

Diabezita a nádorové choroby

Doc. PharmDr. Daniela Mináriková, PhD., MSc.¹, MUDr. Tomáš Harag², doc. MUDr. Peter Minárik, PhD., MSc.^{3,4,5}

¹Katedra organizácie a riadenia farmácie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

²Neurochirurgická klinika, Univerzitná nemocnica – Nemocnica svätého Michala, a. s., Bratislava

³Ústav zdravotníckych disciplín, Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava

⁴II. rádiologická klinika LF UK a OÚSA, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

⁵Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied, Bratislava

Výskyt nadhmotnosti a obezity nadobudol pandemické rozmery po celom svete. Medzi početné komorbidity obezity patria aj onkologické choroby. Riziko viacerých zhubných nádorov zvyšuje okrem obezity aj diabetes mellitus 2. typu. Obezita aj diabetes mellitus prispievajú k vzniku nádorových chorôb nezávisle, pričom ich vplyv môže byť aditívny alebo synergický. Epidemiologické údaje potvrdili, že medzi obezitou, diabetes mellitus a medzi zvýšeným rizikom incidencie zhubných nádorov existuje viacero súvislostí a väzieb. Existujú silné dôkazy o tom, že nadhmotnosť (BMI 25,0 – 29,9 kg/m²) a obezita (BMI ≥ 30,0 kg/m²) počas dospelosti zvyšujú riziko karcinómov ústnej dutiny, faryngu, laryngu, ezofágu (adenokarcinóm), žalúdka (kardia), pankreasu, žlčníka, pečene, kolorekta, prsníka (po menopauze), ovárií, endometria, prostaty (pokročilý karcinóm) a obličiek. Na druhej strane, nadhmotnosť a obezita u dospelých žien pred menopauzou znižuje riziko karcinómu prsníka pred menopauzou. Nadhmotnosť a obezita u mladých žien vo veku 18 – 30 rokov znižuje aj riziko karcinómu prsníka po menopauze. Obezita a diabetes mellitus prispievajú k zvýšenej incidencii viacerých druhov karcinómov nezávislými metabolickými, hormonálnymi a imunologickými mechanizmami. Liečba diabetes mellitus inzulínom zvyšuje riziko niektorých zhubných nádorov. Liečba metformínom naopak riziko niektorých zhubných nádorov znižuje.

Kľúčové slová: obezita, nadhmotnosť, diabetes mellitus, rakovina, zhubné nádory

Diabetes and cancer

The incidence of overweight and obesity has become pandemic throughout the world. Numerous co-morbidities of obesity include also cancer. In addition to obesity, type 2 diabetes mellitus increases the risk of multiple cancers, too. Both obesity and diabetes mellitus contribute independently to cancer, and their effects may be additive or synergistic. Epidemiological data have confirmed that there are several correlations and links between obesity, diabetes, and the increased risk of cancer incidence. There is strong evidence that overweight (BMI 25.0–29.9 kg/m²) and obesity (BMI ≥ 30.0 kg/m²) in adulthood increase the risk of carcinomas of oral cavity, pharynx, larynx, oesophagus (adenocarcinoma), stomach (cardia), pancreas, gallbladder, liver, colorectum, breast (post-menopause), ovaries, endometrium, prostate (advanced cancer) and kidney. On the other hand, overweight and obesity in adult women before menopause reduces the risk of post-menopausal breast cancer. Overweight and obesity in young women aged 18–30 years also reduces the risk of post-menopausal breast cancer. Obesity and diabetes mellitus contribute to the increased incidence of multiple cancers through independent metabolic, hormonal and immunological mechanisms. Insulin treatment of diabetes mellitus increases the risk of some cancers. On the other hand, treatment with metformin reduces the risk of certain types of cancers.

Key words: obesity, overweight, diabetes mellitus, cancer, malignant tumours

Via pract., 2020;17(6):251-258

Úvod

Nadhmotnosť a obezita sa stali globálnymi pandémiami s ničivými následkami pre ľudskú populáciu. Po tabaku a ozbrojenom násilí znamenajú tretiu najvyššiu celosvetovú zdravotnú a sociálnu záťaž (1). Podľa OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development – Organizácia pre hospodársku spoluprácu a rozvoj) bolo v roku 2015 obéznych 19,5 % populácie, ale v krajinách ako Nový Zéland, Mexiko a Spojené štáty americké toto číslo prekročilo 30 %. Obezita hrá hlavnú úlohu v morbidite a mortalite najvýznamnejších chro-

nických chorôb, ako sú kardiovaskulárne, respiračné a muskuloskeletálne choroby. Je takisto hlavným faktorom, ktorý podporuje rozvoj diabetes mellitus 2. typu (DM2T), vysokého krvného tlaku a dyslipidémie. Obezita je tiež významný rizikový faktor, ktorý prispieva k vzniku nádorových chorôb a dokonca sa udáva, že predbehná aj taký rizikový faktor rakoviny, ako je fajčenie (2). Existuje presvedčivá asociácia medzi nadhmotnosťou/obezitou a rakovinou prsníka, kolorektálnym karcinómom, čo sú dve najbežnejšie nádorové choroby na svete. Svetová zdravotnícka organizácia (World

Health Organization – WHO) uvádza, že 39 % dospelých populácie na svete má nadhmotnosť a viac ako 13 % je obéznych; tieto údaje sa od roku 1980 zdvojnásobili. Medzi dospelými trpí na diabetes mellitus 9 % a očakáva sa, že do roku 2030 sa toto číslo zdvojnásobí. Podobne WHO očakáva o 70 % viac prípadov zhubných nádorov do roku 2030 (3). Obezita sa považuje za spoločný rizikový faktor dvoch závažných chorôb – DM2T a rakoviny (4). Obezita sa asociuje s rizikom DM2T a obezita spolu s DM2T (**diabezita**) sú rizikovými faktormi mnohých druhov nádorových chorôb.

Obezita a nádorové choroby

Jedna z prvých významných prospektívnych štúdií z roku 2003 potvrdila, že zvýšená telesná hmotnosť a adipozita sa spájajú s vyšším rizikom niektorých druhov zhubných nádorov, ako aj s vyššou úmrtnosťou na všetky druhy nádorových chorôb (5).

