Diabetes Mellitus HbA1c Diagnostic approach:406–410.
- Pierce MB, Leon DA. 2005. Age at menarche and adult BMI in the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *The American journal of clinical nutrition* **82**:733–739. Oxford University Press.
- Pierotti MA, Berrino F, Gariboldi M, Melani C, Mogavero A, Negri T, Pisanisi P, Pilotti S. 2013. Targeting metabolism for cancer treatment and prevention: metformin, an old drug with multi-faceted effects. *Oncogene* **32**:1475–1487. Nature Publishing Group.
- Polesel J, Bosetti C, Di Maso M, Montella M, Libra M, Garbeglio A, Zucchetto A, Turati F, Talamini R, La Vecchia C. 2014. Duration and intensity of tobacco smoking and the risk of papillary and non-papillary transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Causes & Control* **25**:1151–1158. Springer.
- Polsky S, Akturk HK. 2017. Alcohol Consumption, Diabetes Risk, and Cardiovascular Disease Within Diabetes. *Current Diabetes Reports* **17**. Current Diabetes Reports.
- Pratley RE, Salsali A. 2007. Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Current medical research and opinion* **23**:919–931. Taylor & Francis.



- Prins BP, Abbasi A, Wong A, Vaez A, Nolte I, Franceschini N, Stuart PE, Gutierrez Achury J, Mistry V, Bradfield JP. 2016. Investigating the causal relationship of C-reactive protein with 32 complex somatic and psychiatric outcomes: a large-scale cross-consortium Mendelian randomization study. *PLoS medicine* **13**:e1001976. Public Library of Science San Francisco, CA USA.
- Pulito C, Donzelli S, Muti P, Puzzo L, Strano S, Blandino G. 2014. microRNAs and cancer metabolism reprogramming: the paradigm of metformin. *Annals of translational medicine* **2**. AME Publications.
- Radkiewicz C, Johansson ALV, Dickman PW, Lambe M, Edgren G. 2017. Sex differences in cancer risk and survival: A Swedish cohort study. *European Journal of Cancer* **84**:130–140. Elsevier Ltd. Available from <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.013>.
- Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. 2005. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* **54**:3427–3434. Am Diabetes Assoc.
- Rahn S, Zimmermann V, Viol F, Knaack H, Stemmer K, Peters L, Lenk L, Ungefroren H, Saur D, Schäfer H. 2018. Diabetes as risk factor for pancreatic cancer: Hyperglycemia promotes epithelial-mesenchymal-transition and stem cell properties in pancreatic ductal epithelial cells. *Cancer letters* **415**:129–150. Elsevier.
- Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. 2010. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best practice & research Clinical gastroenterology* **24**:349–358. Elsevier.
- Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. 2019. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World Journal of Oncology* **10**:10–27.
- Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. 2009. Gestational diabetes: the need for a common ground. *The Lancet* **373**:1789–1797. Elsevier.
- Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, Barrett-Connor E, Chang AY, Chyun D, Fox CS, Kim C, Mehta N, Reckelhoff JF. 2015. Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* **132**:2424–2447. Am Heart Assoc.
- Rehani K, Scott DA, Renaud D, Hamza H, Williams LR, Wang H, Martin M. 2008. Cotinine-induced convergence of the cholinergic and PI3 kinase-dependent anti-inflammatory pathways in innate immune cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* **1783**:375–382. Elsevier.
- Rehman AG, Zwahlen M, Egger M. 2015. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nature Reviews Cancer* **15**:484–498. Nature Publishing Group.
- Rhee SG, Bae YS, Lee S-R, Kwon J. 2000. Hydrogen peroxide: a key messenger that modulates protein phosphorylation through cysteine oxidation. *Science Signaling* **2000**:pe1–pe1. Science Signaling.
- Risch HA, Yu H, Lu L, Kidd MS. 2010. ABO blood group, Helicobacter pylori seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute* **102**:502–505. Oxford University Press.

- Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, Bandera E V, Hamilton KK, Grant B, McCullough M. 2012. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA: a cancer journal for clinicians* **62**:242–274. Wiley Online Library.
- Rohrmann S, Linseisen J, Overvad K, Lund Würtz AM, Roswall N, Tjønneland A, Boutron-Ruault M, Racine A, Bastide N, Palli D. 2015. Meat and fish consumption and the risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *International journal of cancer* **136**:E423–E431. Wiley Online Library.
- Roseboom TJ, Van Der Meulen JHP, Ravelli ACJ, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP. 2001. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Twin Research and Human Genetics* **4**:293–298. Cambridge University Press.
- Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, Elasy TA, Griffin MR. 2012. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Annals of internal medicine* **157**:601–610. American College of Physicians.
- Ruiz-Casado A, Martín-Ruiz A, Pérez LM, Provencio M, Fiuza-Luces C, Lucia A. 2017. Exercise and the hallmarks of cancer. *Trends in cancer* **3**:423–441. Elsevier.
- Ryu TY, Park J, Scherer PE. 2014. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes & metabolism journal* **38**:330. Korean Diabetes Association.
- Sacks DB. 2011. A1C versus glucose testing: a comparison. *Diabetes care* **34**:518–523. Am Diabetes Assoc.
- Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. 2020. medical sciences Epidemiology of Bladder Cancer. *Medical Sciences* **8**:1–12.
- Sahra I Ben, Laurent K, Giuliano S, Larbret F, Ponzio G, Gounon P, Le Marchand-Brustel Y, Giorgetti-Peraldi S, Cormont M, Bertolotto C. 2010. Targeting cancer cell metabolism: the combination of metformin and 2-deoxyglucose induces p53-dependent apoptosis in prostate cancer cells. *Cancer research* **70**:2465–2475. AACR.
- Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. 2007. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocrine reviews* **28**:20–47. Oxford University Press.
- Sami W, Ansari T, Butt NS, Rashid M, Hamid A. 2015. Effect Of Diet Counseling On Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Scientific & Technology Research* **4**:112–118.
- Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, Lotan Y. 2017. Bladder cancer. *Nature Reviews Disease Primers* **3**:1–19. Macmillan Publishers Limited. Available from <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.22>.
- Saquib N, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. 2005. Age at menarche, abnormal glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus: the Rancho Bernardo Study. *Climacteric* **8**:76–82. Taylor & Francis.
- Sattar N, Gill JMR. 2014. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? *BMC medicine* **12**:1–6. BioMed Central.

- Sattar N, McConnachie A, Ford I, Gaw A, Cleland SJ, Forouhi NG, McFarlane P, Shepherd J, Cobbe S, Packard C. 2007. Serial metabolic measurements and conversion to type 2 diabetes in the west of Scotland coronary prevention study: specific elevations in alanine aminotransferase and triglycerides suggest hepatic fat accumulation as a potential contributing factor. *Diabetes* **56**:984–991. Am Diabetes Assoc.
- Scelo G, Larose TL. 2018. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Journal of Clinical Oncology* **36**:3574–3581.
- Schafer KA. 1998. The cell cycle: a review. *Veterinary pathology* **35**:461–478. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
- Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Fedirko V, Jenab M, Trepo E, Boffetta P, Dahm CC, Overvad K, Tjønneland A. 2013. Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *International journal of cancer* **132**:645–657. Wiley Online Library.
- Schulze K, Imbeaud S, Letouzé E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, Meiller C, Shinde J, Soysouvanh F. 2015. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nature genetics* **47**:505–511. Nature Publishing Group.
- Scirica BM. 2017. Use of biomarkers in predicting the onset, monitoring the progression, and risk stratification for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Chemistry* **63**:186–195.
- Scott RC, Juhász G, Neufeld TP. 2007. Direct induction of autophagy by Atg1 inhibits cell growth and induces apoptotic cell death. *Current Biology* **17**:1–11. Elsevier.
- Seitz HK, Stickel F. 2007. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer* **7**:599–612. Nature Publishing Group.
- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. 2010. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *New England Journal of Medicine* **362**:800–811. Mass Medical Soc.
- Shah AS V, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, Newby DE, Mills NL. 2013. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* **382**:1039–1048. Elsevier.
- Sharifi N, Farrar WL. 2006. Perturbations in hypoxia detection: a shared link between hereditary and sporadic tumor formation? *Medical hypotheses* **66**:732–735. Elsevier.
- Shay JW, Wright WE. 2011. Role of telomeres and telomerase in cancer. Pages 349–353 *Seminars in cancer biology*. Elsevier.
- Shen Y, Wang P, Wang L, Zhang S, Liu H, Li W, Li N, Li W. 2018. Gestational diabetes with diabetes and prediabetes risks : a large observational study:51–58.
- Shin N-R, Lee J-C, Lee H-Y, Kim M-S, Whon TW, Lee M-S, Bae J-W. 2014. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* **63**:727–735. BMJ Publishing Group.
- Siebel AL, Fernandez AZ, El-Osta A. 2010. Glycemic memory associated epigenetic changes. *Biochemical pharmacology* **80**:1853–1859. Elsevier.

