



“ Diabetesdebut har framkastats som en möjlig utgångspunkt för screening av pankreascancer. “

Nya forskningsresultat kan leda till bättre diabetesbehandling, mätning av tumörmarkörer för pankreascancer, kanske till och med screening för individer i åldern 50-70 år inom en snar framtid. **Åke Andrén-Sandberg**, Professor emeritus i kirurgi, Gastrocentrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm förklarar vad den nya forskningen innebär.

I denna tidning redovisade jag i nummer 5/2013 det kliniska och vetenskapliga läget för samvariationen mellan diabetes och pankreascancer. Detta har intresserat såväl diabetologer som pankreatologer de senaste 100 åren. Nu har det tillkommit resultat av ny, spännande forskning, som kan förklara åtminstone det viktigaste av vad som utlöser diabetes vid pankreascancer. Detta ger en kunskap som kanske kan användas också för förståelse av andra delar av patofysiologin vid diabetes och som kanske kan användas vid tidigare diagnostik av pankreascancer än vad som är möjligt idag.

Pankreascancern saknar tidiga symtom i så gott som samtliga fall. Eftersom de första symtomen vanligen är en måttlig (eftersträvansvärd?) vikt förlust och diffusa men inte oroväckande obehag från buken, kommer dessa patienter oftast inte till läkare förrän tumören trycker på omkringliggande organ. Tryck på gemensamma gallgången kan orsaka gulsot eller buksmärta (tryck på retropankreatiska nerver och nervplexa). Diabetesdebut har därför framkastats som en möjlig utgångspunkt för screening av pankreascancer.

Kostnadseffektiviteten visar sig emellertid bli förfärande dålig. Det stora antalet nyttillkommande diabetespatienter i de aktuella ålderna, i förhållande till det begränsade antal fall av pankreascancer hos patienter i en ålder då de kan förväntas tåla radikal kirurgi. De metoder som kunnat påvisa små pankreascancer – datortomografi och magnetkamera men knappast ultraljud – har både varit dyra och med begränsad sensitivitet, varför pankreascancer-screening hittills inte varit praktiskt genomförbar.

PREVALENS AV DIABETES TYP 3C

Det uppges i amerikansk litteratur att 0,5 till 1,5 procent av alla som behandlas för diabetes har diabetessjukdom av typ 3c, medan preva-

Diabetes, Pankreascancer och screening

lensen i exempelvis Indien med mycket tropisk ("fibrocalcific") 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 man har och i vilken grad detta påverkar behandlingen¹.

I en studie från tyska Giessen, har man ägnat stora forskningsinsatser åt just diabetes typ 3c. Där fann man att bland nästan 1900 diabetespatienter borde knappt 10 procent av samtliga vara klassade till gruppen 3c, men patienternas ordinarie läkare hade i verkligheten gjort det i endast 5 procent av fallen. Fyra av fem av de aktuella patienter



terna hade diagnosen diabetes tillsammans med diagnosen kronisk pankreatit².

Det är emellertid sannolikt att det finns ett stort mörkertal avseende diabetes 3c-prevalens. Det beror på diabetesbehandlarnas okunskap kombinerat med svårigheterna att rent teoretiskt och praktiskt skilja typ 3c från typ 2. Eftersom man nuförtiden ofta gör röntgenundersökningar (samt MR och ultraljud) av bukens övre del kan man förvänta sig att antalet patienter med diagnostiserad pankreassjukdom kommer att öka och att även diagnosen diabetes 3c då kommer att öka (utan att fler patienter insjuknat)³.

