

Nya rön kan förklara debut av diabetes vid pankreascancer

ADRENOMEDULLIN OCH EXOSOMER KAN GE SAMBANDET

Samvariationen mellan diabetes och pankreascancer har under de senaste 100 åren intresserat såväl diabetologer som pankreatologer. Det senaste året har nya spännande forskningsresultat givit viktiga förklaringar till vad som utlöser diabetes vid pankreascancer. Dessa resultat kan kanske också dels öka förståelsen för patofysiologin vid diabetes, dels leda till tidigare diagnos av exokrin pankreascancer än vad som är möjligt i dag.

Eftersom tidigsymtom saknas i så gott som samtliga fall av pankreascancer och eftersom de första symtomen vanligen är en måttlig (eftersträvansvärd?) viktforlust och diffusa, inte oroväckande obehag från buken, kommer dessa patienter oftast inte till läkare förrän tumören trycker på omkringliggande organ och ger gulsot (tryck på gemensamma gallgängen) eller buksmärta (tryck på retropankreatiska nerver och nervplexus).

Nydebuterad diabetes är ytterligare ett symtom som förekommer månader kring diagnos av pankreascancer och har därför framkastats som en möjlig utgångspunkt för screening för pankreascancer [1]. Kostnadseffektiviteten visar sig emellertid bli förfärande dålig, eftersom antalet nydiagnostiserade diabetespatienter i de aktuella åldrarna är stort i förhållande till det begränsade antalet fall av pankreascancer hos patienter i en ålder då de kan förväntas tåla radikal kirurgi.

De morfologiska metoder som kunnat påvisa små pankreastumörer - datortomografi och magnetkamera men knappast ultraljud - har både varit dyra och haft begränsad sensitivitet, och tumörmarkörer



Åke André Sandberg,

professor emeritus, Gastrocentrum, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
 ● ake.andrensandberg@gmail.com

har hittills varit alltför ospecifika [2]. Screening för pankreascancer har därför hittills inte varit praktiskt genomförbar [3].

Prevalens av typ 3c-diabetes

Medan typ 1-diabetes beskrivs som »ungdomsdiabetes» (dock med enstaka fall långt upp i medelåldern) med betacellsdestruktion (sannolikt immunmedierad och ledande till absolut insulinbrist), är typ 2-diabetes den äldres och den överviktiges diabetes, där insulinresistensen leder till samtidig hyperinsulinemi och relativ insulinbrist. Utöver detta finns en lång rad andra diabetesformer klassificerade, där det avgörande är att de har specifik genes och därför måste behandlas med genesen som utgångspunkt.

Typ 3c-diabetes kallas också pankreatogen eller apankreatisk och förekommer efter svår akut och lindrigare men recidiverande pankreatit, långt gången kronisk pankreatit oavsett etiologi, hemokromatos, cystisk fibros, tropisk pankreatit, pankrestrauma som leder till förlust av pankreasvävnad, större pankreasresektioner (alltid vid total pankreatektomi) och vissa former av icke-opererad pankreascancer samt kombinationer av dessa orsaker.

I större utländska serier från industriländer kan man visa att ca 80 procent av fallen av typ 3c-diabetes kan hänföras till kronisk pankreatit och 10 procent till pankreascancer (huvudsakligen beroende på större resektioner) [4].

I amerikansk litteratur uppges att 0,5-1,5 procent av alla som behandlas för diabetes har diabetessjukdom av typ 3c, medan prevalensen i exempelvis Indien med hög andel tropisk (fibrotiserande) pankreatit uppges vara 15-20 procent av alla diabetiker. I Europa (och möjligen även på andra håll i världen) kan man utgå från att den angivna frekvensen i mycket hög grad beror på vilka definitioner av olika typer av diabetes man har och i vilken grad dessa påverkar behandlingen [5].

I en studie från tyska Giessen, där man ägnat stora forskningsinsatser åt typ 3c-diabetes, fann man att knappt 10 procent av

samtliga fall bland nästan 1900 diabetespatienter borde ha varit klassificerade som typ 3c, men endast hälften så många var det. Fyra av fem av de aktuella patienterna hade diagnosen diabetes tillsammans med diagnosen kronisk pankreatit [6].

Det är således sannolikt att det finns ett stort mörkertal avseende prevalensen av typ 3c-diabetes beroende på okunskap kombinerad med svårigheterna att rent teoretiskt och praktiskt skilja typ 3c från typ 2. Eftersom man numera ofta gör undersökningar med röntgen (och MR och ultraljud) av bukens övre del, kan man förvänta sig att antalet patienter med diagnostiserad pankreassjukdom kommer att öka, och då även antalet patienter med typ 3c-diabetes (utan att fler patienter insjuknat) [5,7].