- Sigal RJ, Armstrong MJ, Colby P, Kenny GP, Plotnikoff RC, Reichert SM, Riddell MC. 2013. Physical Activity and Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* **37**:S40–S44. Canadian Diabetes Association. Available from <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.01.018>.
- Simcox JA, McClain DA. 2013. Iron and diabetes risk. *Cell Metabolism* **17**:329–341. Elsevier Inc. Available from <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2013.02.007>.
- Siminerio LM, Albright A, Fradkin J, Gallivan J, McDivitt J, Rodríguez B, Tuncer D, Wong F. 2018. The National Diabetes Education Program at 20 years: lessons learned and plans for the future. *Diabetes care* **41**:209–218. Am Diabetes Assoc.
- Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. 2006. Dose–response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Cmaj* **174**:169–174. Can Med Assoc.
- Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad HM, McWilliams RR, Chari ST. 2013a. Anti-diabetic medications and risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* **108**:510–519. LWW.
- Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. 2013b. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* **144**:323–332. Elsevier.
- Slamon DJ. 1987. Proto-oncogenes and human cancers. Mass Medical Soc.
- Sluijs I et al. 2015. A Mendelian randomization study of circulating uric acid and type 2 diabetes. *Diabetes* **64**:3028–3036.
- Smith KB, Smith MS. 2016. Obesity Statistics. *Primary Care - Clinics in Office Practice* **43**:121–135.
- Society AC. 2014. Cancer facts & figures 2014. American Cancer Society.
- Somasundar P, Alice KY, Vona-Davis L, McFadden DW. 2003. Differential effects of leptin on cancer in vitro. *Journal of Surgical Research* **113**:50–55. Elsevier.
- Song R. 2016. Mechanism of metformin: a tale of two sites. *Diabetes care* **39**:187–189. Am Diabetes Assoc.
- Soranna D, Scotti L, Zambon A, Bosetti C, Grassi G, Catapano A, La Vecchia C, Mancia G, Corrao G. 2012. Cancer Risk Associated with Use of Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *The Oncologist* **17**:813–822.
- Sośnicki S, Kapral M, Węglarz L. 2016. Molecular targets of metformin antitumor action. *Pharmacological Reports* **68**:918–925. Springer.
- Sporn MB, Roberts AB. 1985. Autocrine growth factors and cancer. *Nature* **313**:745–747. Nature Publishing Group.
- Srinag L, Maruthy KN, Kareem SK, Siva Kumar A V., Kumar K, Preetham Gurja J. 2020. Impact of overweight on cognition and psychomotor skills among children with overweight. *Obesity Medicine* **18**:100191. Elsevier. Available from <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100191>.

- Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W. 2009. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *The Journal of clinical investigation* **119**:1322–1334. Am Soc Clin Investig.
- Steil GM, Trivedi N, Jonas J-C, Hasenkamp WM, Sharma A, Bonner-Weir S, Weir GC. 2001. Adaptation of  $\beta$ -cell mass to substrate oversupply: enhanced function with normal gene expression. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* **280**:E788–E796. American Physiological Society Bethesda, MD.
- Stern MC, Lin J, Figueroa JD, Kelsey KT, Kiltie AE, Yuan J-M, Matullo G, Fletcher T, Benhamou S, Taylor JA. 2009. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and bladder cancer risk: findings from the international consortium of bladder cancer. *Cancer research* **69**:6857–6864. AACR.
- Stocks T, Rapp K, Bjørge T, Manjer J, Ulmer H, Selmer R, Lukanova A, Johansen D, Concini H, Tretli S. 2009. Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): analysis of six prospective cohorts. *PLoS Med* **6**:e1000201. Public Library of Science.
- Stonehouse AH, Darsow T, Maggs DG. 2012. Incretin-based therapies. *Journal of diabetes* **4**:55–67. Wiley Online Library.
- Suarez EC. 2006. Sex differences in the relation of depressive symptoms, hostility, and anger expression to indices of glucose metabolism in nondiabetic adults. *Health Psychology* **25**:484. American Psychological Association.
- Sun Q, Yue P, DeJulius JA, Lumeng CN, Kampfrath T, Mikolaj MB, Cai Y, Ostrowski MC, Lu B, Parthasarathy S. 2009. Ambient air pollution exaggerates adipose inflammation and insulin resistance in a mouse model of diet-induced obesity. *Circulation* **119**. NIH Public Access.
- Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. 2009. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *The Lancet* **373**:2215–2221. Elsevier.
- Tabung FK, Brown LS, Fung TT. 2017. Dietary patterns and colorectal cancer risk: a review of 17 years of evidence (2000–2016). *Current colorectal cancer reports* **13**:440–454. Springer.
- Tabung FK, Liu L, Wang W, Fung TT, Wu K, Smith-Warner SA, Cao Y, Hu FB, Ogino S, Fuchs CS. 2018. Association of dietary inflammatory potential with colorectal cancer risk in men and women. *JAMA oncology* **4**:366–373. American Medical Association.
- Tadakawa M, Takeda T, Li B, Tsuiji K, Yaegashi N. 2015. The anti-diabetic drug metformin inhibits vascular endothelial growth factor expression via the mammalian target of rapamycin complex 1/hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  signaling pathway in ELT-3 cells. *Molecular and cellular endocrinology* **399**:1–8. Elsevier.
- Takayama T, Katsuki S, Takahashi Y, Ohi M, Nojiri S, Sakamaki S, Kato J, Kogawa K, Miyake H, Niitsu Y. 1998. Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. *New England Journal of Medicine* **339**:1277–1284. Mass Medical Soc.

- Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hasegawa A, Hirata T, Hirota Y, Nose E, Morimoto C, Harada M, Koga K. 2007. Metformin suppresses interleukin (IL)-1 $\beta$ -induced IL-8 production, aromatase activation, and proliferation of endometriotic stromal cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **92**:3213–3218. Oxford University Press.
- Tang X, Yang L, He Z, Liu J. 2012. Insulin glargine and cancer risk in patients with diabetes: a meta-analysis. *PloS one* **7**:e51814. Public Library of Science.
- Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. 2006. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature reviews Molecular cell biology* **7**:85–96. Nature Publishing Group.
- Tanti J-F, Jager J. 2009. Cellular mechanisms of insulin resistance: role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation. *Current opinion in pharmacology* **9**:753–762. Elsevier.
- Taylor R. 2008. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia* **51**:1781–1789. Springer.
- Testa JR, Tschlis PN. 2005. AKT signaling in normal and malignant cells. *Oncogene* **24**:7391–7393. Nature Publishing Group.
- Thrift AP, Gong J, Peters U, Chang-Claude J, Rudolph A, Slattery ML, Chan AT, Locke AE, Kahali B, Justice AE. 2015. Mendelian randomization study of body mass index and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* **24**:1024–1031. AACR.
- Torrisi R, Mezzetti M, Johansson H, Barreca A, Pigatto F, Robertson C, Decensi A. 2000. Time course of fenretinide-induced modulation of circulating insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II and IGFBP-3 in a bladder cancer chemoprevention trial. *International journal of cancer* **87**:601–605. Wiley Online Library.
- Tramacere I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocco R, Rota M, Corrao G, Bravi F, Boffetta P, La Vecchia C. 2010. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *International journal of cancer* **126**:1474–1486. Wiley Online Library.
- Tseng C-H. 2014. Metformin may reduce bladder cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *Acta diabetologica* **51**:295–303. Springer.
- Tseng CH. 2011. Diabetes and risk of bladder cancer: A study using the National Health Insurance database in Taiwan. *Diabetologia* **54**:2009–2015.
- Tseng CH. 2015. Type 2 diabetes mellitus and kidney cancer risk: A retrospective cohort analysis of the National Health Insurance. *PLoS ONE* **10**:1–14.
- Tsilidis KK, Capothanassi D, Allen NE, Rizos EC, Lopez DS, Van Veldhoven K, Sacerdote C, Ashby D, Vineis P, Tzoulaki I. 2014. Metformin does not affect cancer risk: a cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink analyzed like an intention-to-treat trial. *Diabetes care* **37**:2522–2532. Am Diabetes Assoc.
- Tsuji JS, Alexander DD, Perez V, Mink PJ. 2014. Arsenic exposure and bladder cancer: Quantitative assessment of studies in human populations to detect risks at low doses. *Toxicology* **317**:17–30. Elsevier.