“ Det föreligger minst en dubblad risk för pankreascancer hos diabetikerna. ”

DIABETES OCH PANKREASCANCER

Sedan lång tid är det känt att det finns ett statistiskt samband mellan diabetes mellitus och pankreascancer i hela populationen. Det föreligger minst en dubblad risk för pankreascancer hos diabetikerna. Delar man upp patienterna utifrån hur länge de haft diabetes finner man att det är ett tydligt samband mellan debut av diabetes i åldrarna 50–70 år och pankreascancer; canceren påvisas ofta några månader eller ett halvår efter diabetesdebuten. Sambandet är mycket starkt, men frekvenserna är fortfarande så låga att det inte blir kostnadseffektivt med screening (exempelvis med ultraljud, CT eller MR) eftersom diabetes typ 2 är så vanligt och pankreascancer så ovanligt (knapp 1000 nyinsjuknade per år i Sverige)⁴.

Man vet att acini som ligger nära de Langerhanska öarna är mycket större och enzymrikare än de som ligger långt ifrån. Med all sannolikhet är detta en insulineffekt, och det är väl belagt att insulin är ett allmänt anabolt hormon. Det ligger nära till hands att tro att in-

sulin stimulerar till ökad celledelning, vilket ger en ökad risk för att någon celledelning går fel och då leder till cancer. Vid experimentell pankreascancer med nitrosaminer kan man inte få fram någon cancer om man först slår ut betacellerna. Även i humanstudier är det extremt ovanligt att diabetiker med typ 1 drabbas av pankreascancer⁵.

Hos de som inte röker (rökning är en säkerställd stark riskfaktor för pankreascancer) kan man visa att kraftig övervikt (BMI 35 eller högre) är starkt förknippad med både diabetes och pankreascancer⁶. Man har också klart visat att rökare 50–69 år gamla har en kraftigt ökad risk för pankreascancer, och att denna ökar ytterligare vid diabetes⁷. Stillasittande överviktiga individer, vilka med all sannolikhet har höga insulinhalter runt sina cellöar, har en kraftigt ökad risk för pankreascancer⁸.

Vid pankreascancerdebut har minst 80 procent av patienterna en glukosomsättning som är störd, mätt vid glukosbelastning⁹. Om man radikalopererar pankreascancer händer det att tidigare insulinbehandlad diabetes helt går tillbaka, vilket innebär att patienten klarar sig helt utan diabetesmedicin¹⁰. Detta skulle kunna tala för att canceren i sig utsöndrar någon substans som är diabetogen. Trots omfattande forskning har man tidigare inte kunnat säkerställa vilken kemisk förening detta skulle vara.

ADRENOMEDULIN

Adrenomedulin är ett hormon som 1994 isolerades från fäokromocytom som en blodtryckssänkande substans och som sedermera visats sig ha proliferativa och proangiogena effekter men samtidigt också hämmar insulinsekretionen¹¹. Det finns tre olika adrenomedulinreceptorer (ADMR), vilka alla tillhör den 7-transmembrana superfamiljen av G-proteinreceptorer, varvid adrenomedulin binder till den calcitoninreceptorliknande 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 (ge-

nom amilorid eller nystatin) uteblev effekterna, vilket talar för att adrenomedullin verkar intracellulärt¹².

I en ny studie¹³ visades nu att pankreascancer i första hand frigör exosomer, till skillnad från andra former av extracellulära vesiklar, och att dessa exosomer finns såväl i portalt som perifert (venöst) blod och därifrån internaliserades in i betaceller inom kort tid. Exosomerna inhiberade insulinsekretionen både i normala beta-celler och insulinomceller. Men effekten försvann om adrenomedulinreceptorerna blockerades eller om exosomerna centrifugerades bort.

Studien är viktig av flera olika skäl. För det första visar den hur komplex interaktionen mellan diabetes och pankreascancer är. För det andra har vi nu fått kunskap om vilka vesiklar utgångna från pankreascancer cellerna som är avgörande. Och för det tredje påvisas nu en helt ny mekanism för diabetisinduktion – kanske kan det finnas samma eller likartade mekanismer även vid andra typer av diabetes.