Incidencia nádorových chorôb nesúvisiacich s nadhmotnosťou a obezitou sa podľa publikovaných informácií počas prvých dvoch desaťročí tohto storočia znížila. Avšak incidencia tých nádorových ochorení, ktoré súvisia s nadhmotnosťou a obezitou, sa zvýšila. V roku 2014 až 40 % všetkých nádorových chorôb (55 % u žien a 24 % u mužov) súviselo a nadhmotnosťou a obezitou, pričom išlo predovšetkým o kolorektálny karcinóm, postmenopauzálny karcinóm prsníka a karcinóm endometria. Udáva sa, že nádorové choroby súvisiace s nadhmotnosťou/obezitou sú častejšie vo veku nad 50 rokov, u žien a vo vyspelých krajinách. Každé zvýšenie BMI o 5 % sa spája s 10 % vyšším rizikom úmrtia na rakovinu (6). Na základe epidemiologických štúdií Svetový fond pre výskum rakoviny (World Cancer Research Fund – WCRF) a Americký inštitút pre výskum rakoviny (American Institute for Cancer Research – AICR) v roku 2007 publikovali komplexnú správu, v ktorej konštatovali, že obezita je rizikovým faktorom viacerých druhov zhubných nádorov vrátane rakoviny hrubého čreva a konečníka, endometria, prsníka po menopauze, obličiek, pažeráka, pankreasu, žľaznice a pečene. Okrem toho obezita zhoršuje výsledky liečby a prognózu onkologického ochorenia s priamym dopadom na zvyšujúcu sa mortalitu v dôsledku samotných nádorov (7).

V roku 2018 tieto inštitúcie na základe metaanalýz a systematických prehľadov publikovaných do roku 2015 zverejnili ďalšie dôkazy a odporúčania, ktoré sa týkajú súvislosti medzi nadhmotnosťou/obezitou a nádorovými chorobami. Zhodujú sa v tom, že existujú presvedčivé dôkazy o spojení nadhmotnosti/obezity a zvýšeného rizika rakoviny pažeráka, hrubého čreva a rekta, pečene, pankreasu, postmenopauzálny rakoviny prsníka, endometria a adenokarcinómu obličiek. Nižší stupeň dôkazu sa zistil v prípade

rakoviny žalúdka (kardie), žľaznice a vaječníkov, úst, hltana, hrtana, krčka maternice a premenopauzálny rakoviny prsníka. Rozdiel v incidencii a mortalite rakoviny prostaty vo vzťahu k obezite nie je celkom objasnený, ale predpokladá sa, že nižšie hladiny testosterónu u obéznych mužov majú určitý protektívny efekt. Ak však rakovina vznikne, ďalšie faktory, ako napr. inzulín a lipidy, podporujú agresívny rast nádoru. Zdá sa teda, že obezita znižuje riziko lokalizovaného karcinómu prostaty, avšak zvyšuje riziko agresívnej formy metastázujúceho karcinómu prostaty (7, 8).

Všeobecne zaužívaným parametrom na vyjadrenie stupňa obezity je Body Mass Index (BMI). Lepším parametrom na posúdenie kardiometabolických i onkogénnych rizík je však obvod pásu, pretože lepšie koreluje s viscerálnou adipozitou a inzulínovou rezistenciou, ako aj s ďalšími markermi metabolických porúch, medzi ktoré patrí napríklad dyslipidémia a intolerancia glukózy. Tieto poruchy metabolizmu sa asociujú predovšetkým s rozvojom DM2T. Onkogénne riziko sa naopak znižuje, ak dôjde k úbytku telesnej hmotnosti, či už chirurgickými, alebo konzervatívnymi postupmi (9). Je však potrebné dôsledne rozlišovať medzi chcenou, resp. želanou stratou telesnej (nad)hmotnosti u obéznych pacientov a nechceným úbytkom hmotnosti v dôsledku samotného nádoru, ktorý môže vyústiť do malnutricie až nádorovej kachexie. Nechcené chudnutie spôsobené zvýšenými metabolickými nárokmi tumoru, prípadne nádorom spôsobenými ťažkosťami alebo ako dôsledok protinádorovej liečby má totiž opačný dopad a úmrtnosť pacientov zvyšuje.

Diabetes mellitus a nádorové choroby

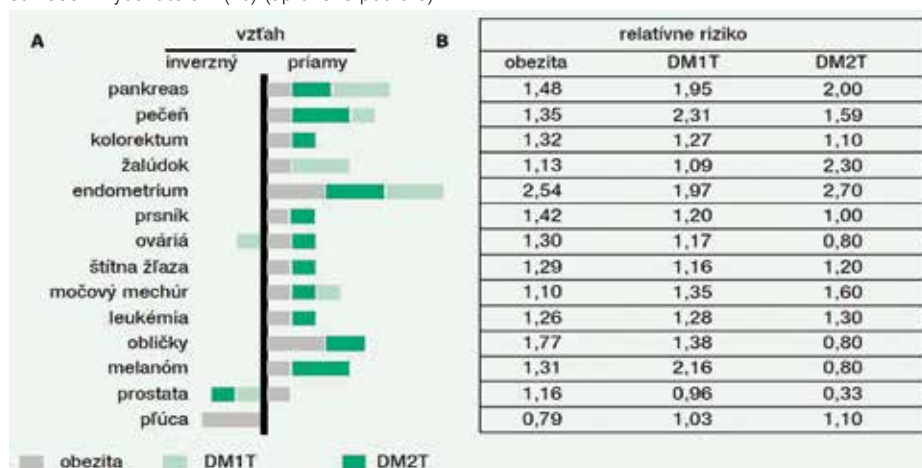
Presvedčivé dôkazy o tom, že diabetes mellitus zvyšuje riziko nádorových chorôb a ovplyvňuje ich mortalitu, potvrdilo mnoho vedeckých štúdií a metaanalýz. Súhrnný prehľad 18 metaanalýz potvrdil, že pacienti s DM2T majú vyššie relatívne riziko karcinómu prsníka, kolorekta, intrahepatálneho cholangiokarcinómu. Súhrnná analýza 19 kohortových štúdií publikovaná v roku 2017 potvrdila pozitívny vzťah medzi cukrovkou a ra-