- Turner MC, Krewski D, Pope III CA, Chen Y, Gapstur SM, Thun MJ. 2011. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *American journal of respiratory and critical care medicine* **184**:1374–1381. American Thoracic Society.
- Umpierrez GE, Kitabchi AE. 2003. Diabetic ketoacidosis. *Treatments in endocrinology* **2**:95–108. Springer.
- Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. 2002. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* **19**:708–723.
- Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. 2016. Regionální zpravodajství Národního zdravotnického informačního systému [online].
- Vakana E, Altman JK, Glaser H, Donato NJ, Plataniias LC. 2011. Antileukemic effects of AMPK activators on BCR-ABL-expressing cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* **118**:6399–6402. American Society of Hematology Washington, DC.
- Van De Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van De Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. 2005.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes care* **28**:154–163. Am Diabetes Assoc.
- Van Kruijsdijk RCM, Van Der Wall E, Visseren FLJ. 2009. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* **18**:2569–2578. AACR.
- Van Lenthe FJ, Kemper CG, van Mechelen W. 1996. Rapid maturation in adolescence results in greater obesity in adulthood: the Amsterdam Growth and Health Study. *The American journal of clinical nutrition* **64**:18–24. Oxford University Press.
- Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. 2009. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *science* **324**:1029–1033. American Association for the Advancement of Science.
- Vanni E, Bugianesi E. 2014. Obesity and liver cancer. *Clinics in liver disease* **18**:191–203. Elsevier.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A. 2013. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* **159**:262–274. American College of Physicians.
- Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraros C, Cufi S, Martin-Castillo B, Menendez JA. 2011. Metformin activates an ataxia telangiectasia mutated (ATM)/Chk2-regulated DNA damage-like response. *Cell Cycle* **10**:1499–1501. Taylor & Francis.
- Viatour P, Merville M-P, Bours V, Chariot A. 2005. Phosphorylation of NF- $\kappa$ B and I $\kappa$ B proteins: implications in cancer and inflammation. *Trends in biochemical sciences* **30**:43–52. Elsevier.
- Vieira AR, Abar L, Chan DSM, Vingeliene S, Polemiti E, Stevens C, Greenwood D, Norat T. 2017. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Annals of Oncology* **28**:1788–1802. Elsevier.

- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. 2009a. Diabetes and cancer. *Endocrine-Related Cancer* **16**:1103–1123.
- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. 2009b. Diabetes and cancer. *Endocrine-related cancer* **16**:1103–1123. Society for Endocrinology.
- Villanueva CM, Fernandez F, Malats N, Grimalt JO, Kogevinas M. 2003. Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *Journal of Epidemiology & Community Health* **57**:166–173. BMJ Publishing Group Ltd.
- Vitolins MZ, Anderson AM, Delahanty L, Raynor H, Miller GD, Mobley C, Reeves R, Yamamoto M, Champagne C, Wing RR. 2009. Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) trial: baseline evaluation of selected nutrients and food group intake. *Journal of the American Dietetic Association* **109**:1367–1375. Elsevier.
- Vu HT, Ufere N, Yan Y, Wang JS, Early DS, Elwing JE. 2014. Diabetes mellitus increases risk for colorectal adenomas in younger patients. *World Journal of Gastroenterology: WJG* **20**:6946. Baishideng Publishing Group Inc.
- Wagner EH, Austin BT, Davis C, Hindmarsh M, Schaefer J, Bonomi A. 2001. Improving chronic illness care: translating evidence into action. *Health affairs* **20**:64–78. Project HOPE-The People-to-People Health Foundation, Inc.
- Wainwright P, Scorletti E, Byrne CD. 2017. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: risk factors and pathogenesis. *Current diabetes reports* **17**:20. Springer.
- Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop N, Fleshner M, Green C, Pedersen BK, Hoffman-Goete L. 2011. Position statement part one: immune function and exercise. © Association for the Advancement of Sports Medicine.
- Wang C, Cao G-F, Jiang Q, Yao J. 2012. TNF- $\alpha$  promotes human retinal pigment epithelial (RPE) cell migration by inducing matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) expression through activation of Akt/mTORC1 signaling. *Biochemical and biophysical research communications* **425**:33–38. Elsevier.
- Wang F, Gupta S, Holly EA. 2006. Diabetes mellitus and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* **15**:1458–1463. AACR.
- Wang Y, Wu Z, Hu L. 2017. Epithelial-mesenchymal transition phenotype, metformin, and survival for colorectal cancer patients with diabetes mellitus II. *Gastroenterology research and practice* **2017**. Hindawi.
- Weickert MO, Mohlig M, Koebnick C, Holst JJ, Namsolleck P, Ristow M, Osterhoff M, Rochlitz H, Rudovich N, Spranger J. 2005. Impact of cereal fibre on glucose-regulating factors. *Diabetologia* **48**:2343–2353. Springer.
- Weinberg RA. 1991. Tumor suppressor genes. *Science* **254**:1138–1146. American Association for the Advancement of Science.
- Weir GC, Bonner-weir S. 2004. Progression to Diabetes **53**.
- Weir GC, Bonner-Weir S. 2013. Islet  $\beta$  cell mass in diabetes and how it relates to function, birth, and death. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1281**:92. Wiley-Blackwell.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. 2003. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation* **112**:1785–1788. Am Soc Clin Investig.



- Westhoff E, de Oliveira-Neumayer JM, Aben KK, Vrieling A, Kiemeny LA. 2016. Low awareness of risk factors among bladder cancer survivors: New evidence and a literature overview. *European Journal of Cancer* **60**:136–145. Elsevier.
- Weston CR, Davis RJ. 2007. The JNK signal transduction pathway. *Current opinion in cell biology* **19**:142–149. Elsevier.
- Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. 2007. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* **298**:2654–2664.
- Wilson PWF, Agostino RBD, Parise H, Sullivan L, Meigs JB, Wilson PWF, Agostino RBD, Parise H. 2005. Metabolic Syndrome as a Precursor of Cardiovascular:3066–3072.
- Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, Krecicki T, Zatoński T. 2016. Diabetes and Cancer: A Review of Current Knowledge. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* **124**:263–275.
- World Health Organization (WHO). 2016. No Title. Available from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. 2011. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological reviews* **91**:733–794. American Physiological Society Bethesda, MD.
- Wu N, Gu C, Gu H, Hu H, Han Y, Li Q. 2011. Metformin induces apoptosis of lung cancer cells through activating JNK/p38 MAPK pathway and GADD153. *Neoplasma* **58**:482–490.
- Xu E, Kumar M, Zhang Y, Ju W, Obata T, Zhang N, Liu S, Wendt A, Deng S, Ebina Y. 2006. Intra-islet insulin suppresses glucagon release via GABA-GABAA receptor system. *Cell metabolism* **3**:47–58. Elsevier.
- Xu J-H, Fu J-J, Wang X-L, Zhu J-Y, Ye X-H, Chen S-D. 2013a. Hepatitis B or C viral infection and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *World journal of gastroenterology: WJG* **19**:4234. Baishideng Publishing Group Inc.
- Xu P, Huang Q, Liu CH, Xie F, Shao F, Zhu CL, Liu L. 2011. Risk factors for pancreatic cancer: A case-control study. *Tumor* **31**:653–657.
- Xu Y, Lai E, Liu J, Lin J, Yang C, Jia C, Li Y, Bai X, Li M. 2013b. IKK interacts with rictor and regulates mTORC2. *Cellular signalling* **25**:2239–2245. Elsevier.
- Yang B, Fan S, Thiering E, Seissler J, Nowak D, Dong G, Heinrich J. 2020. Ambient air pollution and diabetes : A systematic review and meta-analysis. *Environmental Research* **180**:108817. Elsevier Inc. Available from <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108817>.
- Yang WS et al. 2013. Prospective evaluation of type 2 diabetes mellitus on the risk of primary liver cancer in chinese men and women. *Annals of Oncology* **24**:1679–1685.
- Yao B, Yan Y, Ye X, Fang H, Xu H, Liu Y, Li S, Zhao Y. 2014. Intake of fruit and vegetables and risk of bladder cancer: a dose–response meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes & Control* **25**:1645–1658. Springer.
- Yeh H-C, Duncan BB, Schmidt MI, Wang N-Y, Brancati FL. 2010. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Annals of internal medicine* **152**:10–17. American College of Physicians.