»Förståelsen av hur adrenomedullin verkar ... kan leda till bättre mätning av markörer för pankreascancer, kanske till och med screening ...«

Samband diabetes-pankreascancer

Sedan lång tid är det känt att det finns ett statistiskt samband mellan diabetes mellitus och pankreascancer, och det föreligger en minst dubblerad risk för pankreascancer hos patienter med diabetes. Delar man upp patienterna med avseende på hur länge de haft diabetes finner man ett tydligt samband mellan diabetesdebut i åldern 50-70 år och pankreascancer; i typfallet påvisas cancer några månader eller ett halvår efter diabetesdebuten. Sambandet är mycket starkt, men frekvenserna är fortfarande så låga att det inte blir kostnadseffektivt med screening (varken med ultraljud, DT eller MR), eftersom typ 2-diabetes är så vanligt och pankreascancer så ovanligt (knappt 1000 nyinsjuknade per år i Sverige) [8].

Man vet att acini som ligger nära de

HUVUDBUDSKAP

- Ny molekylärbiologisk forskning kan förklara diabetesdebut vid pankreascancer.
- Den nya kunskapen om adrenomedullin kan ge bättre och mer riktad behandling av diabetes samt screening för pankreascancer.

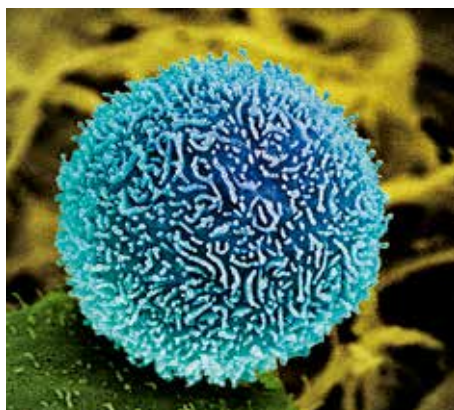


Foto: Steve Gschmeissner/SPL/IBL

Nya forskningsrön – där adrenomedullin och exosomer står i centrum – kan öppna för nya möjligheter att screena för pankreascancer. (Bilden visar en pankreascancer cell.)

langerhanska öarna är mycket större och mer enzymrika än de som ligger långt ifrån. Med all sannolikhet är detta en insulin-effekt, och det är väl belagt att insulin är ett anabolt hormon. Det ligger därför nära till hands att tro att insulin stimulerar till ökad celledelning, vilket ger ökad risk för att någon celledelning går fel och leder till cancer. Vid experimentell pankreascancer framkallad av nitrosaminer kan man inte få fram någon cancer om man först slår ut betacellerna. Även i humanstudier är det extremt ovanligt att patienter med typ 1-diabetes drabbas av pankreascancer [9].

Det är klart visat att rökare har kraftigt ökad risk för pankreascancer och att risken ökar ytterligare vid diabetes [10]. Hos dem som inte röker kan man visa att kraftig övervikt (BMI ≥ 35) är starkt förknippad med både diabetes och pankreascancer [11]. Stillasittande överviktiga individer – vilka med all sannolikhet har höga insulinhalter runt sina cellöar – har kraftigt ökad risk för pankreascancer [12]. Stigande ålder, rökning, övervikt och stillasittande är väl belagda riskfaktorer för diabetes och visar sig alltså vara minst lika starka riskfaktorer för exokrin pankreascancer.

Vid pankreascancerdebut har minst 80 procent av patienterna störd glukosomsättning, mätt vid glukosbelastning [13]. Om man radikalopererar pankreascancer händer det att tidigare insulinbehandlad diabetes helt reverseras, vilket innebär att patienten klarar sig helt utan diabetesmediciner. Detta har tolkats som att canceren i sig utsöndrar någon substans som är diabetogen [14]. Trots omfattande forskning har man dock inte tidigare kunnat säkerställa vilken kemisk förening detta skulle vara.

Adrenomedullin tycks verka intracellulärt

Adrenomedullin är ett hormon som 1994

isolerades från feokromocytom som en hypotensiv substans och som sedermera visats dels ha proliferativa och proangiogena effekter, dels inhibera insulinsekretionen [15].

Det finns tre olika adrenomedullin-receptorer (ADMR), vilka alla tillhör den 7-transmembrana superfamiljen av G-proteinreceptorer. Adrenomedullin binder vid pankreascancer främst till den kalcitoninreceptorliktande receptorn (CLRL).

Exosomer är extracellulära blåsor med ett »dubbelskal« av lipider, vilka avknoppas från alla celler – helt normalt. De innehåller oftast både proteiner och nukleinsyror. Exosomer från pankreascancer ökade bindningsförmågan och effekten av adrenomedullin, vilket i sin tur kunde minskas av en inhibitorpeptid. Om exosomerna hindrades att internaliseras i betacellerna (genom amilorid eller nystatin) uteblev effekterna, vilket talar för att adrenomedullin verkar intracellulärt [16].