kovinou prsníka, kolorekta, žľazových ciest a endometria. Medzi ďalšie druhy zhubných nádorov, ktoré sa významne asociovali s cukrovkou, patrili karcinómy pečene, žľaznice, pankreasu, vaječníkov, prostaty, obličiek a štítnej žľazy (10, 11). Ďalším potvrdeným zistením veľkých metaanalýz je menšie riziko karcinómov prostaty u mužov s DM2T v porovnaní s bežnou populáciou, čo sa vysvetľuje nižšími hladinami testosterónu a prostatického špecifického antigénu (PSA) u diabetických pacientov. Na druhej strane, pokiaľ vznikne u diabetikov karcinóm prostaty, jeho prognóza býva horšia (12, 13). V prípade pankreasu sa potvrdilo, že diabetes mellitus môže byť včasným manifestným prejavom karcinómu pankreasu, ale zároveň môže byť aj rizikovým faktorom pre vznik rakoviny pankreasu (14). Publikovali sa aj štúdie, ktoré potvrdili, že incidencia kolorektálneho karcinómu, karcinómu pľúc, krčka maternice, endometria, vaječníkov, pankreasu a prostaty bola vyššia vo včasných štádiách od stanovenia diagnózy diabetes mellitus (DM). Niektoré práce dokonca konštatovali, že pri karcinóme prsníka je nádorové riziko v dôsledku metabolických abnormalít najvyššie v prediabetickom štádiu, čo má za následok, že sa karcinóm prsníka môže prejaviť zavčasu, a to neraz už v čase, keď sa DM len diagnostikuje (15). Doposiaľ neexistuje jednoznačná odpoveď na to, či dlhšie trvanie diabetu ohrozuje vznikom rakoviny viac ako kratšie trvajúci diabetes. V prípade diabetes mellitus 1. typu (DM1T) sa nezistilo rovnako zvýšené riziko rakoviny ako v prípade DM2T. Aj keď významný vplyv na nádorové procesy má už samotná hyperglykémia, zdá sa, že pre zvyšovanie nádorového rizika sú nevyhnutné aj ďalšie faktory, ktoré súvisia s obezitou a ktoré nie sú typické pre DM1T. Štúdie ďalej potvrdili, že pri sledovaní celkovej mortality bola úmrtnosť na nádorové ochorenie vyššia, ak išlo o diabetikov (4).

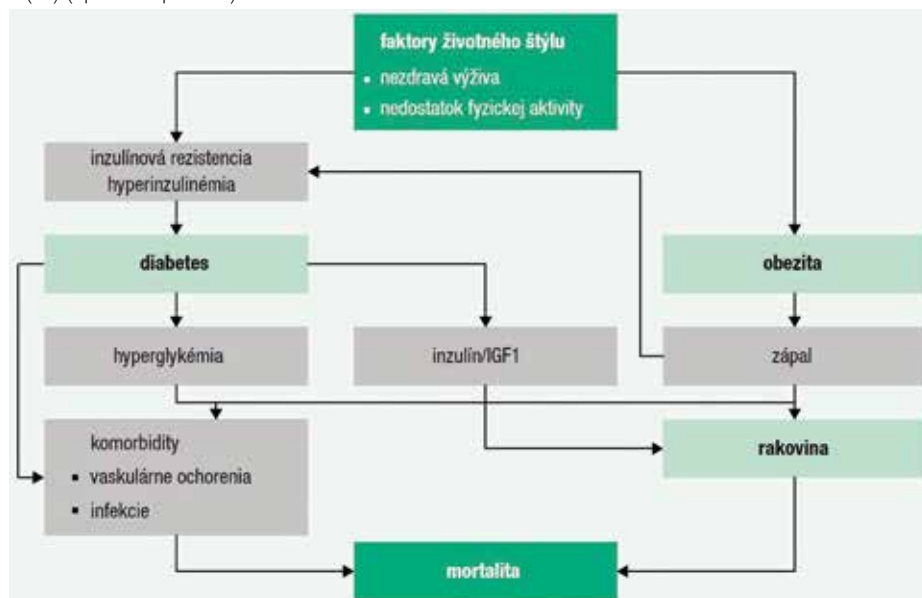
Obezita, diabetes a zhubné nádory

Obezita aj diabetes mellitus prispievajú k vzniku nádorových chorôb nezávisle, pričom ich vplyv môže byť aditívny alebo synergický. Keďže obezi-

Obrázok 1. Epidemiologická súvislosť medzi obezitou, diabetes mellitus a rakovinou. Prevzaté so súhlasom vydavateľa z (16) (upravené podľa 3)



Obrázok 2. Patologické mechanizmy a vplyv modifikovateľných a nemodifikovateľných rizikových faktorov obezity a diabetes mellitus na vznik zhubných nádorov. Prevzaté so súhlasom vydavateľa z (16) (upravené podľa 4)



ta je najdôležitejším faktorom pre rozvoj DM2T, nie je prekvapujúce, že väčšina nádorov spojených s obezitou sa tiež spája s DM2T. Asociáciu medzi obezitou (BMI ≥ 30 kg/m²), DM1T, DM2T a vybranými zhubnými nádormi prehľadne uvádza epidemiologická štúdia autorov z roku 2017 (obrázok 1) (16). Z výsledkov štúdie vyplýva, že pri obezite sa potvrdil štatisticky významný nárast relatívneho rizika vzniku všetkých z uvedených typov rakoviny s výnimkou karcinómu pľúc. Karcinóm prostaty pozitívne koreluje s obezitou, ale inverzne s DM (3).

Mechanizmy vplyvu obezity a diabetes mellitus na onkogénnu transformáciu

Obezita a DM2T sú metabolické choroby, ktoré okrem vplyvov dedičnej

predispozície vznikajú predovšetkým na podklade modifikovateľných faktorov životného štýlu. Pritom obezita aj DM2T sú nezávislými rizikovými faktormi viacerých druhov zhubných nádorov. Obe uvedené ochorenia sa vyznačujú typickými metabolickými, hormonálnymi a imunologickými procesmi, ktoré podporujú karcinogénu rôznymi mechanizmami. Normálne bunky podliehajú za istých okolností „samodeštrukcii“, t. j. javu, ktorý sa nazýva apoptóza. K apoptóze dochádza napríklad vtedy, keď je bunková deoxyribonukleová kyselina (DNA) ireverzibilne poškodená. Naproti tomu v malígnych bunkách dochádza k tzv. „downregulácii“ apoptózy, následkom čoho zhubné bunky prežívajú aj pri závažnom poškodení DNA. Mnoho metabolických a endokrinných porúch,

ktoré sa vyskytujú pri obezite, predovšetkým zvýšená inzulinémia nalačno, zvýšený estradiol a zvýšená produkcia zápalových mediátorov, majú antiapoptické účinky. Pri obezite dochádza preto k supresii apoptózy (17).