- Yehuda-Shnaidman E, Schwartz B. 2012. Mechanisms linking obesity, inflammation and altered metabolism to colon carcinogenesis. *Obesity reviews* **13**:1083–1095. Wiley Online Library.
- Yood MU, Oliveria SA, Campbell UB, Koro CE. 2009. Incidence of cancer in a population-based cohort of patients with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* **3**:12–16. Elsevier.
- Yoshida H. 2007. ER stress and diseases. *The FEBS journal* **274**:630–658. Wiley Online Library.
- Younk LM, Mikeladze M, Davis SN. 2011. Pramlintide and the treatment of diabetes: a review of the data since its introduction. *Expert opinion on pharmacotherapy* **12**:1439–1451. Taylor & Francis.
- Yu H, Pardoll D, Jove R. 2009. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nature reviews cancer* **9**:798–809. Nature Publishing Group.
- Yue W, Yang CS, DiPaola RS, Tan X-L. 2014. Repurposing of metformin and aspirin by targeting AMPK-mTOR and inflammation for pancreatic cancer prevention and treatment. *Cancer prevention research* **7**:388–397. AACR.
- Zeilinger S, Kühnel B, Klopp N, Baurecht H, Kleinschmidt A, Gieger C, Weidinger S, Lattka E, Adamski J, Peters A. 2013. Tobacco smoking leads to extensive genome-wide changes in DNA methylation. *PloS one* **8**:e63812. Public Library of Science.
- Zeng H, Lazarova DL, Bordonaro M. 2014. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention. *World journal of gastrointestinal oncology* **6**:41. Baishideng Publishing Group Inc.
- Zeng H, Taussig DP, Cheng W-H, Johnson LK, Hakkak R. 2017. Butyrate inhibits cancerous HCT116 colon cell proliferation but to a lesser extent in noncancerous NCM460 colon cells. *Nutrients* **9**:25. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- Zhang T, Wang X, He D, Jin X, Guo P. 2014. Metformin sensitizes human bladder cancer cells to TRAIL-induced apoptosis through mTOR/S6K1-mediated downregulation of c-FLIP. *Anti-cancer drugs* **25**:887–897. LWW.
- Zhao H, Grossman HB, Spitz MR, Lerner SP, Zhang K, Wu X. 2003. Plasma levels of insulin-like growth factor-1 and binding protein-3, and their association with bladder cancer risk. *The Journal of urology* **169**:714–717. Wolters Kluwer Philadelphia, PA.
- Zhao H, Liu K-J, Lei Z-D, Lei S-L, Tian Y-Q. 2014. Meta-analysis of the aldehyde dehydrogenases-2 (ALDH2) Glu487Lys polymorphism and colorectal cancer risk. *PLoS One* **9**:e88656. Public Library of Science San Francisco, USA.
- Zheng LY, Zou DJ. 2012. Metformin inhibits proliferation and colony formation ability through AMP-activated protein kinase in hepatocellular carcinoma cells. Pages A457–A457 *Diabetes. AMER DIABETES ASSOC* 1701 N BEAUREGARD ST, ALEXANDRIA, VA 22311-1717 USA.
- Zheng Q. 2008. A note on plating efficiency in fluctuation experiments. *Mathematical biosciences* **216**:150–153. Elsevier.
- Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N. 2001. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *The Journal of clinical investigation* **108**:1167–1174. Am Soc Clin Investig.

- Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. 2011. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nature reviews Molecular cell biology* **12**:21–35. Nature Publishing Group.
- Zucchetto A et al. 2007. History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. *Annals of Oncology* **18**:596–600.

## 9 Seznam použitých zkratek a symbolů

<b>ACF</b>	aberantní kryptovaná ložiska
<b>AKT</b>	serin/threoninová kináza
<b>ALT</b>	alanin transamináza
<b>AMP</b>	adenosinmonofosfát
<b>AMPK</b>	AMP-aktivovanou proteinovou kinázu
<b>AP-1</b>	aktivační protein 1
<b>ATP</b>	adenosintrifosfát
<b>BMI</b>	index tělesné hmotnosti
<b>cAMP</b>	cyklický adenosinmonofosfát
<b>cdk</b>	cyklin-dependentní kinázy
<b>CNS</b>	centrální nervová soustava
<b>CRP</b>	C-reaktivní protein
<b>CSC</b>	nádorové kmenové buňky
<b>DAG</b>	diacylglyceroly
<b>DDD</b>	doporučená denní dávka
<b>DDP4</b>	dipeptidyl peptidázy-4
<b>DM2T</b>	diabetes mellitus 2. typu
<b>EGF</b>	epiteliálního růstového faktoru
<b>EGR1</b>	časná růstová odpověď 1
<b>EMT</b>	mezenchymově-epitelového přechodu
<b>ER</b>	endoplazmatické retikulum
<b>ERK1</b>	mimobuněčná regulovaná kináza 1
<b>ERK2</b>	mimobuněčná regulovaná kináza 2
<b>FFA</b>	volné mastné kyseliny
<b>GH</b>	růstový hormon
<b>GHR</b>	receptor růstového hormonu v játrech
<b>GI</b>	glykemický index
<b>GIP</b>	žaludeční inhibiční polypeptid
<b>GIT</b>	gastrointestinálním traktu
<b>GLP1</b>	glukagonu podobný peptid 1
<b>GLUT-1</b>	glukózový receptor 1
<b>GLUT-3</b>	glukózový receptor 3
<b>GLUT 4</b>	transportér glukózy v inzulín-dependetních tkáních
<b>GN</b>	glykemická nálož
<b>GPDH</b>	glycerol-3-fosfátdehydrogenázy
<b>HbA1c</b>	glykovaný hemoglobin
<b>HBV</b>	vir hepatitidy B
<b>HCV</b>	vir hepatitidy C
<b>HIF-1<math>\alpha</math></b>	hypoxií indukovaný transkripční faktor 1 $\alpha$
<b>IGF</b>	porušená glykémie nalačno
<b>IGF-1</b>	růstový faktor podobný inzulínu 1
<b>IGF-R</b>	receptor pro růstový faktor podobný inzulínu
<b>IGFBP-1</b>	IGF vazebný protein 1
<b>IGFBP-2</b>	IGF vazebný protein 2
<b>IGFBP-3</b>	IGF vazebný protein 3
<b>IKK</b>	I $\kappa$ B kináza
<b>IL-2</b>	interleukin 2
<b>IL-6</b>	interleukin 6

