

Michał Wrzosek<sup>1</sup>, Robert Jarema<sup>2</sup>, Paweł Piątkiewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Mazowiecki Szpital Bródnowski w Warszawie Sp. z o.o.

<sup>2</sup>Klinika Urologii i Urologii Onkologicznej, Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie

# Cukrzyca a ryzyko wystąpienia raka prostaty

Diabetes and the risk of prostate cancer

## STRESZCZENIE

Cukrzyca jest jedną z najszybciej rozpowszechniających się chorób, zaś rak prostaty jest drugim najczęściej rozpoznawanym na świecie nowotworem wśród mężczyzn i charakteryzuje się największym po raku płuca wskaźnikiem śmiertelności w Stanach Zjednoczonych. Większość badań epidemiologicznych wskazuje, że występowanie cukrzycy wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju raka prostaty. Jednak przyczyna tego zjawiska pozostaje niewyjaśniona. Na rozwój obu powyższych jednostek chorobowych wpływają zarówno czynniki środowiskowe, hormonalne, immunologiczne, jak i genetyczne. W niniejszym artykule przedstawiono wybrane czynniki, które mogą tłumaczyć odwrotną korelację pomiędzy ryzykiem występowania raka prostaty a cukrzycą oraz hipotezy dotyczące tej zależności. (Diabet. Klin. 2012; 1, 4: 152–158)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, rak prostaty

## ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is one of the fastest deadly growing diseases around the world and prostate

cancer (CaP) is one of the most common types of cancer among men and it has the highest mortality after lung cancer in the United States of America (USA). It is interesting that epidemiologic evidence suggests that the occurrence of DM is related to a decreased CaP risk. The cause of this association remains largely unknown. DM and CaP are influenced by many factors, e.g.: environmental, hormonal, immunological and genetic. The aim of this study was to underline the role of certain factors that may influence the inverse relationship between prostate cancer and diabetes and to assess the currently proposed hypotheses for understanding the mechanism of this process. (Diabet. Klin. 2012; 1, 4: 152–158)

Key words: diabetes mellitus type 2, prostate cancer

## Wstęp

Według Światowej Organizacji Zdrowia nowotwory stanowią obecnie jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, a zachorowalność na nie stale rośnie. W 2008 roku około 12,7 mln ludzi zachorowało na raka, a ponad 7,6 mln z nich zmarło [1]. Rak prostaty jest drugim najczęściej rozpoznawanym na świecie nowotworem wśród mężczyzn [2] i charakteryzuje się największym po raku płuca wskaźnikiem śmiertelności w Stanach Zjednoczonych [3]. Częstość występowania tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem i około 75% nowych przypadków jest diagnozowana po 65. roku życia [4].

Jak wiadomo, starzenie się sprzyja pojawianiu się chorób przewlekłych, z których jedną z najczęstszych jest cukrzyca, uważana obecnie za chorobę cy-

Adres do korespondencji:

lek. Michał Wrzosek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Mazowiecki Szpital Bródnowski Sp. z o.o.

ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa

e-mail: mwrzosek@autograf.pl

Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 4, 152–158

Copyright © 2012 Via Medica

Nadesłano: 24.05.2012

Przyjęto do druku: 09.10.2012

wilizacyjną. Według IDF (*International Diabetes Federation*) w 2011 roku 245 mln osób chorowało na cukrzycę, a w 2030 roku liczba ta zbliży się do 380 mln z ponad 7 mln nowych przypadków rocznie [1]. Częstość występowania cukrzycy rośnie wraz z wiekiem i u ludzi powyżej 65. roku życia sięga 25–30% [5].

Wiadomo, że insulinooporność i cukrzyca są czynnikami ryzyka chłoniaków nieziarniczych oraz raków: wątroby, trzustki, jelita grubego, nerki, pęcherza moczowego, sutka, endometrium i płuca [6]. Jednak wiele badań dotyczących tego zagadnienia wskazuje na odwrotną korelację pomiędzy cukrzycą i ryzykiem wystąpienia raka prostaty [7]. Dowiedziono, że cukrzyca redukuje ryzyko wystąpienia nisko i wysoko zróżnicowanego raka prostaty o odpowiednio 47% i 28% [8]. Podobnie duże badanie Caltona i wsp. dotyczące 11,193 mężczyzn z rakiem prostaty wykazało ochronny wpływ cukrzycy na występowanie tego nowotworu [9]. Nadal jednak nie jest jasna przyczyna tego zjawiska.

