

# Jakie jest ryzyko rozwoju nowotworów u chorych na cukrzycę typu 2 — co nowego opublikowano na ten temat w 2015 roku?

## What is the risk of neoplasma development in patients with type 2 diabetes: what's new they published to this subject at 2015?

Władysław Grzeszczak, Beata Stepanow, Nikola Szweda

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

### STRESZCZENIE

Cukrzyca to plaga XXI wieku. W Polsce obecnie choruje na nią około 3,05 mln osób, a w 2029 roku liczba tych chorych zwiększy się do 3,4 mln. Wykazano, że ryzyko rozwoju nowotworów u chorych na cukrzycę jest istotnie wyższe niż u chorych bez cukrzycy. W niniejszym opracowaniu przedstawiono nowe wyniki dotyczące ryzyka rozwoju i leczenia nowotworów u chorych na cukrzycę.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (3), 203–208*

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, nowotwory, rozpoznawanie, leczenie

### ABSTRACT

Diabetes is a plague of the 21st century. In Poland at present approximately 3.05 mln persons is having diabetes, and in 2029 the number of these sick persons will rise up to 3.4 mln. It has been shown that the risk of cancer in diabetic patients is significantly higher than in patients without diabetes. In this paper we present new results concerning the risk of development and treatment of cancer in diabetic patients.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (3), 203–208*

**Key words:** diabetes, cancer, diagnosis, treatment

### WPROWADZENIE

Cukrzyca to plaga początku XXI wieku [1]. Liczba dotkniętych nią chorych szybko wzrasta [2]. Cukrzyca typu 2 jest wiodącą przyczyną nadumieralności. Wykazano ponadto 50-procentowy wzrost zachorowalności z powodu cukrzycy w ostatnich 10 latach. Cukrzyca jest również 7. pod względem częstości przyczyną zgonów. Większość powikłań przez nią wywoływanych dotyczy małych i dużych naczyń krwionośnych [3].

Opublikowano już wiele doniesień na temat wyższego ryzyka rozwoju raka u chorych na cukrzycę. Zwiększone ryzyko nowotworów w tej grupie osób dotyczy raka wątroby, trzustki, endometrium, piersi, jelita grubego i nerek. U chorych na cukrzycę ryzyko rozwoju raka stercza maleje natomiast o 10–20%, prawdopodobnie wskutek obniżenia wartości testosteronu.

Ryzyko rozwoju nowotworów u chorych na cukrzycę typu 1 jest wyższe niż w przypadku chorych bez cukrzycy [4, 5]. W badaniach dowiedziono, że ryzyko nowotworzenia jest o 20% wyższe (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 1,2, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,0–1,3) w tej grupie. Szczególnie wysokie jest ryzyko rozwoju raka żołądka (HR = 2,3 [1,1–4,1]), raka endometrium (HR = 2,7 [1,4–4,7]), raka szyjki macicy

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Diabetologii i Nefrologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze  
e-mail: wgrzeszczak@sum.edu.pl

**Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy (na podstawie [9])**

Parametr	Chorzy na cukrzycę typu 1	Chorzy na cukrzycę typu 2
Liczebność	80 676	872 706
Czas obserwacji (lata)	12,0	5,8
Odsetek leczonych insuliną (%)	100	32,4
Wiek rozpoznania choroby	21,6 (11,6–32,4)	59,5 (50,2–69,2)
Liczba przypadków rozwoju nowotworu w trakcie obserwacji	2079	70 406
Liczba zgonów w przebiegu nowotworu	593	26 333

(HR = 1,6 [1,1–2,1]) czy też raka trzustki (HR = 2,0 [1,37–3,01]). U chorych na cukrzycę typu 2 ryzyko rozwoju nowotworu także jest wyższe [6, 7], o 20%, w stosunku do osób bez cukrzycy (HR = 1,20, 95% CI 1,12–1,28) i — jak wykazano w badaniach — najwyższe dotyczy raka piersi (HR = 1,20 [1,12–1,28]), raka jelita grubego (HR = 1,30 [1,20–1,40]), raka trzustki (HR = 1,94 [1,03–2,46]) oraz raka endometrium (HR = 2,10 [1,75–2,53]).