<b>IR</b>	inzulínové receptory
<b>IRS</b>	substrát inzulínového receptoru
<b>IRS-1</b>	substrát inzulínového receptoru 1
<b>JNK</b>	c-Jun N-koncová kináza
<b>LKB1</b>	jaderní kinázu B1
<b>LPS</b>	lipopolysacharidu
<b>MAPK</b>	mitogenem aktivované proteinkinázy
<b>MET</b>	metabolický ekvivalent úkolu
<b>MMP</b>	metaloproteázy
<b>mTOR</b>	savčí cíl rapamycinu
<b>oGTT</b>	orální glukózový toleranční test
<b>OR</b>	poměr šancí
<b>PAI1</b>	inhibitor aktivátoru plazminogenu 1
<b>PET</b>	plating efficiency
<b>PHD</b>	prolyl hydrolázy
<b>PI3K</b>	fosfatidylinositol-3-kináza
<b>PKC</b>	proteinkináza C
<b>PM</b>	prachové částice ve vzduchu
<b>PPAR</b>	receptory aktivované peroxizómovými proliferátory
<b>p70S6K</b>	ribosomální protein S6 kináza $\beta$ -1
<b>RBP4</b>	protein vázající retinol 4
<b>ROS</b>	reaktivní formy kyslíku
<b>RR</b>	relativní riziko
<b>Ser-P</b>	serin proteinkináza
<b>SGLT1</b>	sodíkovo-glukózového kontrtransportéru 1
<b>SGLT2</b>	sodíkovo-glukózového kontrtransportéru 2
<b>SHBG</b>	protein vázající pohlavní hormony
<b>SOCS</b>	cytokinové signalizace
<b>SOD</b>	superoxid dismutázy
<b>SRR</b>	souhrnné relativní riziko
<b>STAT</b>	signální převaděč a aktivátor transkripce
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	transformující růstový faktor $\beta$
<b>TIL</b>	nádorové infiltrační T-lymfocyty
<b>TLR4</b>	toll-like receptor 4
<b>TNF</b>	faktor nádorové nekrózy
<b>Tyr-P</b>	tyrosin proteinkináza
<b>UFP</b>	ultrajemné částice
<b>UPR</b>	rozvinutá proteinová odpověď
<b>VEGF</b>	vaskulárního endotelový růstový faktor
<b>WHR</b>	poměr obvodu pasu a obvodu boků
<b>WHtR</b>	poměr obvodu pasu a výšky
<b><math>\gamma</math>GT</b>	$\gamma$ -glutamyltransferáza

## 10 Seznam obrázků, grafů a tabulek

### 10.1 Obrázky

- Obrázek č. 1** Příčiny vzniku hyperglykémie v různých orgánech
- Obrázek č. 2** Mechanismus inzulínové rezistence
- Obrázek č. 3** Stádia vývoje DM2T podle hladiny glukózy nalačno v séru v mg glukózy na dl krve
- Obrázek č. 4** Postup kontrol hladiny glykémie u pacientů s podezřením na DM2T a pacientů trpících DM2T či zvýšenou glykemií
- Obrázek č. 5** Řazení screeningových metod při diagnóze DM2T
- Obrázek č. 6** Schéma faktorů ovlivňující vznik diabetes mellitus 2. typu
- Obrázek č. 7** Teorie vzniku inzulínové rezistence, zánětu a steratózy jater způsobené centrální obezitou
- Obrázek č. 8** Schéma výběru jednotlivých léčiv a jejich pořadí u pacientů trpících DM2T
- Obrázek č. 9** Schéma normálního buněčného cyklu
- Obrázek č. 10** Aktivita tukové nadbytečné tukové tkáně a účinek hyperinzulinémie na buňku
- Obrázek č. 12** Diagnózy zahrnuté do diabetes mellitus 2. typu a zhoubných nádorů jater, slinivky břišní, ledvin, močového měchýře, kolorekta a rekta ve vzorku zkoumaných pojištěnců

### 10.2 Grafy

- Graf č. 1** Množství pacientů s DM2T léčených jednotlivými léčivy v České republice v letech 2013-2017
- Graf č. 2** Prevalence DM2T v ČR na 1 000 obyvatel v letech 2014-2017
- Graf č. 3** Incidence vybraných zhoubných nádorů ve světě v roce 2020
- Graf č. 4** Mortalita vybraných zhoubných nádorů ve světě v roce 2020
- Graf č. 5** Incidence karcinomů na 100 000 obyvatel nad 40 let celosvětově v roce 2020
- Graf č. 6** Mortalita karcinomů na 100 000 obyvatel nad 40 let celosvětově v roce 2020
- Graf č. 7** Incidence karcinomů na 100 000 obyvatel v ČR v roce 2020
- Graf č. 8** Mortalita karcinomů na 100 000 obyvatel v ČR v roce 2020
- Graf č. 9** Incidence karcinomů na 100 000 obyvatel nad 40 let v ČR v roce 2020
- Graf č. 10** Mortalita karcinomů na 100 000 obyvatel nad 40 let v ČR v roce 2020
- Graf č. 11** Incidence zhoubných novotvarů jater v České republice v letech 1980-2017
- Graf č. 12** Mortalita zhoubných novotvarů jater v České republice v letech 1980-2017
- Graf č. 13** Incidence zhoubných novotvarů slinivky břišní v České republice v letech 1980-2017

<b>Graf č. 14</b>	Mortalita zhoubných novotvarů slinivky břišní v České republice v letech 1980-2017
<b>Graf č. 15</b>	Incidence zhoubných novotvarů kolorekta a rekta v České republice v letech 1980-2017
<b>Graf č. 16</b>	Mortalita zhoubných novotvarů kolorekta a rekta v České republice v letech 1980-2017
<b>Graf č. 17</b>	Incidence zhoubných novotvarů ledvin v České republice v letech 1980-2017
<b>Graf č. 18</b>	Mortalita zhoubných novotvarů ledvin v České republice v letech 1980-2017
<b>Graf č. 19</b>	Incidence zhoubných novotvarů močového měchýře v České republice v letech 1980-2017
<b>Graf č. 20</b>	Mortalita zhoubných novotvarů močového měchýře v České republice v letech 1980-2017
<b>Graf č. 21</b>	Porovnání prevalence zhoubných nádorů u skupiny s DM2T se skupinou bez DM2T
<b>Graf č. 22</b>	Porovnání prevalence zhoubných nádorů u skupiny žen s DM2T se skupinou žen bez DM2T
<b>Graf č. 23</b>	Porovnání prevalence zhoubných nádorů u skupiny mužů s DM2T se skupinou mužů bez DM2T
<b>Graf č. 24</b>	Procento pojištěnců s DM2T z celkového počtu pojištěnců
<b>Graf č. 25</b>	Počet pojištěnců s výskytem zhoubného nádoru jater, pankreatu, tlustého střeva, ledvin a močového měchýře a jejich procentuální zastoupení z celkového počtu pojištěnců
<b>Graf č. 26</b>	Počet pojištěnců s DM2T a zhoubným nádorem zároveň z celkového počtu pojištěnců

### 10.3 Tabulky

<b>Tabulka č. 1</b>	Rozdělení léčiv DM2T do skupin podle způsobu podávání
<b>Tabulka č. 2</b>	Prevalence DM2T a zhoubných nádorů u vzorku pojištěnců
<b>Tabulka č. 3</b>	Procento pojištěnců s diagnózou vybraného zhoubného nádoru a DM2T
<b>Tabulka č. 4</b>	Relativní riziko pro jednotlivé zhoubné nádory u pacientů s DM2T
<b>Tabulka č. 5</b>	Relativní riziko pro vznik zhoubného nádoru u pacientů trpících DM2T oproti pacientům bez DM2T, porovnání výsledků diplomové práce s RR z metaanalýzy





## 11 Samostatné přílohy

Příloha č. 1 - Používání léčiva v České republice v letech 2013-2017 (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016)

<i>rok</i>	<i>2013</i>	<i>2014</i>	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>
<b>jen dietou</b>	103360	93 967	84 573	79 765	75 157
<b>PAD - deriváty sulfonylmočoviny</b>	197634	187 740	177 845	167 997	157 079
<b>PAD - metformin</b>	452852	467 165	481 479	484 509	487 371
<b>PAD - glinidy</b>	16998	17 645	18 292	17 038	21 358
<b>PAD - glitazony</b>	18026	18 619	19 211	20 423	22 760
<b>PAD - akarbóza</b>	5667	5 211	4 756	4 334	4 883
<b>PAD - inhibitory DPP-IV</b>	53194	68 597	84 000	97 540	106 118
<b>inkretinová mimetika</b>	10943	12 168	13 393	14 439	17 024
<b>inzulin - konvenčně</b>	68577	67 949	67 321	71 864	70 588
<b>inzulin - intenzifikovaně</b>	91226	92 303	93 380	94 236	92 962
<b>inzulin - pumpou</b>	589	760	931	818	999