W niniejszym artykule dokonano przeglądu i oceny najważniejszych czynników, które mogą wyjaśniać hipotezę o ochronnym wpływie cukrzycy na wystąpienie raka prostaty. Dotyczą one oddziaływania insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), insuliny, stosowanej diety, otyłości oraz nasilenia, czasu trwania i powikłań cukrzycy, a także aspektów hormonalnych, uwarunkowań etnicznych i wspólnego podłoża genetycznego obu chorób.

### Insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1)

Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 jest polipeptydem wykazującym duże podobieństwo do insuliny. Jest wydzielany endokrynnie przez wątrobę pod wpływem hormonu wzrostu, a także w innych tkankach, gdzie działa autokrynnie i parakrynnie. Poprzez nasilenie podziałów komórkowych i hamowanie apoptozy może być on potencjalnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka prostaty [10–14]. Badania wykazały jego działanie mitogenne i hamujące apoptozę [15, 16]. Liczne prace potwierdzają korelację pomiędzy IGF-1 i rakiem prostaty [17–20]. Czynniki takie jak: wiek, płeć, uwarunkowania genetyczne, zabiegi operacyjne, urazy wielonarządowe oraz schorzenia układowe oddziałują na produkcję IGF-1. Ponadto ilość i jakość pożywienia wpływają na jego stężenie we krwi, które się zmniejsza pod wpływem diety bogatej w węglowodany, a zwiększa pod wpływem diety wysokobiałkowej i wysokotłuszczowej [21].

Ważniejsza od stężenia IGF-1 w surowicy jest jego biodostępność, na którą wpływają białka wiążące IGF-1

— IGFBP-1 do IGFBP-6 (*insulin-like growth factor-binding protein 1 to 6*) oraz stężenie insuliny [12, 14]. Białka IGFBP są osoczymym rezerwuarem IGF-1 oraz wpływają na jego dostępność i funkcje poprzez hamowanie wydzielania IGF (wszystkie IGFBP), a także jego stymulację (IGFBP 1–3 i 5) [21]. Z kolei występująca u osób z cukrzycą hipoinsulinemia może zmniejszać biodostępność IGF-1. Jak wykazano, u chorych ze źle kontrolowaną cukrzycą typu 1 oraz u chorych z cukrzycą typu 2 wymagającą leczenia insuliną obniżone stężenie IGF-1 we krwi jest spowodowane zmniejszoną produkcją wątrobową tego hormonu [22, 23]. Stwierdzono, że stężenie IGF-1 u pacjentów z cukrzycą jest niższe niż u chorych nieobciążonych tą chorobą [24]. Opisany powyżej mechanizm może w pewnym sensie wyjaśniać hipotezę o ochronnym wpływie cukrzycy na występowanie raka prostaty, pozostaje jednak wątpliwość, czemu nie dotyczy on również innych nowotworów np. raka jelita grubego.

### Insulina

Insulina poza regulacją gospodarki węglowodanowej jest potencjalnym czynnikiem mitogennym, który może stymulować wzrost komórek prostaty [25]. Istnieją sprzeczne doniesienia dotyczące związku pomiędzy stężeniem insuliny a ryzykiem rozwoju raka prostaty. W badaniach przeprowadzonych przez Stattin i wsp. [14], Chen i wsp. [26] oraz Hubbard i wsp. [27] nie wykazano takiego związku. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że insulina może być czynnikiem wzrostu dla nabłonka prostaty [28] i że zwiększa wzrost linii komórkowej (PA III) raka prostaty u szczurów [29]. Inne badanie przeprowadzone u mężczyzn wykazało, że wraz ze wzrostem stężenia insuliny zwiększa się ryzyko nawrotu raka prostaty po leczeniu [30]. Badania Hsing i wsp. dotyczące populacji chińskiej wskazują, że u pacjentów z hiperinsulinemią ryzyko raka prostaty było trzy razy większe niż w grupie kontrolnej [31]. W badaniu przeprowadzonym w północnej Szwecji wykazano odwrotną zależność pomiędzy insulinoopornością a ryzykiem raka prostaty [32]. Z kolei w badaniu przeprowadzonym u ponad 100 pacjentów z rakiem prostaty stwierdzono znamienne wyższe stężenia insuliny oraz wskaźnika insulinooporności (HOMA-IR, *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*) w porównaniu z osobami bez tego nowotworu [33].