Nie można zapominać, że cukrzyca towarzyszy również wzrost umieralności z powodu nowotworów. U pacjentów z rozpoznaniem rakiem i z uprzednio rozpoznaną cukrzycą ryzyko śmiertelności jest zwiększone (o 41%) w porównaniu z osobami z prawidłową tolerancją glukozy [8]. Biorąc to wszystko pod uwagę, według autorów konieczne jest przedstawienie nowych doniesień na temat rozpoznawania i leczenia nowotworów u chorych na cukrzycę.

### **DLACZEGO RYZYKO ROZWOJU NOWOTWORÓW JEST WIĘKSZE U CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2?**

W patogenezie wymienia się wpływ czynników ogólnych i miejscowych. Wśród czynników ogólnych związanych z chorobą promujących wzrost i rozwój nowotworów należy wymienić hiperglikemię, insulinooporność/hiperinsulinemię czy też leki stosowane w leczeniu cukrzycy. Wśród nich na szczególne podkreślenie zasługuje insulinooporność/hiperinsulinemia. Insulinooporność/hiperinsulinemia powoduje obniżenie stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*) i zwiększenie stężenia w surowicy hormonów steroidowych (estradiolu) (zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów hormonozależnych, takich jak np. rak sutki, endometrium). Hiperinsulinemii towarzyszy mitogenne działanie tego hormonu. Ponadto u chorych z insulinoopornością/hiperinsulinemią występuje większa biodostępność czynników wzrostowych — insulinopodobnego czynnika wzrostu I/II (IGF-I/II, *insulin-growth factor I/II*) ze względu na obniżoną syntezę

**Tabela 2. Podwyższone ryzyko rozwoju nowotworu (na podstawie [9])**

Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
Rak przełyku	Podwyższone ryzyko dotyczy prawie wszystkich nowotworów, a w szczególności wątroby i trzustki
Rak jelita grubego	
Rak odbytnicy*	
Rak żołądka*	
Rak trzustki*	
Rak mózgu*	
Rak płuc*	
Rak endometrium i jajników	

\*Tylko u kobiet

białek wiążących, głównie białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGFBP-1, *insulin-like growth factor-binding protein 1*).

### **NAJNOWSZE DANE NA TEMAT RYZYKA ROZWOJU NOWOTWORÓW U CHORYCH NA CUKRZYCĘ**

Ostatnio w piśmiennictwie opublikowano wiele niezwykle ciekawych doniesień na temat ryzyka rozwoju nowotworów u chorych na cukrzycę. Na niektóre z nich warto zwrócić szczególną uwagę.

Harding i wsp. [9] analizowali ryzyko nowotworowe i śmiertelność z tego powodu u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 w populacji australijskiej. Badaniem objęto 953 382 chorych z rejestru narodowego z lat 1997–2008. Charakterystykę badanych przedstawiono w tabeli 1, zaś w tabeli 2 podano rodzaje nowotworów, w przypadku których ryzyko rozwoju jest podwyższone w obu typach cukrzycy.

Zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i typu 2 obniżyło się ryzyko rozwoju raka stercza. Zwiększyło się natomiast ryzyko rozwoju raka wątroby, trzustki, nerki, chłoniaka Hodgkina, raka pęcherzyka żółciowego (tylko u kobiet) i żołądka (tylko u kobiet) oraz chłoniaków nie-Hodgkina. Reasumując, zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i typu 2 ryzyko rozwoju nowotworu jest podwyższone, a ryzyko zgonu — zwiększone z tego powodu,

**Tabela 3. Ryzyko rozwoju raka u chorych na cukrzycę w stosunku do osób bez cukrzycy (na podstawie [10])**

Typ ryzyka	Ryzyko rozwoju raka		Znamiennosc statystyczna różnic
	Chorzy na cukrzycę typu 2 versus osoby bez cukrzycy		
	Mężczyźni	Kobiety	
Ogólne ryzyko rozwoju raka	1,28 (1,17–1,38)	1,44 (1,32–1,55)	p < 0,001
Ryzyko rozwoju raka jelita grubego	1,97 (1,49–2,46)	1,67 (1,25–2,08)	p < 0,001
Ryzyko rozwoju raka odbytnicy	1,72 (1,23–2,21)	–	p < 0,001
Ryzyko rozwoju raka stercza	2,87 (2,19–3,56)	–	p < 0,001
Ryzyko rozwoju raka pęcherza	1,18 (1,28–2,68)	–	p < 0,001
Ryzyko rozwoju raka piersi	–	1,66 (1,38–1,95)	p < 0,001
Ryzyko rozwoju raka trzonu macicy	–	2,87 (2,03–3,71)	p < 0,001