Patologické procesy a vplyv modifikovateľných a nemodifikovateľných rizikových faktorov obezity a diabetes mellitus na vznik zhubných nádorov je znázornený v nasledujúcom obrázku (obrázok 2) (16). K základným mechanizmom, prostredníctvom ktorých obezita a DM podporujú vznik zhubných nádorov, patria nasledujúce faktory: inzulinová rezistencia, hyperinzulinémia a inzulinový rastový faktor 1 (insulin-like growth factor 1 – IGF1), adipocytokíny tukového tkaniva, zápal a zmeny imunity, dyslipidémia, hyperglykémia, zmeny črevnej mikrobioty a viacero ďalších činiteľov. Systémový vplyv obezity na zvýšenú náchylnosť na zhubné nádory uvádzame v obrázku 3 (17).

Hyperinzulinémia, inzulinová rezistencia, IGF1

Hyperinzulinémia ako dôsledok inzulinovej rezistencie sa pokladá za jednu z najvýznamnejších spájajúcich väzieb medzi obezitou, DM a zhubnými nádormi. **Hyperinzulinémia** môže byť buď **endogénna**, spôsobená inzulinovou rezistenciou, alebo **exogénna**, zapríčinená podávaním inzulínu, prípadne látok, ktoré vedú k zvýšenej sekrécii inzulínu a zároveň aj k vysokej biologickej dostupnosti IGF1. Približne 90 % pacientov s DM trpí na DM2T a z nich takmer všetci majú inzulinovú rezistenciu (IR). IR, hyperinzulinémia a zvýšenie IGF1 sú faktory, ktoré podporujú bunkovú proliferáciu a inhibujú bunkovú apoptózu, čo má za následok podporu rastu nádorov. Inzulín sa viaže na inzulinové receptory, ktoré sa nachádzajú tak v nádorových, ako aj normálnych bunkách. V nádorových bunkách však dochádza aj k nadmernej expresii IR (4, 18). Vysoká koncentrácia cirkulujúceho inzulínu môže byť jedným, aj keď nie jediným mechanizmom vzťahu medzi diabetom a rakovinou.

Tukové tkanivo a adipokíny

Tukové tkanivo je metabolicky veľmi aktívny orgán. Pri obezite a DM2T je tukové tkanivo infiltrované makro-

fágmi a T-bunkami, ktoré produkujú množstvo zápalových cytokínov a udržuujú stav chronického zápalu nízkeho stupňa. Regulácia produkcie adipokínov, ako aj ďalších zápalových cytokínov a enzýmov je v dôsledku obezity a DM2T narušená, čo prispieva k nádorovému rastu a k tvorbe metastáz. Medzi najznámejšie adipokíny patria **leptín** a **adiponektín**. Skúmajú sa však aj ďalšie cytokíny, ako napríklad rezistín, lipokalín 2, NAMPT (nikotínamidfosforibosyltransferáza), tumor necrosis factor α – TNF α) a interleukín 6 (interleukín 6 – IL6) (18). **Leptín** reguluje chuť do jedla a jeho deficit vedie k hyperfágii, obezite a inzulínovej rezistencii. U obéznych ľudí možno pozorovať zvýšené hladiny leptínu, no vzhľadom na to, že je u nich zároveň vyvinutá aj rezistencia na leptín, nemajú zníženú chuť do jedla. Vysoké koncentrácie leptínu sprevádzajú aj diabetes mellitus, preto môže zohrávať kauzálnu úlohu v asociácii medzi obezitou, diabetom a určitými typmi nádorov. Okrem regulácie energetického metabolizmu v hypotalame, leptín stimuluje bunkový rast, migráciu a inváziu v štúdiách *in vitro*, ako aj *in vivo* (18, 19). **Adiponektín** je protizápalový adipokín. Jeho hladiny sú u obéznych ľudí naopak nižšie než u štíhlych jedincov a chudnutie jeho hladiny zvyšuje. Štúdie u ľudí naznačujú, že adiponektín má antiproliferatívne účinky. Abnormálne nízke hladiny adiponektínu pri obezite a diabete kontrastujú so zvýšenými hladinami leptínu a majú priamu spojitost napríklad s karcinómom prsníka po menopauze, s karcinómom endometria u premenopauzálnych žien, a dokonca korelujú aj s rizikom, štádiom a stupňom kolorektálneho karcinómu (3). Pri obezite (adipozite) navyše dochádza k zvýšenej aromatizácii androgénov na estrogény. K tomuto procesu prispieva aj inzulínová rezistencia, ktorá sa spája s poklesom syntézy globulínov viažucich pohlavné hormóny (sex hormone binding globulin – SHBG). Tieto mechanizmy majú za následok zvýšenie hladiny cirkulujúcich biologicky dostupných estrogénov, ktoré sú typické pre obezitu, DM2T a pre estrogén závislé nádory prsníka a endometria (18). Hormonálne zmeny, ktoré súvisia s vyššie uvedenými mecha-

mi závislými od inzulínu, IGF1, leptínu a adiponektínu, sú zodpovedné za spojenie medzi obezitou a DM so zhubnými nádormi. Ich individuálne interakcie s lokálnymi faktormi pôsobiacimi v rozličných tkanivách a orgánoch (estrogény, testosterón) vysvetľujú rozdiely, ktoré sa pozorujú pri orgánovo špecifických typoch rakoviny (3).

Zápal a imunitný systém

Spoločným znakom v patofyziológii obezity a DM je aj **chronický zápal**, spôsobený tým, že tukové tkanivo produkuje prozápalové cytokíny, ktoré vedú k inzulínovej rezistencii. Medzi takéto látky patrí aj IL6 a TNF α . Vysoké hladiny IL6 a TNF α sa zistili pri obezite u pacientov s rôznymi typmi zhubných nádorov. Chronický zápal podporujúci karcinogézu sa pokladá za dôležitý podporný znak, ktorý prispieva k ďalším vlastnostiam buniek, ktoré uľahčujú nádorový proces. Chronický zápal sa dlho pokladal za funkciu samotných nádorov. Existuje niekoľko príkladov chronickej inflamácie, ktorá sa pokladá za prekursor osobitných zhubných nádorov: napríklad chronická gastritída → karcinóm žalúdka, nešpecifické zápaly čreva (inflammatory bowel disease – IBD) → kolorektálny karcinóm (KRK), chronická pankreatitída → karcinóm pankreasu (17). V prípade DM1T je úloha zápalu a imunitného systému odlišná od DM2T. DM1T je autoimunitné ochorenie charakterizované hyperaktivitou imunitného systému k B-bunkám, ktorá je sprostredkovaná predovšetkým T-lymfocyty. Hyperaktivita imunitného systému pri DM1T môže spôsobovať inverzný vzťah tohto druhu cukrovky s karcinómami vaječníkov a prostaty a takisto aj nedostatočnú asociáciu s inými druhmi nádorov, pri ktorých možno pozorovať významný vzťah a DM2T (3).