Insulina zmniejsza ekspresję IGFBP-1, co skutkuje wzrostem stężenia wolnego IGF-1 [34], który, jak wspomniano, jest głównym czynnikiem wzrostu i rozwoju raka. Ponadto uważa się, że wpływ insuliny na ryzyko rozwoju raka prostaty wiąże się ze zwiększaniem przez nią biodostępności androgenów

poprzez zmniejszone wytwarzanie SHBG (*hormone binding globulin*) — globuliny wiążącej hormony płciowe. W rezultacie tych mechanizmów hipoinsulinemia, którą stwierdza się w cukrzycy typu 1 i zaawansowanej fazie cukrzycy typu 2, może mieć ochronny wpływ na wystąpienie raka prostaty.

### Testosteron

Testosteron jest najważniejszym męskim hormonem płciowym należącym do androgenów. Wysokie stężenie testosteronu i jego aktywnego metabolitu dihydrotestosteronu (DHT) w surowicy krwi przez długi czas postrzegano jako ważny czynnik ryzyka wystąpienia raka prostaty. Wyniki badania przeprowadzonego przez Hovenianiana i Deminga pokazały, że rak prostaty występuje rzadziej u wykastrowanych mężczyzn [35]. Ponadto udowodniono, że supresja testosteronu może spowalniać progresję raka prostaty [36]. W badaniach dotyczących mężczyzn chorych na cukrzycę proponowano hipotezę, że czynnikiem sprawczym rzadszego występowania tego nowotworu są obserwowane u nich niskie stężenia testosteronu [37–39]. W modelu eksperymentalnym Jackson i Hutson wykazali, że szczury z cukrzycą mają obniżone stężenia testosteronu [40].

W obliczu przedstawionych wyżej wyników badań przypisywanie odwrotnej zależności pomiędzy cukrzycą a ryzykiem wystąpienia raka prostaty testosteronowi wydawało się prawdopodobne. W ostatnim czasie kilka badań epidemiologicznych zakwestionowało jednak tę hipotezę [41]. Wykazano, że stężenia testosteronu w surowicy pacjentów z rakiem prostaty mogą być wyższe, niższe lub takie same jak u zdrowych jednostek [42]. W badaniu typu *case-control* przeprowadzonym w Oslo również nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem androgenów a rakiem prostaty [43]. Ponadto analiza 18 prospektywnych badań przeprowadzona przez Roddama i wsp. nie ujawniła powiązania pomiędzy stężeniem androgenów w surowicy i zwiększonym ryzykiem raka prostaty [41].

Oprócz stężenia testosteronu i DHT w surowicy krwi nie bez znaczenia pozostaje stężenie androgenów i ilość ich receptorów w tkance prostaty [44]. W celu wykazania jednoznacznego wpływu cukrzycy na stężenie hormonów androgenowych oraz molekularny mechanizm raka prostaty należy przeprowadzić dalsze, wielośrodkowe badania dotyczące np. szlaków transdukcji sygnału w komórce.

### Czas trwania cukrzycy

Większość prac badających wpływ czasu trwania cukrzycy na ryzyko rozwoju raka prostaty wska-

zuje, że im dłuższy okres choroby, tym mniejsze ryzyko rozwoju raka prostaty [9, 28, 45–47]. Ponadto autorzy badań donoszą, że hipoteza wskazująca, iż cukrzyca wiąże się z mniejszym ryzykiem rozwoju raka prostaty jest prawdziwa jedynie wtedy, kiedy bierze się pod uwagę okres kilku lat od rozpoznania [28]. Badanie epidemiologiczne przeprowadzone w dużej grupie pacjentów wykazało, że ryzyko rozwoju raka prostaty u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą jest wyższe niż u osób bez cukrzycy. Jednak po ponad 5 latach trwania cukrzycy ryzyko to znacznie się zmniejsza [47]. Można to wytłumaczyć faktem, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 we wczesnych stadiach choroby, wtórnie do zwiększonej insulinooporności, stężenie krążącej insuliny jest wyższe. Wraz z rozwojem choroby i uszkodzeniem komórek beta wysp trzustkowych stężenie krążącej insuliny się zmniejsza. We wczesnym okresie cukrzycy typu 2 hiperinsulinemia zwiększa biodostępność IGF-1 i testosteronu, co wiąże się z wyższym ryzykiem rozwoju raka prostaty. Jednak wraz z czasem trwania choroby, wtórnie do hipoinsulinemii, ujawnia się ochronny wpływ cukrzycy na wystąpienie tego nowotworu.