**Tabela 4. Ryzyko rozwoju raka okrężnicy i odbytnicy u chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z osobami bez cukrzycy (na podstawie [11])**

Umiejscowienie raka	Ryzyko	
	Zależne od wieku	Skorygowane
Rak jelita grubego i odbytnicy	1,32 (1,25–1,40)	1,26 (1,18–1,33)
Rak jelita grubego	1,36 (1,27–1,45)	1,26 (1,17–1,35)
Rak wstępnicy	1,42 (1,21–1,68)	1,29 (1,08–1,54)
Rak zstępnicy	1,42 (1,18–1,70)	1,31 (1,07–1,60)
Nieznane umiejscowienie	1,34 (1,23–1,44)	1,25 (1,15–1,36)
Rak odbytnicy	1,25 (1,13–1,38)	1,24 (1,12–1,38)

dlatego, zdaniem autorów, prowadzenie dalszych badań w tym zakresie jest tak istotne.

Xu i wsp. [10] z kolei przeprowadzili badania służące ocenie ryzyka rozwoju nowotworów u chorych na cukrzycę typu 2. Włączono do niego 36 379 chorych na cukrzycę typu 2 i obserwowano przez 6 lat. Autorzy wykazali, że ryzyko rozwoju raka wynosiło 955,21/105 osobolat u mężczyzn i 829,57/105 osobolat u kobiet. Ryzyko rozwoju raka było wyższe u chorych na cukrzycę typu 2 niż u osób bez cukrzycy. Wyniki w tym zakresie przedstawiono w tabeli 3. Badacze ci, reasumując swoje badania, wnioskuje, że u chorych na cukrzycę typu 2 ryzyko rozwoju nowotworów (zwłaszcza niektórych) jest istotnie wyższe niż u osób bez cukrzycy.

Rak jelita grubego to trzeci pod względem częstości występowania nowotwór u mężczyzn oraz drugi pod względem częstości występowania nowotwór u kobiet. Chorzy na cukrzycę stanowią grupę zwiększonego ryzyka zachorowania na ten typ nowotworu. W badaniach obserwacyjnych wykazano, że ryzyko rozwoju raka jelita grubego jest wyższe u chorych z zaburzeniami metabolicznymi. Wydaje się, że przyczyną jest obniżona wrażliwość na insulinę prowadząca do hiperinsulinemii. In-

szelnie zwiększa ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego poprzez stymulację uwalniania IGF-I. W wielu badaniach dowiedziono związku między wzrostem stężenia insuliny a ryzykiem rozwoju raka jelita grubego.

Peeters i wsp. [11] analizowali zależności między ryzykiem rozwoju raka jelita grubego u chorych na cukrzycę typu 2 a rodzajem stosowanego leczenia. Do badania włączono 300 019 osób w wieku ponad 18 lat. Obserwację prowadzono przez 4,5 roku wśród 2759 chorych na cukrzycę typu 2. Jej występowaniu towarzyszył wzrost o 30% ryzyka rozwoju raka okrężnicy i odbytnicy (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 1,26, 95% CI 1,18–1,33). Najistotniejsze wyniki badań przedstawiono w tabeli 4.

Ryzyko rozwoju raka wzrasta u chorych z otyłością trwającą 4–8 lat (HR = 1,19 [1,06–1,34]) i u osób z otyłością utrzymującą się ponad 8 lat (HR = 1,28 [1,11–1,49]). Nie wykazano natomiast różnic w zakresie ryzyka rozwoju nowotworu w zależności od typu stosowanego leczenia. Badacze wnioskuje, że u chorych na cukrzycę dochodzi do umiarkowanego wzrostu ryzyka rozwoju raka okrężnicy i odbytnicy. Ryzyko to jest natomiast zwiększone u osób z cukrzycą i otyłością trwającą ponad 4 lata.