Dyslipidémia

Dyslipidémia (DLP) je bežným javom u pacientov s obezitou aj u obéznych diabetikov 2. typu. DLP súvisí priamo so vznikom aterosklerózy a kardiovaskulárnych chorôb. Dyslipidémia sa však spája aj s nádorovými chorobami. Metaanalýza relevantných štúdií potvrdila, že vysoká hladina celkového cholesterolu (nad 6,5 mmol/l) zvyšovala riziko nádorových

chorôb o 18 %, triacylglycerolov (nad 1,71 mmol/l) o 20 % a znížená hladina HDL-cholesterolu (menej ako 1,03 mmol/l) o 15 % (18). Na druhej strane sa však riziko malígneho procesu nemusí spájať len s hyperlipoproteinémiou, ale naopak aj s hypolipoproteinémiou. Nižšie koncentrácie plazmatického cholesterolu a ďalších lipidových zložiek u pacientov s niektorými typmi nádorov môžu byť spôsobené okrem iného aj tým, že ich neoplastické bunky vo zvýšenej miere využívajú na membránovú biogézu. Či je hypolipoproteinémia v čase stanovenia diagnózy niektorých nádorov kauzálnym faktorom alebo je len výsledkom prítomnosti nádoru, zostáva zatiaľ neznáme. Presné mechanizmy, ktorými môžu lipidy a lipoproteíny prispievať ku karcinogéze, nie sú doposiaľ plne objasnené (20). Čo sa týka potenciálnych účinkov hypolipidemie liečby na incidenciu a mortalitu zhubných nádorov, výsledky nedávnych štúdií potvrdili, že liečba inhibítormi HMG-CoA reductázy (inhibítory 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-CoA reductázy, statíny) sa spája s nižším rizikom celkovej nádorovej mortality (hepatocelulárny karcinóm, karcinóm prostaty, karcinóm prsníka). Nie všetky štúdie so statínmi však potvrdzovali priaznivý účinok statínov na zníženie incidencie zhubných nádorov. Na základe súčasných poznatkov možno zhrnúť, že dyslipidémia u pacientov s obezitou a DM2T súvisia s nádorovými chorobami. Aj keď sú výsledky doterajších štúdií do istej miery kontroverzné, pretože tak hypolipoproteinémia, ako aj hypercholesterolémia sa asociujú s malignitami, dá sa predpokladať, že užívanie hypolipidemík môže mať pozitívny vplyv na zníženie rizika zhubných nádorov (18, 21).

Hyperglykémia

Hyperglykémia je typický príznak pri diabetes mellitus, ktorý je pri DM2T dôsledkom relatívneho a pri DM1T dôsledkom absolútneho deficitu inzulínu. Predstavuje ďalšie kľúčové spojenie medzi cukrovkou a nádorovým ochorením. Na rozdiel od väčšiny normálnych buniek, nádorové bunky prijímajú niekoľkonásobne viac glukózy než ostatné bunky a pomocou aeróbnej glykolýzy z nej získavajú až 60 % celkového adenosíntri-

fosfátu (ATP). Vysoká hladina cirkulujúcej glukózy podporuje rast nádoru nepriamo aj tým, že zvyšuje hladiny rastových faktorov (inzulín/IGF1), epidermálneho rastového faktora a zápalových cytokínov. Ďalším mechanizmom, ktorým sa glukóza spolupodieľa na karcinogéneze, je tvorba glykozylovaných produktov AGEs (advanced glycation end-products). Sú to konečné produkty pokročilej glykácie, ktoré vznikajú neenzymatickou reakciou glukózy s voľnými aminoskupinami bielkovín, lipidov alebo nukleových kyselín za vzniku tzv. Schiffových báz. Tvorba AGEs je normálnou súčasťou metabolických reakcií, ale u starších ľudí, u obéznych jedincov, ako aj u pacientov s DM1T a DM2T sú ich koncentrácie vysoké. V prípade diabetes mellitus sa podieľajú na mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikáciách. AGEs sa viažu na špecifické receptory pre AGE (RAGE), čo spôsobuje intracelulárnu signalizáciu, ktorá vedie k oxidatívne stresu a zápalovej reakcii. Tieto pochody urýchľujú rast nádoru, angiogénu a tvorbu metastáz (3, 18). Vysoké hladiny glukózy majú tiež imunopresívne účinky, ktoré sú sprostredkované tým, že glukóza kompetitívnu inhibíciu znižuje transport kyseliny askorbovej do imunokompetentných buniek. Hyperglykémia sa pokladá za rizikový faktor vzniku zhubných nádorov tak u diabetických, ako aj u nediabetických pacientov, a to nezávisle od ostatných hormonálnych a imunologických faktorov.

Črevná mikroflóra

U obéznych pacientov a takisto u pacientov s DM2T sa v porovnaní so zdravou populáciou zistilo zmenené zloženie črevnej mikrobioty. Predpokladá sa, že zmeny črevnej mikroflóry u pacientov s obezitou a DM2T podporujú zmeny metabolizmu a prispievajú k rozvoju obezity a DM2T. Výsledky predklinických štúdií na zvieracích modeloch potvrdili, že transplantácia črevných mikróbov z obéznych myši do čreva myši bez prítomnosti baktérií viedla vo zvýšenej miere k adipozite v porovnaní s transplantáciou črevných mikróbov odobratých z chudých myši. Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že zmeny črevnej mikroflóry môžu prispievať tak

Obrazok 3. Vplyv obezity na zvýšenú náchylnosť na zhubné nádory (adaptované podľa 17)

	Systémový vplyv	Pravdepodobne ovplyvnené funkcie
Obezita (zvýšenie telesného tuku)	hyperinzulinémia	inhibícia apoptózy vzrast proliferácie genómová nestabilita
	zvýšený estradiol	vzrast proliferácie ER+ buniek* genómová nestabilita
	zápal	inhibícia apoptózy nárast delenia buniek zmeny funkcie makrofágov genómová nestabilita zmeny energetického metabolizmu buniek - ďalšie zmeny