### Dieta

Wśród przyczyn zmniejszonego ryzyka raka prostaty u pacjentów z cukrzycą mogą być różnice w stylu życia, w tym także stosowana dieta. Podstawowymi zaleceniami dietetycznymi u chorych na cukrzycę są: dieta niskokaloryczna oraz u osób otyłych kontrola masy ciała, co wydaje się redukować ryzyko raka prostaty. Wykazano istotną zależność pomiędzy otyłością a ryzykiem i zaawansowaniem raka prostaty [48]. Z kolei w badaniu przeprowadzonym na myszach dowiedziono, że dieta bogata w węglowodany, poprzez wzrost stężenia insuliny, przyspiesza wzrost raka prostaty [49]. Ochronny wpływ na wystąpienie i nawrót raka prostaty może mieć ograniczenie podaży energii z tłuszczów u osób otyłych poprzez ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych oraz suplementację kwasów omega-3, które zaleca się pacjentom z cukrzycą typu 2 [50].

### Leptyna

Leptyna jest hormonem wydzielanym głównie z białej tkanki tłuszczowej i jest zaliczana do cytokin. Wiążąc się z receptorami w podwzgórze, zmniejsza apetyt. Nadwaga i otyłość mogą być spowodowane zaburzeniami wytwarzania tego hormonu bądź niewrażliwością na jego receptory. Leptyna wpływa na różnicowanie i wzrost raka prostaty poprzez testosteron i czynniki związane z otyłością [51].

Badania wskazują, że wzrost stężenia leptyny wiąże się z podwyższonym ryzykiem raka prostaty [52]. Ponadto badanie Chang i wsp. przeprowadzone u mężczyzn z rakiem prostaty wykazało wyższe stężenia leptyny wśród pacjentów z większą objętością guza [53].

Niemniej jednak *istnieją sprzeczne doniesienia*, dotyczące związku stężenia leptyny z ryzykiem rozwoju raka prostaty oraz jego zaawansowaniem [51, 54, 55]. Wykazano, że stężenie leptyny może być obniżone w przedłużającej się hipoinsulinemii [56]. Roden i wsp. donoszą, że w obu typach cukrzycy stężenie krążącej leptyny jest mniejsze niż u zdrowych jednostek [57]. Inna praca wskazuje zaś, że we wczesnym okresie cukrzycy stężenie krążącej leptyny jest nieznacznie zwiększone, jednak wraz z progresją choroby zaczyna spadać [58]. Stąd zmniejszone stężenie leptyny u pacjentów z cukrzycą jest jednym z sugerowanych mechanizmów protekcyjnego wpływu tej choroby na występowanie raka prostaty. Dalsze badania tego zagadnienia są potrzebne, aby możliwe było wyjaśnienie wpływu stężenia leptyny na ryzyko rozwoju raka prostaty u pacjentów z cukrzycą.

### Powikłania cukrzycy

W 2010 roku Zhang i wsp. opublikowali w „Medical Hypotheses” artykuł dotyczący ochronnego wpływu mikroangiopatii cukrzycowej na wystąpienie raka prostaty [59]. Hipotezę oparto na tym, że mikroangiopatia w przebiegu cukrzycy powoduje pogrubienie ściany kapilar oraz upośledzenie przepływu w ich obrębie, co może być przyczyną niedokrwienia tkanek. Podobne zaburzenie występujące w tkance prostaty może hamować wzrost i proliferację jej komórek oraz mieć ochronny wpływ na rozwój i progresję raka prostaty. Jednak w kolejnym numerze tego czasopisma Beyazit i wsp. podali w wątpliwość to założenie [60]. Mieli oni dwa główne zastrzeżenia do teorii Zanga. Po pierwsze, jeżeli zmniejszone występowanie raka prostaty u pacjentów z cukrzycą było wtórne do uszkodzenia łożyska mikronaczyniowego, to ta sama teoria powinna się także odnosić do innych litych nowotworów. Po drugie, niedokrwienie było przedstawione przez Zanga i wsp. jako czynnik protekcyjny wystąpienia raka prostaty.

Jak wiadomo, niedokrwienie powoduje hipoksję, mogącą skutkować uwolnieniem czynnika indukowanego przez hipoksję (HIF-1, *hypoxia inducible factor-1*), który z kolei nasila powstawanie reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*), w efekcie czego dochodzi do uszkodzenia DNA. Jeśli

powyższy proces wystąpi w obrębie genów krytycznych odpowiadających za kontrolę cyklu komórkowego, np. protoonkogenów lub genów supresorowych, może w efekcie prowadzić do niekontrolowanego rozwoju guza oraz tworzenia przerzutów. W związku z tym w niniejszych rozważaniach niedokrwienia nie można uważać za czynnik zapobiegający rozwojowi raka prostaty u chorych na cukrzycę.