I en ny studie [17] visas nu att pankreascancer i ökad grad frigör exosomer – i förhållande till andra former av extracellulära vesikler – och att dessa exosomer finns i såväl portalt som perifert (venöst) blod och därifrån internaliseras i betaceller inom kort tid. Exosomerna inhiberade insulinsekretionen i både normala betaceller och insulinomceller, men effekten försvann om adrenomedullinreceptorerna blockerades eller om exosomerna centrifugerades bort.

Studien är viktig av flera skäl:

- Den visar hur komplex interaktionen mellan diabetes och pankreascancer är.
- Den ger oss kunskap om vilka vesikler utgångna från pankreascancer cellerna som är avgörande.
- Den påvisar en helt ny mekanism för diabetesinduktion – kanske kan det finnas samma eller likartade mekanismer även vid andra typer av diabetes.

Framtida forskning

Ytterligare forskning bör kunna visa om blockering av adrenomedullin eller exosomer kan bli ytterligare verktyg i behandling av diabetes, även annan diabetes än typ 3c. Ytterligare forskning bör också kunna visa huruvida typ 2-diabetes kan bestå av ytterligare subklasser som kan behandlas mer specifikt. Inte minst intressant att få veta är om enkla blodprov skulle kunna skilja ut diabetes i undergrupper hos patienter med kronisk pankreatit och om patienter med diabetes men utan symptomgivande kronisk pankreatit kan visas ha »mer« typ 3c- än typ 2-diabetes.

Förståelsen av hur adrenomedullin verkar i plasma och exosomer på betaceller kan leda till bättre mätning av markörer för pankreascancer, kanske till och med

screening för individer i åldern 50–70 år (i Sverige insjuknar 1/1 000 70-åringar i pankreascancer varje år). Det är också möjligt att exosomerna från pankreascancer innehåller andra substanser som är lätta att mäta och som kan användas för någon form av screening med eller utan exempelvis glypikan-1 (GPC1), som är en pankreascancerassocierad proteoglykan med hög sensitivitet för pankreascancer [18], eller något mikro-RNA [19].

Utöver detta finns det också en möjlighet att adrenomedullin (och kanske glypikan-1) kan användas som preoperativt prognostiskt instrument vid pankreascancer, som uppföljning efter förment radikalt bortopererade tumörer, för dosering vid cytostatikabehandling av icke-resekabla cancer och som uppföljning för att hitta recidiv tidigt – situationer där cancerantigen 19-9 (CA 19-9) ibland används i dag trots begränsad sensitivitet och specificitet [20].

Slutligen är förhoppningen att exosommarkörer i plasma ska kunna användas i differentialdiagnostiken mellan kronisk pankreatit och pankreascancer och i differentialdiagnostiken av de övriga periampullära cancererna (utgångna från den intrapancreatiska gallgången, papilla Vateri och juxtaapillära duodenum). ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2016;113:DRF3

REFERENSER

1. Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, et al. Screening for pancreas cancer: why, how, and who? *Ann Surg.* 2013;257:17-26.
2. Okano K, Suzuki Y. Strategies for early detection of resectable pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20:11210-5.
3. Del Chiaro M, Segersvärd R, Löhr M, et al. Early detection and prevention of pancreatic cancer: is it really possible today? *World J Gastroenterol.* 2014;20:12118-31.
4. Andersen DK, Andrén-Sandberg Å, Duell EJ, et al. Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop. *Pancreas.* 2013;42:1227-37.
5. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) - are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med.* 2013;24:203-6.
6. Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU, et al. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care.* 2008;31(Suppl 2):S165-9.
7. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatol.* 2013;13:336-42.
8. Andersen DK. Diabetes and cancer: placing the association in perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20:81-6.
9. Pour PM, Standop J, Batra SK. Are islet cells the gatekeepers of the pancreas? *Pancreatol.* 2002;2:440-8.
10. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, et al. Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J Epidemiol.* 2002;155:783-92.
11. Preziosi G, Oben JA, Fusai G. Obesity and pancreatic cancer. *Surg Oncol.* 2014;23:61-71.
12. Behrens G, Jochem C, Schmid D, et al. Physical activity and risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2015;30:279-98.
13. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, et al. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg.* 1993;159:101-7.
14. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, et al. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg.* 1993;80:1047-50.
15. Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, et al. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest.* 1994;94:2158-61.
16. Korc M. Pancreatic cancer-associated diabetes is an «exosomopathy». *Clin Cancer Res.* 2015;21:1508-11.
17. Javeed N, Sagar G, Dutta SK, et al. Pancreatic cancer-derived exosomes cause paraneoplastic beta-cell dysfunction. *Clin Cancer Res.* 2015;21:1722-33.
18. Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature.* 2015;523:177-82.
19. Joshi GK, Deitz-McElyea S, Johnson M, et al. Highly specific plasmonic biosensors for ultrasensitive microRNA detection in plasma from pancreatic cancer patients. *Nano Lett.* 2014;14:6955-63.
20. Osayi SN, Bloomston M, Schmidt CM, et al. Biomarkers as predictors of recurrence following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: a review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:468959.