Příloha č. 2 - Prevalence DM2T v České republice na 1000 obyvatel (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016)

<i>rok</i>	<i>celkem</i>	<i>muži</i>	<i>ženy</i>
<b>2014</b>	74,9	73,1	76,6
<b>2015</b>	74,6	73,5	75,7
<b>2016</b>	74,5	74,1	74,9
<b>2017</b>	74,2	74,3	74,2

Příloha č. 3 – Celosvětová incidence zhoubných nádorů v roce 2020 na 100 000 obyvatel (International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

	<i>zhoubný nádor jater</i>	<i>zhoubný nádor kolorekta a rektu</i>	<i>zhoubný nádor slinivky</i>	<i>zhoubný nádor močového měchýře</i>	<i>zhoubný nádor ledvin</i>
<b>obě pohlaví</b>	11,6	24,8	6,4	7,4	5,5
<b>muži</b>	16,1	27,1	6,7	11,2	6,9
<b>ženy</b>	7,1	22,4	6	3,4	4,1

Příloha č. 4 - Celosvětová mortalita zhoubných nádorů v roce 2020 na 100 000 obyvatel (International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

	<i>zhoubný nádor jater</i>	<i>zhoubný nádor kolorekta a rektá</i>	<i>zhoubný nádor slinivky</i>	<i>zhoubný nádor močového měchýře</i>	<i>zhoubný nádor ledvin</i>
<b>obě pohlaví</b>	10,7	12	6	2,7	2,3
<b>muži</b>	14,7	13,1	6,3	4	2,9
<b>ženy</b>	6,5	10,9	5,7	1,4	1,6

Příloha č. 5 - Incidence karcinomů na 100 000 obyvatel nad 40 let celosvětově v roce 2020 (International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

<i>Incidence karcinomů na 100 000 obyvatel nad 40 let celosvětově v roce 2020</i>	<i>zhoubný nádor kolorekta a rektá</i>	<i>zhoubný nádor jater</i>	<i>zhoubný nádor slinivky</i>	<i>zhoubný nádor ledvin</i>	<i>zhoubný nádor močového měchýře</i>
<b>obě pohlaví</b>	65,8	30,3	17,1	14	19,8
<b>ženy</b>	57,2	17,9	15,7	10	8,8
<b>muži</b>	74,8	43,3	18,7	18,3	31,3

Příloha č. 6 - Mortalita karcinomů na 100 000 obyvatel nad 40 let celosvětově v roce 2020 (International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

<i>Mortalita karcinomů na 100 000 obyvatel nad 40 let celosvětově v roce 2020</i>	<i>zhoubný nádor kolorekta a rektá</i>	<i>zhoubný nádor jater</i>	<i>zhoubný nádor slinivky</i>	<i>zhoubný nádor ledvin</i>	<i>zhoubný nádor močového měchýře</i>
<b>obě pohlaví</b>	32	27,9	16,1	6	7,4
<b>ženy</b>	27,9	16,7	14,8	4,1	3,6
<b>muži</b>	36,3	39,8	17,6	8	11,3

Příloha č. 7 - Incidence karcinomů na 100 000 obyvatel v ČR v roce 2020 (International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

<i>Incidence karcinomů na 100 000 obyvatel v ČR v roce 2020</i>	<i>zhoubný nádor kolorekta a rektá</i>	<i>zhoubný nádor jater</i>	<i>zhoubný nádor slinivky</i>	<i>zhoubný nádor ledvin</i>	<i>zhoubný nádor močového měchýře</i>
<b>obě pohlaví</b>	79,7	9,5	23	30,9	27,4
<b>ženy</b>	64,6	6,6	22,2	22	13
<b>muži</b>	95,2	12,5	23,8	40,2	42,1

Příloha č. 8 - Incidence karcinomů na 100 000 obyvatel nad 40 let v ČR v roce 2020 (International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

<i>Incidence karcinomů na 100 000 obyvatel nad 40 let v ČR v roce 2020</i>	<i>zhoubný nádor kolorekta a rekta</i>	<i>zhoubný nádor jater</i>	<i>zhoubný nádor slinivky</i>	<i>zhoubný nádor ledvin</i>	<i>zhoubný nádor močového měchýře</i>
<b>obě pohlaví</b>	142,4	17	41,3	55	49,1
<b>ženy</b>	111,6	11,5	38,6	37,7	22,7
<b>muži</b>	176,4	23,1	44,3	74	78,1

Příloha č. 9 - Mortalita karcinomů na 100 000 obyvatel v ČR v roce 2020 (International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

<i>Mortalita karcinomů na 100 000 obyvatel v ČR v roce 2020</i>	<i>zhoubný nádor kolorekta a rekta</i>	<i>zhoubný nádor jater</i>	<i>zhoubný nádor slinivky</i>	<i>zhoubný nádor ledvin</i>	<i>zhoubný nádor močového měchýře</i>
<b>obě pohlaví</b>	32,2	8,2	20,6	10,7	8,6
<b>ženy</b>	26,3	6,1	19,7	7,6	4,5
<b>muži</b>	38,1	10,3	21,5	13,9	12,8

Příloha č. 10 - Mortalita karcinomů na 100 000 obyvatel nad 40 let v ČR v roce 2020 (International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

<i>Mortalita karcinomů na 100 000 obyvatel nad 40 let v ČR v roce 2020</i>	<i>zhoubný nádor kolorekta a rekta</i>	<i>zhoubný nádor jater</i>	<i>zhoubný nádor slinivky</i>	<i>zhoubný nádor ledvin</i>	<i>zhoubný nádor močového měchýře</i>
<b>obě pohlaví</b>	57,8	14,7	37,1	14,7	15,5
<b>ženy</b>	45,8	10,6	34,4	13,3	7,9
<b>muži</b>	71	19,1	40	25,9	23,8

Příloha č. 11 – Incidence zhoubných nádorů jater v České republice v letech 1980-2017 na 100 000 obyvatel (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016)

<i>rok</i>	<i>muži</i>	<i>ženy</i>	<i>obyvatelé ČR</i>
<b>1980</b>	6,9	3,6	5,2
<b>1981</b>	6,7	4,2	5,4
<b>1982</b>	6,6	4,0	5,2
<b>1983</b>	7,3	3,5	5,3
<b>1984</b>	6,9	4,3	5,5
<b>1985</b>	7,0	3,9	5,4
<b>1986</b>	6,8	4,0	5,4
<b>1987</b>	8,0	4,7	6,3
<b>1988</b>	8,3	4,6	6,4

<b>1989</b>	9,1	5,0	7,0
<b>1990</b>	8,5	5,2	6,8
<b>1991</b>	8,7	4,9	6,8
<b>1992</b>	8,3	5,0	6,6
<b>1993</b>	8,8	5,5	7,1
<b>1994</b>	8,9	6,0	7,4
<b>1995</b>	10,2	5,4	7,7
<b>1996</b>	10,2	5,9	7,9
<b>1997</b>	10,9	5,7	8,2
<b>1998</b>	10,5	5,6	8,0
<b>1999</b>	10,4	5,4	7,8
<b>2000</b>	10,2	5,2	7,6
<b>2001</b>	9,6	5,4	7,5
<b>2002</b>	10,5	5,4	7,9
<b>2003</b>	10,9	5,5	8,1
<b>2004</b>	9,8	5,5	7,6
<b>2005</b>	11,1	6,1	8,5
<b>2006</b>	11,0	5,7	8,3
<b>2007</b>	11,5	6,5	9,0
<b>2008</b>	11,0	5,8	8,3
<b>2009</b>	10,8	5,4	8,1
<b>2010</b>	13,0	5,9	9,4
<b>2011</b>	11,6	6,2	8,9
<b>2012</b>	10,9	5,7	8,2
<b>2013</b>	11,4	5,9	8,6
<b>2014</b>	12,5	5,5	8,9
<b>2015</b>	12,0	6,2	9,0
<b>2016</b>	11,7	6,2	8,9
<b>2017</b>	12,2	6,2	9,1