*Estradiol – hlavný ženský pohlavný hormón produkovaný hlavne vaječníkmi pred menopauzou a v tukovom tkanive aj po menopauze. Podporuje nástup sekundárnych pohlavných znakov a riadi menštruačný cyklus.
*Hormónové receptory sú proteíny nachádzajúce sa v bunkách prsníka alebo v bunkách iných orgánov, prípadne aj na povrchu týchto buniek. Tieto receptory reagujú na cirkulujúce hormóny a ovplyvňujú štruktúru alebo funkciu daných buniek. Karcinóm sa nazýva estrogén-receptor-pozitívny (ER+), ak má receptory pre estrogény. Karcinóm sa nazýva estrogén-receptor-negatívny (ER-), ak nemá receptory pre estrogény.
*ER+: prítomnosť estrogénových receptorov v bunkách alebo na povrchu buniek.

k rozvoju inzulínovej rezistencie, ako aj chronického zápalu a karcinómov tráviaceho traktu (GIT) (18). Iné štúdie potvrdili, že nepriaznivé zloženie črevnej mikroflóry prispieva tiež k rozvoju nádorov mimo tráviaceho traktu, napríklad karcinómov pankreasu, hrtana, žľazníka alebo hepatocelulárneho karcinómu. Úlohu mikroflóry v karcinogéneze GIT dokumentuje aj eradikácia *Helicobacter pylori*, ktorá znižuje riziko karcinómu žalúdka. Presné mechanizmy, pomocou ktorých črevná mikroflóra ovplyvňuje karcinogénu a asociuje sa so zvýšeným alebo naopak so zníženým rizikom zhubných nádorov, nie sú doteraz plne objasnené a sú predmetom ďalších štúdií.

Liečba diabetes mellitus a jej vplyv na zhubné nádory

Vzhľadom na to, že obezita a DM2T zvyšujú riziko viacerých druhov zhubných nádorov, zamerali sa viaceré štúdie na výskum možných protektívnych účinkov farmakologickej liečby DM. Zvýšená pozornosť sa venovala predovšetkým liekom, ktoré zlepšujú inzulínovú senzitivitu v cieľových tkanivách, a to predovšetkým **biguanidom (metformín) a tiazolidindiónom (glitazóny)**. Existoval oprávnený predpoklad, že tieto farmaká by mohli znižovať riziko aj progresiu zhubných nádorov. Naopak iné štúdie sledovali potenciálne karcinogénne účinky liečby **inzulínom**. Vzhľadom na nedostatok dostupných údajov z prospektívnych randomizovaných kontrolovaných štúdií sa hodnotenie antikancerózných

účinkov perorálnych antidiabetík opiera predovšetkým o výsledky dostupných epidemiologických, klinických a predklinických údajov, ktoré interpretujú možné antikancerogénne mechanizmy týchto farmák. Detailné hodnotenie dostupných údajov o tejto problematike presahuje rámec tohto prehľadu. Na základe dostupných údajov možno konštatovať, že isté formy liečby DM (napr. inzulín) môžu zvyšovať riziko niektorých typov zhubných nádorov, kým iné formy liečby DM (napr. metformín) naopak riziko niektorých zhubných nádorov znižujú. Niektoré druhy cytostatík prispievajú k vzniku DM (3).

Sumarizácia prokarcinogénnych mechanizmov obezity

Na základe systematického výskumu vzťahu obezity k zhubným nádorom jednotlivých orgánov dospeli experti k záverom a hypotézam, ktoré sumarizuje WCRE/AICR do konklúzií, z ktorých najdôležitejšie uvádzame v nasledujúcom texte (17, 22). Zhrnutie vzťahu obezity, nárastu telesnej hmotnosti a rizika jednotlivých zhubných nádorov prináša obrazok 4 (17).

Ústna dutina, farynx a larynx.

Hyperinzulinémia a zvýšené množstvo bioaktívnych estrogénov v dôsledku obezity stimulujú mitogénu a inhibujú apoptózu, čo má za následok vystupňovanú bunkovú proliferáciu. Tumorigénu podporuje aj chronická zápalová aktivita pri obezite.

Pažerák (adenokarcinóm).

Obezita podporuje chronický gastroezofageálny reflux a zápal sliznice pažeráka, čo môže viesť k vzniku Barrettovho pažeráka a zvýšenému riziku adenokarcinómu pažeráka.

Žalúdok. Obezita okrem podpory chronického gastroezofageálneho refluxu a zápalu sliznice pažeráka a zvýšeného rizika vzniku Barrettovho pažeráka zvyšuje riziko vzniku karcinómu žalúdka v oblasti kardia. Okrem chronickej inflamácie sa na tom podieľa aj mitogénny a antiapoptotický účinok inzulínu pri hyperinzulinémii.

Kolorektum. Obezita sa asocjuje s hormonálnymi profilmi, ktoré podporujú rast malígnych buniek hrubého čreva a konečníka a navyše inhibujú apoptózu. Zvýšená sérová koncentrácia inzulínu a IGF1 sa spája so zvýšeným rizikom kolorektálneho karcinómu. Okrem toho obezita stimuluje zápalové reakcie v organizme.

Žlčník. Mechanizmy účinku pozitívnej asociácie obezity s karcinómom žlčníka sú obdobné ako v prípade zhubných nádorov iných orgánov. Je to predovšetkým metabolický syndróm a jeho jednotlivé súčasti: hyperglykémia, hyperinzulinémia, dyslipidémia, hypertenzia. K tomu sa pridáva tumorigénny účinok chronického zápalu v dôsledku zvýšených koncentrácií prozápalových cytokínov a produkcia rastových faktorov (IGF1). Pri obezite je zvýšený sklon k tvorbe cholesterolových konkrementov s chronickým zápalom steny žlčníka, ktoré sa pokladajú za hlavný rizikový faktor vzniku karcinómu tohto orgánu. Vyšší výskyt karcinómu žlčníka u žien než u mužov sa čiastočne vysvetľuje odlišným účinkom ženských pohlavných hormónov na zloženie žlče.

Pankreas. Obezita podporuje vznik karcinómu pankreasu prostredníctvom mechanizmov chronického zápalu (zvýšená tvorba proinflatórných cytokínov, aktiváciou NF-kappaB signalizácie, infiltrácia pankreasu imunosupresívnymi bunkami). Tumorigenézu podporuje takisto obezitou navodená hyperinzulinémia (podpora bunkového rastu, inhibícia apoptózy). Existujú silné dôkazy o kauzálnom vzťahu medzi obezitou a vznikom rakoviny pankreasu.