**Tabela 5. Ryzyko rozwoju raka nerki u chorych na cukrzycę typu 2 oraz u osób bez cukrzycy (na podstawie [12])**

Grupa chorych	30-letnie ryzyko zachorowania na raka nerki	Znamiennosc statystyczna różnic
Chorzy na cukrzycę typu 2	166,9/100 000 osobolat	p < 0,0001
Chorzy bez cukrzycy	33,1/100 000 osobolat	p < 0,0001

Oceną ryzyka rozwoju raka nerki u chorych na cukrzycę typu 2 zajął się Tseng [12]. Do swojego badania włączył 998 728 osób bez raka nerki w latach 2003–2005, u których ocenił ryzyko rozwoju raka nerki w tym okresie. Również w latach 2003–2005 określił ryzyko rozwoju raka nerki u chorych na cukrzycę. Najciekawsze wyniki badania zaprezentowano w tabeli 5. Po skorygowaniu ryzyko rozwoju raka nerki u chorych na cukrzycę typu 2 było o 70% wyższe niż u osób bez cukrzycy (HR = 1,70, 95% CI 1,3–2,1; p < 0,01).

Chorych na cukrzycę typu 2 podzielono na grupy osób z cukrzycą trwającą krócej niż rok, następnie trwającą 1–2,9 roku, 3–4,9 roku oraz 5 lub więcej lat. Ryzyko rozwoju raka nerki wynosiło, odpowiednio: 1,5 (0,8–2,7), 1,6 (1,0–2,4), 1,6 (1,1–2,4), 1,7 (1,3–2,3) (p dla trendu < 0,01).

Tseng wykazał ponadto, że zwiększone ryzyko rozwoju raka nerki koreluje wprost proporcjonalnie z wiekiem chorych, obecnością nefropatii cukrzycowej oraz krańcową niewydolnością nerek. Badacz sugeruje zatem, że ryzyko rozwoju raka nerki u chorych na cukrzycę typu 2 jest istotnie wyższe niż w grupie osób bez cukrzycy.

Ryzyko rozwoju raka pęcherzyka żółciowego u chorych na cukrzycę typu 2 badali Gu i wsp. [13]. Dokonali oni oceny prac z tego zakresu pochodzących z baz danych *Medline* i *Embase*, które ukazały się do 31 sierpnia 2014 roku. Do analizy ostatecznie włączono 20 prac (8 prac typu *case-control* i 12 prac przekrojowych). Po ich przeanalizowaniu autorzy dowiedli, że ryzyko rozwoju raka pęcherzyka żółciowego u chorych na cukrzycę typu 2 jest istotnie wyższe niż u osób bez cukrzycy (standaryzowany współczynnik [SRR, *standardized rate ratio*] = 1,56, 95% CI 1,36–1,79). Wzrost ryzyka rozwoju tego raka nie był powiązany z paleniem tytoniu, wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) ani kamicą pęcherzyka w wywiadzie. Na to ryzyko miał natomiast wpływ alkohol, który je zwiększał. Badacze nie wykazali wzrostu ryzyka rozwoju raka pęcherzyka żółciowego ani różnic pod tym względem między kobietami i mężczyznami chorymi na cukrzycę typu 2. Sugerują, że ryzyko rozwoju raka pęcherzyka żółciowego zarówno u kobiet, jak i mężczyzn chorych na cukrzycę typu 2 jest wyższe niż u osób bez cukrzycy.

U chorych na cukrzycę dochodzi do istotnego wzrostu ryzyka rozwoju schorzeń nowotworowych. Potencjalnym czynnikiem ryzyka jest stosowanie insuliny. W wielu badaniach wykazano, że występuje ujemna korelacja między stężeniem cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) a ryzykiem rozwoju nowotworów w populacji ogólnej. Należy jednak zauważyć, że u chorych na cukrzycę typu 2 dochodzi do poważnych zaburzeń lipidowych. W jednym z dotychczas prowadzonych badań wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 występuje zależność typu U między stężeniem cholesterolu frakcji HDL a ryzykiem rozwoju nowotworu. W badaniach epidemiologicznych dowiedziono, że ogólnie stężenie cholesterolu frakcji HDL jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn. Podobna sytuacja dotyczy chorych na cukrzycę typu 2, w związku z czym nasuwa się sugestia, że ryzyko rozwoju nowotworu u kobiet powinno być niższe niż u mężczyzn.