Příloha č. 12– Incidence zhoubných nádorů slinivky břišní v České republice v letech 1980-2017 na 100 000 obyvatel (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016)

<i>rok</i>	<i>muži</i>	<i>ženy</i>	<i>obyvatelé ČR</i>
<b>1980</b>	11,4	9,1	10,2
<b>1981</b>	11,9	10,0	10,9
<b>1982</b>	12,5	9,1	10,8
<b>1983</b>	12,2	9,1	10,6
<b>1984</b>	13,9	9,7	11,7
<b>1985</b>	12,7	10,4	11,5
<b>1986</b>	13,4	10,6	11,9
<b>1987</b>	15,2	12,3	13,7
<b>1988</b>	13,8	10,9	12,3
<b>1989</b>	14,8	12,5	13,6
<b>1990</b>	15,4	12,0	13,7
<b>1991</b>	14,8	13,1	13,9
<b>1992</b>	15,6	12,9	14,2

<b>1993</b>	15,3	13,4	14,3
<b>1994</b>	15,0	14,1	14,5
<b>1995</b>	14,4	13,2	13,8
<b>1996</b>	16,2	14,3	15,2
<b>1997</b>	16,0	15,0	15,5
<b>1998</b>	16,3	15,2	15,7
<b>1999</b>	15,2	14,2	14,7
<b>2000</b>	16,3	15,0	15,7
<b>2001</b>	15,9	15,4	15,7
<b>2002</b>	17,5	16,0	16,7
<b>2003</b>	17,9	16,1	17,0
<b>2004</b>	17,5	15,8	16,6
<b>2005</b>	18,6	17,3	17,9
<b>2006</b>	19,5	18,1	18,8
<b>2007</b>	19,6	18,8	19,2
<b>2008</b>	19,6	18,2	18,9
<b>2009</b>	19,3	18,9	19,1
<b>2010</b>	21,4	18,6	20,0
<b>2011</b>	21,8	20,4	21,1
<b>2012</b>	21,1	18,2	19,7
<b>2013</b>	21,2	19,4	20,3
<b>2014</b>	22,2	21,1	21,6
<b>2015</b>	22,0	20,4	21,2
<b>2016</b>	22,9	20,5	21,7
<b>2017</b>	21,9	20,0	21,0

Příloha č. 13– Incidence zhoubných nádorů kolorekta a rekta v České republice v letech 1980-2017 na 100 000 obyvatel (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016)

<i>rok</i>	<i>muži</i>	<i>ženy</i>	<i>obyvatelé ČR</i>
<b>1980</b>	45,0	37,0	40,9
<b>1981</b>	46,2	37,6	41,8
<b>1982</b>	49,7	36,9	43,1
<b>1983</b>	48,1	40,7	44,3
<b>1984</b>	48,3	40,4	44,2
<b>1985</b>	53,1	41,6	47,2
<b>1986</b>	54,5	42,0	48,1
<b>1987</b>	54,8	42,9	48,7
<b>1988</b>	60,1	46,8	53,3
<b>1989</b>	60,3	47,0	53,4
<b>1990</b>	58,9	45,9	52,2
<b>1991</b>	66,8	51,2	58,8
<b>1992</b>	65,5	53,3	59,2
<b>1993</b>	68,2	53,5	60,7
<b>1994</b>	71,6	53,4	62,2
<b>1995</b>	73,6	56,7	64,9
<b>1996</b>	76,1	58,7	67,1

<b>1997</b>	83,8	57,6	70,3
<b>1998</b>	82,2	60,8	71,2
<b>1999</b>	85,0	59,5	71,9
<b>2000</b>	87,0	59,6	72,9
<b>2001</b>	89,1	62,5	75,4
<b>2002</b>	96,5	63,7	79,7
<b>2003</b>	93,1	62,9	77,6
<b>2004</b>	94,2	64,1	78,8
<b>2005</b>	95,9	61,9	78,5
<b>2006</b>	91,6	60,8	75,9
<b>2007</b>	92,6	60,3	76,1
<b>2008</b>	95,0	62,4	78,4
<b>2009</b>	94,1	62,7	78,1
<b>2010</b>	96,6	61,2	78,5
<b>2011</b>	92,3	62,9	77,4
<b>2012</b>	92,3	58,7	75,2
<b>2013</b>	92,6	61,2	76,7
<b>2014</b>	95,7	63,3	79,2
<b>2015</b>	92,4	59,4	75,6
<b>2016</b>	89,2	57,1	72,9
<b>2017</b>	84,5	54,5	69,3

Příloha č. 14 – Incidence zhoubných nádorů ledvin v České republice v letech 1980-2017 na 100 000 obyvatel (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016)

<i>rok</i>	<i>muži</i>	<i>ženy</i>	<i>obyvatelé čr</i>
<b>1980</b>	10,2	5,5	7,8
<b>1981</b>	11,1	6,3	8,6
<b>1982</b>	11,0	5,8	8,3
<b>1983</b>	11,5	6,5	8,9
<b>1984</b>	12,8	6,3	9,5
<b>1985</b>	12,9	7,2	9,9
<b>1986</b>	14,0	8,2	11,0
<b>1987</b>	15,0	8,7	11,8
<b>1988</b>	16,2	8,3	12,1
<b>1989</b>	16,8	10,0	13,3
<b>1990</b>	16,7	11,5	14,0
<b>1991</b>	20,5	11,6	15,9
<b>1992</b>	20,8	12,7	16,6
<b>1993</b>	20,6	14,8	17,6
<b>1994</b>	26,8	18,2	22,4
<b>1995</b>	26,7	17,7	22,1
<b>1996</b>	29,6	17,3	23,3
<b>1997</b>	29,2	17,4	23,1
<b>1998</b>	28,7	16,9	22,7
<b>1999</b>	28,5	16,9	22,5

<b>2000</b>	28,2	18,5	23,2
<b>2001</b>	28,5	17,9	23,1
<b>2002</b>	32,8	18,2	25,3
<b>2003</b>	33,8	18,3	25,8
<b>2004</b>	34,7	20,3	27,3
<b>2005</b>	36,1	19,9	27,8
<b>2006</b>	33,8	18,7	26,1
<b>2007</b>	35,8	20,5	28,0
<b>2008</b>	36,3	19,8	27,9
<b>2009</b>	36,1	19,9	27,9
<b>2010</b>	36,2	20,1	28,0
<b>2011</b>	38,4	20,2	29,2
<b>2012</b>	38,2	21,2	29,5
<b>2013</b>	37,9	22,1	29,8
<b>2014</b>	40,4	21,9	31,0
<b>2015</b>	38,6	19,5	28,9
<b>2016</b>	39,1	22,7	30,8
<b>2017</b>	37,7	20,6	29,0

Příloha č. 15 – Incidence zhoubných nádorů močového měchýře v České republice v letech 1980-2017 na 100 000 obyvatel (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016)

<i>rok</i>	<i>muži</i>	<i>ženy</i>	<i>obyvatelé čr</i>
<b>1980</b>	14,5	3,8	9,0
<b>1981</b>	15,3	3,4	9,2
<b>1982</b>	16,3	4,4	10,2
<b>1983</b>	16,7	4,1	10,2
<b>1984</b>	16,7	4,4	10,4
<b>1985</b>	17,2	4,5	10,7
<b>1986</b>	17,8	5,0	11,2
<b>1987</b>	19,0	5,6	12,1
<b>1988</b>	19,0	5,1	11,8
<b>1989</b>	18,0	5,5	11,6
<b>1990</b>	20,1	5,4	12,5
<b>1991</b>	21,5	6,9	14,0
<b>1992</b>	23,5	6,7	14,9
<b>1993</b>	23,9	7,8	15,6
<b>1994</b>	24,2	8,0	15,9
<b>1995</b>	25,7	8,7	16,9
<b>1996</b>	27,4	9,6	18,3
<b>1997</b>	27,1	9,4	18,0
<b>1998</b>	28,8	9,8	19,0
<b>1999</b>	28,9	10,6	19,5
<b>2000</b>	28,4	10,0	19,0
<b>2001</b>	29,9	10,2	19,8