FUTURUM

Avseende diabetes bör mer forskning kunna visa om blockering av adrenomedullin eller exosomer kan bli ytterligare verktyg i behandlingen av diabetes, även annan än 3c, respektive om exempelvis diabetes typ 2 kan visas bestå av ytterligare subklasser som kan behandlas mer specifikt. Inte minst kommer det att bli intressant att få veta om enkla blodprov kommer att skilja ut diabetes hos patienter med kronisk pankreatit i undergrupper och om patienter med diabetes men utan symtomgivande kronisk pankreatit kan visas ha ”mer” typ 3c än typ 2.

Genom förståelsen för verkan av adrenomedullin i plasma och i exosomer på betaceller, finns det möjligheter att kunskapen kan leda till bättre diabetesbehandling, mätning av tumörmarkörer för pankreascancer, kanske till och med som screening för individer i åldern 50–70 år (i Sverige insjuknar var tusende 70-åring i pankreascancer i år). Det är också möjligt att exosomerna från pankreascancer innehåller andra lättmätta substanser och kan användas för någon form av screening med eller utan exempelvis glypican-1 (GPC1), som är en pankreascancerassocierad proteoglycan med

“Det är emellertid sannolikt att det finns ett stort mörkertal avseende diabetes 3c-prevalens.”

hög sensitivitet för pankreascancer,¹⁴ eller något micro-RNA¹⁵.

Utöver detta finns det också en möjlighet att adrenomedullin (och kanske glypican-1) kan användas som preoperativa prognostiska instrument vid pankreascancer, som uppföljning efter förment radikalt opererade tumörer, för dosering vid cytostatikabehandling av irresekbara cancrar och som uppföljning för att hitta recidiv tidigt – situationer där CA 19-9 ibland används idag trots begränsad sensibilitet och specificitet¹⁶.

Slutligen är förhoppningen att exosommarkörer i plasma skall kunna användas i differentialdiagnostiken mellan kronisk pankreatit och pankreascancer, samt i diagnostiken mellan de andra periampullära cancrarna (utgångna från intrapankreatiska gallgången, papilla Vateri och juxtapapillära duodenum).

REFERENSER

1. 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.
2. Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU, Bretzel RG. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 2: S165-9.
3. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, Brand R, Frulloni L, Anderson MA, Whitcomb DC. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology* 2013; 13: 336-42.
4. Andersen DK. Diabetes and cancer: placing the association in perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20: 81-6.
5. Pour PM, Standop J, Batra SK. Are islet cells the gatekeepers of the pancreas? *Pancreatology* 2002; 2: 440-8.
6. Preziosi G, Oben JA, Fusai G. Obesity and pancreatic cancer. *Surg Oncol* 2014; 23: 61-71.
7. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 783-92.
8. Behrens G, Jochem C, Schmid D, Keimling M, Ricci C, Leitzmann MF. Physical activity and risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2015; 30: 279-98.
9. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnqvist HJ, Larsson J. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg* 1993; 159: 101-7.
10. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnqvist HJ, Larsson J. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 1047-50.
11. Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuo H. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest* 1994; 94: 2158-61.
12. Korc M. Pancreatic cancer-associated diabetes is an “exosomopathy.” *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1508-11.
13. Javeed N, Sagar G, Dutta SK, Smyrk TC, Lau JS, Bhattacharya S, Truty M, Petersen GM, Kaufman RJ, Chari ST, Mukhopadhyay D. Pancreatic cancer-derived exosomes cause paraneoplastic beta-cell dysfunction. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1722-33.
14. Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, Fernandez AF, Gammon ST, Kaye J, LeBleu VS, Mitendorf EA, Weitz J, Rahbari N, Reissfelder C, Pilarsky C, Fraga MF, Piwnicka-Worms D, Kaluri R. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature* 2015; 523: 177-82.
15. Joshi GK, Deitz-McElyea S, Johnson M, Mali S, Korc M, Sardar R. Highly specific plasmonic biosensors for ultrasensitive microRNA detection in plasma from pancreatic cancer patients. *Nano Lett* 2014; 14: 6955-63.
16. Osayi SN, Bloomston M, Schmidt CM, Ellison EC, Muscarella P. Biomarkers as predictors of recurrence following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: a review. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 468959.