Zhao i wsp. [14] badali zależność między stężeniem cholesterolu frakcji HDL a ryzykiem rozwoju nowotworu u osób z cukrzycą typu 2. Przeprowadzili retrospektywną obserwację 14 169 mężczyzn i 23 176 kobiet z cukrzycą typu 2. W celu dokonania porównań między grupami zastosowali badanie regresji Coxa. Obserwację prowadzono przez 6,4 roku. W tym czasie raka rozpoznano u 3711 chorych na cukrzycę typu 2. Badacze wykazali istotną ujemną korelację między stężeniem cholesterolu frakcji HDL a ryzykiem rozwoju raka — i to zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Najistotniejsze wyniki badań przedstawiono w tabeli 6.

Z kolei Knapen i wsp. [15] badali ryzyko rozwoju raka u chorych na cukrzycę typu 2 poddanych terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Do analizy włączyli 182 428 chorych na cukrzycę typu 2, spośród których 28 370 chorych przyjmowało leki z grupy inkretyn. Średni czas trwania obserwacji chorych stosujących inkretyny wynosił 4,1 roku. Autorzy wykazali, że w grupie osób z cukrzycą typu 2 ryzyko rozwoju na przykład raka trzustki wzrastało ponad 4-krotnie (HR = 4,28, 95% CI 3,49–5,24), przy czym ryzyko rozwoju raka trzustki u osób przyjmujących inkretyny nie różniło się istotnie od ryzyka u osób leczonych innymi doustnymi lekami przeciwcukrzy-

**Tabela 6. Zależności między stężeniem cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) a ryzykiem rozwoju raka u chorych na cukrzycę typu 2 (na podstawie [14])**

Płeć	Wyściowe stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]							p dla trendu
	< 30	30–39,9	40–49,9	50–59,9	60–69,9	70–79,9	≥ 80	
Mężczyźni	1,00	0,87	0,95	1,01	0,61	0,45	0,37	0,027
Kobiety	1,00	0,98	0,88	0,85	0,84	0,86	0,84	0,025

cowymi (HR = 1,36, 95% CI 0,94–1,96). Badacze dowiedli braku wzrostu ryzyka rozwoju raka trzustki u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych inkretynami w stosunku do poddanych terapii innymi lekami.

Mechanizm przeciwnowotworowego działania metforminy (*in vitro*) polega na hamowaniu proliferacji komórek (metformina oddziałuje na przekąźnictwo wewnątrzkomórkowe, stymulując stan niedoboru energetycznego oraz zwiększa aktywność kinazy białkowej aktywowanej monofosforanem adenozy (AMPK, *adenosine monophosphate-activated protein kinase*) w komórkach nowotworowych, co powoduje hamowanie kinazy białkowo-treoninowo-serynowej mTOR (*mammalian target of rapamycin*) odpowiedzialnej między innymi za regulację wzrostu i proliferacji komórek (nadmierną aktywację kinazy mTOR wykazano w komórkach nowotworów złośliwych i wiąże się z opornością na leczenie przeciwnowotworowe) oraz na blokowaniu metaloproteiny, umożliwiając migrację komórek nowotworowych.

Metformina jest często stosowana u chorych na cukrzycę typu 2. W wielu dotychczas przeprowadzonych badaniach naukowych sugerowano jej działanie przeciwnowotworowe, tym niemniej w wielu innych badaniach tego nie potwierdzono, niezbędne są zatem dalsze badania na ten temat [16]. Badania w tym zakresie prowadzili między innymi Libby i wsp. [17], którzy wykazali, że u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych metforminą ryzyko rozwoju raka jest istotnie niższe (HR nieskorygowany 0,46, 95% CI 0,40–0,53; HR skorygowany 0,63, 95% CI 0,53–0,75).

Yang i wsp. [18] analizowali powiązania między stosowaniem metforminy u chorych na cukrzycę typu 2 a ryzykiem rozwoju raka piersi i śmiertelnością z tego powodu. Dokonali analizy 15 prac z bazy danych *Pubmed*, a obserwacją objęli 838 333 chorych. W podsumowaniu swoich badań stwierdzili, że stosowanie metforminy nie obniżało ryzyka zachorowania na raka piersi (HR = 0,964, 95% CI 0,761–1,221; nieznamiennie statycznie [NS]). U chorych leczonych metforminą ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych było jednak istotnie niższe (HR = 0,652, 95% CI 0,488–0,873; p = 0,004). Badacze uznali zatem, że

stosowaniu metforminy u chorych na cukrzycę typu 2 towarzyszy zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu raka piersi.