<b>2002</b>	30,9	10,8	20,6
<b>2003</b>	33,0	10,7	21,6
<b>2004</b>	33,4	12,4	22,7
<b>2005</b>	33,0	11,3	21,9
<b>2006</b>	31,4	11,0	21,0
<b>2007</b>	32,0	11,6	21,6
<b>2008</b>	31,3	11,6	21,3
<b>2009</b>	32,2	10,7	21,3
<b>2010</b>	31,7	11,1	21,2
<b>2011</b>	31,7	10,3	20,8
<b>2012</b>	31,8	11,1	21,2
<b>2013</b>	30,7	11,0	20,7
<b>2014</b>	31,7	11,0	21,2
<b>2015</b>	31,5	10,2	20,7
<b>2016</b>	30,3	10,2	20,1
<b>2017</b>	30,5	10,5	20,4

Příloha č. 16 – Mortalita zhoubných nádorů jater v České republice v letech 1994-2017 na 100 000 obyvatel (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016)

<i>rok</i>	<i>muži</i>	<i>ženy</i>	<i>obyvatelé čr</i>
<b>1994</b>	10,2	6,9	8,5
<b>1995</b>	11,7	7,2	9,4
<b>1996</b>	11,3	7,0	9,1
<b>1997</b>	11,9	7,4	9,6
<b>1998</b>	11,4	6,8	9,0
<b>1999</b>	11,2	7,2	9,1
<b>2000</b>	11,1	7,2	9,1
<b>2001</b>	11,1	7,3	9,2
<b>2002</b>	11,7	7,1	9,3
<b>2003</b>	12,7	7,7	10,1
<b>2004</b>	11,8	7,1	9,4
<b>2005</b>	10,6	6,5	8,5
<b>2006</b>	11,0	6,2	8,6
<b>2007</b>	9,8	6,2	8,0
<b>2008</b>	9,7	5,6	7,6
<b>2009</b>	8,9	5,1	7,0
<b>2010</b>	11,1	5,2	8,1
<b>2011</b>	9,5	5,2	7,3
<b>2012</b>	9,2	5,7	7,4
<b>2013</b>	10,1	5,8	7,9
<b>2014</b>	10,7	5,1	7,8
<b>2015</b>	9,9	5,7	7,8
<b>2016</b>	9,9	5,8	7,8
<b>2017</b>	10,9	6,1	8,4



Příloha č. 17 – Mortalita zhoubných nádorů slinivky břišní v České republice v letech 1994-2017 na 100 000 obyvatel (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016)

<i>rok</i>	<i>muži</i>	<i>ženy</i>	<i>obyvatelé čr</i>
1994	14,6	13,6	14,1
1995	14,9	14,2	14,5
1996	15,2	13,7	14,4
1997	15,6	14,4	14,9
1998	15,4	14,0	14,7
1999	14,4	14,0	14,2
2000	15,5	15,0	15,2
2001	16,0	15,6	15,8
2002	16,8	14,9	15,8
2003	17,7	16,1	16,9
2004	17,2	16,3	16,8
2005	18,7	16,7	17,7
2006	17,7	18,2	17,9
2007	17,8	16,8	17,3
2008	16,8	17,0	16,9
2009	18,6	16,6	17,6
2010	18,8	17,0	17,9
2011	20,1	18,6	19,4
2012	19,0	16,9	17,9
2013	19,6	18,3	19,0
2014	19,6	18,4	19,0
2015	20,0	18,3	19,2
2016	20,4	19,0	19,7
2017	20,7	18,7	19,7

Příloha č. 18 – Mortalita zhoubných nádorů kolorekta a rektu v České republice v letech 1994-2017 na 100 000 obyvatel (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016)

<i>rok</i>	<i>muži</i>	<i>ženy</i>	<i>obyvatelé čr</i>
1994	47,7	35,2	41,3
1995	46,2	35,8	40,9
1996	45,9	35,1	40,4
1997	47,2	35,9	41,4
1998	48,8	34,2	41,3
1999	48,6	35,9	42,1
2000	49,5	35,3	42,2
2001	49,0	35,9	42,3
2002	51,0	35,6	43,1
2003	51,7	38,3	44,8
2004	51,9	36,6	44,1
2005	48,9	33,5	41,0
2006	48,2	32,4	40,1
2007	44,3	30,5	37,3

<b>2008</b>	44,4	29,9	37,0
<b>2009</b>	44,2	29,0	36,5
<b>2010</b>	43,3	29,4	36,2
<b>2011</b>	40,3	28,5	34,3
<b>2012</b>	40,7	28,4	34,5
<b>2013</b>	39,6	26,7	33,0
<b>2014</b>	38,3	27,1	32,6
<b>2015</b>	39,4	26,8	33,0
<b>2016</b>	39,3	25,3	32,2
<b>2017</b>	40,0	25,4	32,6

Příloha č. 19 – Mortalita zhoubných nádorů ledvin v České republice v letech 1994-2017 na 100 000 obyvatel (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016)

<i>rok</i>	<i>muži</i>	<i>ženy</i>	<i>obyvatelé čr</i>
<b>1994</b>	14,6	9,4	12,0
<b>1995</b>	14,1	8,8	11,4
<b>1996</b>	14,8	7,8	11,2
<b>1997</b>	13,2	7,8	10,4
<b>1998</b>	13,9	8,5	11,1
<b>1999</b>	13,6	8,1	10,8
<b>2000</b>	14,6	8,7	11,5
<b>2001</b>	14,8	9,1	11,9
<b>2002</b>	15,1	8,6	11,8
<b>2003</b>	16,2	9,1	12,6
<b>2004</b>	15,0	8,6	11,7
<b>2005</b>	14,4	8,2	11,3
<b>2006</b>	13,6	7,3	10,4
<b>2007</b>	13,2	7,5	10,3
<b>2008</b>	13,3	7,3	10,2
<b>2009</b>	12,1	7,4	9,7
<b>2010</b>	12,8	7,3	10,0
<b>2011</b>	12,6	7,4	10,0
<b>2012</b>	12,2	8,2	10,2
<b>2013</b>	12,5	7,3	9,8
<b>2014</b>	11,9	7,3	9,5
<b>2015</b>	13,1	7,0	10,0
<b>2016</b>	12,4	6,5	9,4
<b>2017</b>	12,5	7,0	9,7

Příloha č. 20 – Mortalita zhoubných nádorů močového měchýře v České republice v letech 1994-2017 na 100 000 obyvatel (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2016)

<i>rok</i>	<i>muži</i>	<i>ženy</i>	<i>obyvatelé čr</i>
<b>1994</b>	9,9	3,3	6,5
<b>1995</b>	10,1	3,2	6,5
<b>1996</b>	9,3	3,3	6,2
<b>1997</b>	9,6	3,2	6,3
<b>1998</b>	10,0	3,7	6,8
<b>1999</b>	9,4	3,8	6,5
<b>2000</b>	10,8	3,9	7,3
<b>2001</b>	10,7	4,1	7,3
<b>2002</b>	11,2	3,8	7,4
<b>2003</b>	10,8	3,6	7,1
<b>2004</b>	11,3	4,2	7,7
<b>2005</b>	10,2	3,8	6,9
<b>2006</b>	10,5	4,1	7,3
<b>2007</b>	9,9	3,7	6,8
<b>2008</b>	10,0	4,1	7,0
<b>2009</b>	10,5	4,1	7,2
<b>2010</b>	10,8	4,0	7,3
<b>2011</b>	9,8	3,6	6,7
<b>2012</b>	10,3	4,0	7,1
<b>2013</b>	10,4	4,4	7,3
<b>2014</b>	10,9	4,3	7,5
<b>2015</b>	11,0	4,5	7,7
<b>2016</b>	11,2	4,3	7,7
<b>2017</b>	11,8	4,1	7,9

Příloha č. 21- celosvětová prevalence zhoubných nádorů v roce 2020 u populace nad 40 let (International Agency for Cancer research (IACR) 2020)

<i>Počet na 100 000 obyvatel nad 40 let v roce 2020</i>	<i>obě pohlaví</i>
<b>ZN jater</b>	14,8
<b>ZN pankreatu</b>	7,3
<b>ZN kolorekta a rekta</b>	49,5
<b>ZN ledvin</b>	10,5
<b>ZN močového měchýře</b>	15,7