Pečeň. Súčasťou obezity a metabolického syndrómu býva pravidelne nealkoholová tuková choroba pečene (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD), ktorá v prípade progresívneho vývoja vedie k poruchám intrahepatálneho lipidového metabolizmu, k oxidačnému stresu s následnou tvorbou reaktívnych kyslíkových radikálov. Chronický zápal a inzulínová rezistencia prispieva k dysfunkcii pečeneového metabolizmu a k poškodeniu pečeneového tkaniva. Rast hepatocytov a riziko ich malignej transformácie podporujú proinflatórne cytokíny (TNF-alfa, IL6) a inzulín. Poškodenia pečeneového parenchýmu v dôsledku chronickej inflamácie a následná regenerácia prispieva k riziku malignej transformácie.

Prsník po menopauze. Tumorigenézu v prsníku u žien po menopauze podporuje zvýšená hladina cirkulujúcich hormónov (inzulín, estrogény), ktoré vytvárajú prostredie podporujúce karcinogénzu a inhibujúce apoptózu. Inzulín podporuje rast nádorových buniek v prsníku aj tým, že sa viaže na inzulínové receptory alebo na receptory IGF1. Nepriamo inzulín podporuje karcinóm prsníka aj tým, že inhibuje syntézu proteínu, ktorý viaže v krvnom sére pohlavné hormóny (SHBG), čím sa zvyšujú hladiny cirkulujúcich biologicky dostupných estrogénov. U žien po menopauze dochádza k významnému zníženiu produkcie estrogénov z ovárií a hlavným zdrojom estrogénov sú estrogény z tukového tkaniva po ich konverzii z androgénov. Takisto androgény a progesterón hrajú istú úlohu pri prepojení obezity a rizika karcinómu prsníka.

Prsník pred menopauzou. Obezita paradoxne znižuje riziko karcinómu prsníka pred menopauzou, na čo však doteraz neexistuje žiaden presvedčivo dokázaný mechanizmus. Uvažuje sa o protektívnom vplyve anovulačných cyklov, ktoré sa bežne vyskytujú pri obezite a ktoré sa spájajú so zmeneným hormonálnym profilom so zníženou hladinou progesterónu. Na riziko karcinómu prsníka má vplyv aj distribúcia telesného tuku a zdá sa, že zvýšená abdominálna akumulácia tuku s nárastom obvodu pásu sa spája skôr so zvyšovaním rizika karcinómu prsníka u žien pred menopauzou.

Ovária. Zvýšené hladiny cirkulujúcich endogénnych estrogénov i andro-

génov, ako aj vplyv proinflatórných adipokínov u obéznych žien sa pokladajú za mechanizmy s podporným vplyvom na tvorbu nízkestupňového zápalového prostredia v ováriách a s podporou rozvoja ováriálnych karcinómov.

Endometrium. Obezita podporuje riziko malignej transformácie v tele maternice podobným spôsobom ako v prsníku u žien po menopauze (estrogény, inzulín, IGF1, SHBG, proinflatórne cytokíny).

Cervix – krčok maternice. Hlavnou príčinou karcinómu cervixu je ľudský papiloma vírus (human papilloma virus – HPV). Ukazuje sa však, že známe hormonálne a metabolické zmeny spojené s obezitou a metabolickým syndrómom fungujú ako kofaktory pri karcinóme cervixu spôsobených infekciou HPV.

Prostata. Obezita podporuje vznik pokročilého metastatického karcinómu prostaty. Za podporné mechanizmy sa považuje: dysregulácia metabolizmu sexuálnych steroidných hormónov, hyperinzulinémia, zvýšené hladiny prozápalových cytokínov. Základnú úlohu pre funkciu prostaty hrajú androgény. U obéznych mužov bývajú nižšie sérové hladiny testosterónu a predpokladá sa, že hypoandrogénne prostredie podporuje rozvoj pokročilých karcinómov prostaty. V predklinických štúdiách akceleruje inzulín rast malígnych buniek prostatických karcinómov cez inzulínové receptory, na ktoré sa naviaže, tento efekt je však v humánných štúdiách menej presvedčivý. Podobné kontroverzné sú aj výsledky predklinických a epidemiologických humánných štúdií o mitogénnom a antiapoptotickom vplyve proinflatórných cytokínov. Výskum mechanizmu vplyvu obezity na karcinóm prostaty pokračuje.

Obličky. Obezita vplýva na zvýšené riziko renálneho karcinómu endokrinnou a inflamatórnou cestou: mitogénne a antiapoptotické vplyvy rastových faktorov (inzulín, IGF1), zvýšená tvorba proinflatórných adipocytokínov, znížená tvorba protektívnych adipocytokínov (adiponektín) (22).

Nádory centrálnej nervovej sústavy (CNS). Doterajšie metaanalýzy viacerých štúdií priniesli dôkazy o tom, že obezita aj diabetes mellitus zvyšujú riziko tumorov mozgu. Ako príklad možno uviesť metaanalýzu 22 štúdií z roku 2015, ktorá potvrdila, že nadhmotnosť a obe-

Obrázok 4. Obezita, nárast telesnej hmotnosti a riziko rakoviny: zhrnutie (adaptované podľa 17)**Obezita, nárast telesnej hmotnosti a riziko rakoviny**

Klasifikácia podľa: WCRF/AICR		Znižuje riziko		Zvyšuje riziko	
		expozícia	lokalizácia nádoru	expozícia	lokalizácia nádoru
Silné dôkazy	presvedčivé			obezita v dospelosti	pažerák (adenokarcinóm) pankreas pečeň kolorektum prsník (po menopauze) endometrium obličky
	pravdepodobné			nárast hmotnosti u dospelých	prsník (po menopauze)
		obezita v dospelosti	prsník (pred menopauzou)	obezita v dospelosti	ústa, farynx, larynx žalúdok (kardia)
		obezita v mladom veku	prsník (pred menopauzou) prsník (po menopauze)	žlčník ovária prostata (pokročilý ca)	
Obmedzené dôkazy	obmedzené s náznakom			obezita v dospelosti	cervix (krčiek matrice)*
Silné dôkazy	podstatný vplyv na riziko nepravdepodobný	neboli identifikované			

*BMI ≥ 29 kg/m²

zita u žien sa asociuje so zvýšeným rizikom meningeómov o 27 % a gliómov o 17 %. U mužov s obezitou sa potvrdilo zvýšené riziko 58 %, avšak asociácia s gliómami sa u mužov nepotvrdila (23). Výsledkom metaanalýzy ďalších štúdií, zameraných na zisťovanie potenciálnej asociácie medzi cukrovkou a tumormi mozgu, bolo zistenie, že aj diabetes mellitus zvyšuje riziko mozgových nádorov. Korelácia medzi diabetom a zvýšeným rizikom nádorov mozgu však pre spoločný súbor mužov a žien nebola štatisticky významná (12 % zvýšenie rizika). Pokiaľ sa však hodnotilo takéto riziko iba u žien, ktoré trpeli na diabetes mellitus, potom u nich sa potvrdilo oveľa vyššie riziko (24 % zvýšenie rizika). U mužov sa podobné výsledky nepreukázali (24).