Tian i wsp. natomiast [19] badali wpływ stosowania metforminy u chorych na cukrzycę typu 2 z rakiem płuca na przeżycie. Do analizy włączyli 6 prac z bazy danych *Pubmed*. W sumie przeanalizowali dane 2350 chorych i wykazali, że stosowanie metforminy w tej grupie poprawia rokowanie. Efekt ten jest jednak istotnie umiarkowany. Badania nad wpływem stosowania metforminy na rozwój nowotworów prowadzili także Bodmer i wsp. [20]. Analizując wpływ tego leku na rozwój raka piersi u kobiet z cukrzycą typu 2, dowiedli, że jego stosowanie przez dłuższy czas (> 40 zrealizowanych recept) zmniejsza to ryzyko, które nie ulega zmianie u chorych leczonych pochodnymi sulfonilomocznika.

Innymi badaczami analizującymi wpływ metforminy na rozwój nowotworów (gruczolaka jelita grubego) u chorych na cukrzycę typu 2 byli Marks i wsp. [21]. Do badania włączyli osoby po polipektomii, w wieku 40–89 lat, chore na cukrzycę typu 2, u których w badaniu kolonoskopowym stwierdzono gruczolaka jelita grubego. Badanie powtórzono po upływie 1–10 lat. Badaniem objęto łącznie 2412 chorych, obserwowanych średnio przez 4,5 roku. W ponownej kolonoskopii gruczolaka stwierdzono u 46% badanych. Autorzy wnioskuje więc, że u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych metforminą ryzyko ponownego rozwoju gruczolaka jelita grubego jest niższe.

Gupta i wsp. [22] badali natomiast ryzyko rozwoju raka pęcherza w grupie chorych na cukrzycę typu 2 leczonych pioglitazonem. Do badania włączono 2222 chorych na cukrzycę typu 2, w której 1111 chorych leczono pioglitazonem, zaś pozostałe 1111 osób nie. Autorzy nie wykazali różnic w odniesieniu do ryzyka rozwoju raka pęcherza między badanymi grupami, zatem sugerują, że stosowanie pioglitazonu nie wpływa na wzrost ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego.

Kolejnym lekiem badanym w powyższym kontekście była dapagliflozyna. Jest ona przedstawicielem nowej grupy doustnych leków przeciwcukrzycowych powodu-

jącym obniżenie glikemii poprzez zahamowanie wchłaniania glukozy w cewce proksymalnej. Ptaszyńska i wsp. [23] podsumowali wiedzę na temat ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dapagliflozyną. Do badania włączono ponad 9000 chorych z cukrzycą typu 2 otrzymujących ten lek przez 208 tygodni. Autorzy wykazali, że ryzyko rozwoju nowotworu w grupie leczonych dapagliflozyną lub komparatorem nie różniły się między sobą (ryzyko względne [RR, *relative risk*] = 1,035, 95% CI 0,724–1,481). Nie stwierdzili także istotnych statystycznie różnic między ryzykiem rozwoju raka pęcherza moczowego między chorymi na cukrzycę typu 2 leczonymi dapagliflozyną lub komparatorem. Dowiedli natomiast, że aż 80% wszystkich chorych, u których rozwinął się rak pęcherza moczowego, było palaczami (obecnie bądź w przeszłości). Badacze sugerują zatem, że u chorych na cukrzycę typu 2 po zastosowaniu dapagliflozyny ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego nie wzrasta.

## PODSUMOWANIE

Cukrzyca to plaga XXI wieku. Powoduje rozwój mikro- i makroangiopatii, które z kolei prowadzą do pogorszenia jakości życia oraz skrócenia przeżycia chorych. Cukrzyca powoduje także istotny wzrost ryzyka rozwoju nowotworów.

Wśród czynników ogólnych związanych z rozwojem nowotworów u chorych na cukrzycę wymienia się hiper-glikemię, insulinooporność/hiperinsulinemię oraz stosowane leki przeciwcukrzycowe. Na szczególną uwagę zasługują hiperinsulinemia i insulinooporność. Należy również podkreślić, że chorzy na cukrzycę typu 2 z rozpoznaniem nowotworem żyją istotnie krócej niż chorzy bez cukrzycy.