Záver

Epidemiologické údaje potvrdili, že medzi obezitou a DM a medzi zvýšeným rizikom incidencie zhubných nádorov existuje viacero súvislostí a väzieb. Existujú silné dôkazy o tom, že nadhmotnosť (BMI 25,0 – 29,9 kg/m²) a obezita (BMI $\geq 30,0$ kg/m²) počas dospelosti zvyšuje riziko karcinómov ústnej dutiny, faryngu, laryngu, ezofágu (adenokarcinóm), žalúdka (kardia), pankreasu, žlčníka, pečene, kolorekta, prsníka (po menopauze), ovárií, endometria, prostaty (pokročilý karcinóm) a obličiek. Na druhej strane, nadhmotnosť a obezita u dospelých žien pred menopauzou znižuje riziko karcinómu prsníka

pred menopauzou a nadhmotnosť a obezita u mladých žien vo veku 18 – 30 rokov znižuje aj riziko karcinómu prsníka po menopauze. Zvyšovanie hmotnosti u žien počas dospelosti zvyšuje riziko karcinómu prsníka po menopauze. Zatiaľ platí, že na posúdenie miery karcinogénnych rizik obezity a DM sa odporúča používať hodnoty BMI, glykémie a HbA1c. Obezita a DM prispievajú k zvýšenej incidencii viacerých druhov karcinómov nezávislými mechanizmami. Ide o mechanizmy metabolické, hormonálne a imunologické. Vzťahy medzi diabetes mellitus a zhubnými nádormi sú vzájomne obojstranné: rakovina môže vzniknúť v dôsledku diabetes mellitus a naopak diabetes mellitus môže byť dôsledkom zhubného nádoru. Koexistencia DM a zhubného nádoru významne zhoršuje prognózu pacienta. Niektoré formy liečby DM (inzulín) môžu zvyšovať riziko niektorých druhov zhubných nádorov. Iné formy liečby DM (metformín) naopak znižujú riziko niektorých druhov zhubných nádorov. Niektoré cytostatiká prispievajú k vzniku DM (3, 22).

Autor nie je v konflikte záujmov.

Literatúra

- López-Suárez A. Burden of cancer attributable to obesity, type 2 diabetes and associated risk factors. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2019;92:136-146.
- Ligibel JA, Alfano CM, Demark-Wahnefried W, et al. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(31):3568-3574. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.58.4680>.

- Gutiérrez-Salmerón M, Chocarro-Calvo A, García-Martínez J, et al. Epidemiological bases and molecular mechanisms linking obesity, diabetes, and cancer. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(2):109-117. doi.org/10.1016/j.endinu.2016.10.005.
- Garg SK, Maurer H, Reed K, et al. Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(2):97-110. doi.org/10.1111/dom.12124>.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med*. 2003;348(17):1625-1638. doi.org/10.1056/NEJMoa021423.
- Steele CB, Thomas CC, Henley SJ, et al. Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity – United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(39):1052-1058. doi:10.15585/mmwr.mm6639e1.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC, USA: AICR, 2007.
- Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer—a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1665-1671. doi.org/10.1093/annonc/mdr603.
- Birks S, Peeters A, Backholer K, et al. A systematic review of the impact of weight loss on cancer incidence and mortality. *Obesity Rev*. 2012;13(10):868-891. doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01010.x>.
- Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, et al. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2015;350:g7607. doi.org/10.1136/bmj.g7607.
- Chen Y, Wu F, Saito E, et al. Association between type 2 diabetes and risk of cancer mortality: a pooled analysis of over 771000 individuals in the Asia Cohort Consortium. *Diabetologia*. 2017; 0(6):1022-1032. doi.org/10.1007/s00125-017-4229-z.
- Bansal D, Bhansali A, Kapil G, et al. Type 2 diabetes and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16:S151-S158. doi:10.1038/pcan.2012.40.
- Lee J, Giovannucci E, Jeon JY. Diabetes and mortality in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Springerplus*. 2016;5(1):1548. doi.org/10.1186/s40064-016-3233y>
- Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, et al. Diabetes and cancer I: risk, survival, and implications for screening. *Cancer Causes Control*. 2012;23(6):967-981. doi.org/10.1007/s10552-012-9972-3.
- Onitilo AA, Stankowski RV, Berg RL, et al. Breast cancer incidence before and after diagnosis of type 2 diabetes mel-

- litus in women: increased risk in the prediabetes phase. *Eur J Cancer Prevention*. 2014;23(2):76-83. doi.org/10.1097/CEJ.0b013e32836162aa.
16. Minárik P, Mináriková D. Diabezita a nádorové ochorenia. In: Fábryová L, Holéczy P, et al. Diabezita. Diabetes a obezita: nerozlučné dvojčičky. Brno, Czech Republic: Facta Medica; 2019: 235-245 s.
17. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity Cancer: A Global Perspective. A summary of the Third Expert Report. Continuous Update Project Expert Report 2018. Washington, DC, USA: AICR, 2018. [online]. Available from: <www.dietandcancerreport.org>.
18. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiol Rev*. 2015;95(3):727-748. doi.org/10.1152/physrev.00030.2014.
19. Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaiz D, Lopez-Lopez J, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014;18(1):37-45. doi.org/10.1515/hmbci-2013-0053.
20. Bielecka-Dąbrowa A, Hannam S, Rysz J, et al. Malignancy-associated dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:35-40. doi.org/10.2174/1874192401105010035.
21. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1792-1802. doi.org/10.1056/NEJMoa1201735.
22. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Body fatness and weight gain and the risk of cancer. Washington, DC, USA: AICR, 2018. [online]. Available from: <www.dietandcancerreport.org>.
23. Sergentanis TN, Tsvigoulis G, Perlepe C, et al. Obesity and Risk for Brain/CNS Tumors, Gliomas and Meningiomas: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136974. Published 2015 Sep 2. doi:10.1371/journal.pone.0136974.
24. Tong JJ, Tao H, Hui OT, et al. Diabetes mellitus and risk of brain tumors: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2012;4(5):877-882. doi:10.3892/etm.2012.698.

Doc. PharmDr. Daniela Mináriková, PhD., MSc.
Katedra organizácie a riadenia farmácie,
Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského
v Bratislave
Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava
daniela.minarikova3@gmail.com