W pracy przedstawiono najciekawsze publikacje na temat rozwoju nowotworów, w których porównywano to ryzyko między pacjentami z cukrzycą i bez niej. Zwrócono uwagę na rokowanie w obu tych grupach. Omówiono także wpływ nowo wprowadzonych na rynek leków przeciwcukrzycowych na ryzyko nowotworowe u chorych na cukrzycę. Reasumując zaprezentowane w opracowaniu wyniki badań, podkreślających jednoznacznie zarówno podwyższone ryzyko rozwoju nowotworów, jak i gorsze rokowanie u chorych na cukrzycę, w tej grupie chorych należy zwracać szczególną uwagę na ryzyko nowotworzenia poprzez prowadzenie szeroko rozumianych badań profilaktycznych. W chwili rozpoznania nowotworu zaś należy zastosować u tych chorych szybką dalszą diagnostykę oraz odpowiednie leczenie.

## PIŚMIENNICTWO

1. IDF Diabetes atlas — 7<sup>th</sup> edition. Dostępne na: <http://www.diabetes-atlas.org/>. Data dostępu: 16.11.2016.
2. Gale E.A. Is there really an epidemic of type 2 diabetes. *Lancet* 2003; 362: 503–504.
3. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Klin.* 2015; 4 (supl. A): A1–A71.
4. Zendehele K., Nyrén O., Ostenson C.G. i wsp. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 1797–1800.
5. Stevens R.J., Roddam A.W., Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Cancer* 2007; 96: 507–509.
6. Friberg E., Orsini N., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007; 50: 1365–1374.
7. Larsson S.C., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int. J. Cancer* 2007; 121: 856–862.
8. Barone B.B., Yeh H.C., Snyder C.F. i wsp. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2754–2764.
9. Harding J.L., Shaw J.E., Peeters A. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: Disentangling true associations, detection bias, and reverse causation *Diabetes Care* 2015; 38: 264–270.
10. Xu H.L., Fang H., Xu W.H. i wsp. Cancer incidence in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Shanghai. *BMC Cancer* 2015; 15: 852.
11. Peeters P.J.H.L., Bazelier M.T., Leufkens H.G.M. The risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: associations with treatment stage and obesity. *Diabetes Care* 2015; 38: 495–502.
12. Tseng C.H. Type 2 diabetes mellitus and kidney cancer risk: a retrospective cohort analysis of the national health insurance. *PLoS One* 2015; 10: e0142480.
13. Gu J., Yan S., Wang B. i wsp. Type 2 diabetes mellitus and risk of gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2016; 32: 63–72.
14. Zhao W., Guan J., Horswell R. HDL cholesterol and cancer risk among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 3196–3203.
15. Knapen L.M., van Dalem J., Keulemans Y.C. i wsp. Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study. *Diabetes Obes. Metab.* 2016; 18: 258–265.
16. Sui X., Xu Y., Wang X. i wsp. Metformin: a novel but controversial drug in cancer prevention and treatment. *Mol. Pharm.* 2015; 12: 3783–3791.
17. Libby G., Donnelly L.A., Donnan P.T. i wsp. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1620–1625.
18. Yang T., Yang Y., Liu S. Association between metformin therapy and breast cancer incidence and mortality: evidence from a meta-analysis. *J. Breast Cancer* 2015; 18: 264–270.
19. Tian R.H., Zhang Y.G., Wu Z. i wsp. Effects of metformin on survival outcomes of lung cancer patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Clin. Transl. Oncol.* 2016; 18: 641–649.
20. Bodmer M., Meier C., Krähenbühl S., Jick S.S., Meier C.R. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care* 2010; 33: 1304–1308.
21. Marks A.R., Pietrofesa R.A., Jensen C.D. i wsp. Metformin use and risk of colorectal adenoma after polypectomy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cancer* 2015; 24: 1692–1698.
22. Gupta S., Gupta K., Ravi R. i wsp. Pioglitazone and the risk of bladder cancer: An Indian retrospective cohort study. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2015; 19: 639–643.
23. Ptaszynska A., Cohen S.M., Messing E.M. i wsp. Assessing bladder cancer risk in type 2 diabetes clinical trials: the dapagliflozin drug development program as a 'case study'. *Diabetes Ther.* 2015; 6: 357–375.