### Zróżnicowanie etniczne

W badaniu, w którym uczestniczyło 86 303 mężczyzn różnych ras wykazano, że odwrotna korelacja pomiędzy cukrzycą a rakiem prostaty nie zależy od przynależności do określonej grupy etnicznej. Zależność ta była silniejsza w grupie Amerykanów pochodzenia europejskiego [61]. Mniejsze badania przeprowadzone u osób rasy niekawkaskiej również potwierdziły powyższą zależność [9, 62].

### Podłoże genetyczne

Powiązania genetyczne pomiędzy rakiem prostaty i cukrzycą opisano w kilku badaniach. Nadal jednak nie ustalono, czy wyjaśniają one obserwowaną odwrotną zależność pomiędzy występowaniem cukrzycy a zmniejszonym ryzykiem raka prostaty. Znanych jest kilka wariantów allelicznych genów HNF1B (*hepatocyte nuclear factor 1 homeobox B*) i JAZF1 (*juxtaposed with another zinc finger protein 1*) powiązanych z ryzykiem występowania cukrzycy typu 2 i raka prostaty. Stevens i wsp. wykazali, że warianty HNF1B są powiązane z rakiem prostaty i cukrzycą, jednak nie wyjaśniają związku pomiędzy obiema chorobami. Zaobserwowano także, że dwa warianty alleliczne genu JAZF1, które były silnie powiązane ze zmniejszonym ryzykiem raka prostaty, nie były powiązane z występowaniem cukrzycy [63].

Przedstawione rezultaty badań wskazują, że nadal niewiele wiemy o tym, jak warianty genów HNF1B i JAZF1 wpływają na te dwie patologie. Wiadomo, że oba geny kodują czynniki transkrypcyjne kontrolujące ekspresję wielu innych genów, których produkty mogą wpływać na relacje pomiędzy obiema chorobami.

Jednym z najlepiej poznanych genów, którego warianty są silnie skorelowane z obecnością cukrzycy typu 2, jest TCF7L2 [64]. Gen ten koduje czynnik transkrypcyjny uczestniczący w procesie sygnałowania ścieżki Wnt, odgrywający zasadniczą rolę w regulacji proliferacji komórek beta, sekrecji insuliny oraz odpowiedzi na glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*). Polimorfizm TCF7L2 rs 7901695 zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2.

Zarówno genotyp CT, jak i TT wiążą się z występowaniem cukrzycy typu 2 w wielu grupach etnicznych [65]. W innym badaniu dowiedziono, że obecność alleli T w obrębie tego polimorfizmu jest odwrotnie skorelowana z ryzykiem wystąpienia CaP [66]. Kolejny polimorfizm tego genu — rs 12255372 — wiąże się z obecnością cukrzycy typu 2, a u pacjentów z CaP może wpływać na agresywny przebieg nowotworu [67].

## Podsumowanie

Cukrzyca może być czynnikiem ryzyka raków wątroby, trzustki, jelita grubego, nerki, pęcherza moczowego, sutka, endometrium i płuca. Część badań wykazuje jednak odwrotną korelację pomiędzy cukrzycą a ryzykiem wystąpienia raka prostaty. Ze względu na istnienie różnych hipotez i wielu mechanizmów zaangażowanych w rozwój, przebieg i współwystępowanie raka prostaty i cukrzycy potrzebne są dalsze badania mające na celu wyjaśnienie powiązań pomiędzy obiema chorobami.

Wydaje się, że obiecującym przedmiotem badań są czynniki, które mogą wpływać na proliferację i wzrost komórek prostaty, a poziom ich ekspresji wiąże się z przebiegiem cukrzycy. Do takich czynników należy chemokina CXCL14, której zwiększone stężenie obserwuje się u otyłych pacjentów z insulinoopornością. Może więc ona stanowić molekularne wyjaśnienie ochronnego wpływu cukrzycy na występowanie raka prostaty [68–71].

Jednocześnie istnieją jednak badania wskazujące na częstsze współwystępowanie cukrzycy typu 2 i tego nowotworu. W ostatnio opublikowanych pracach dotyczących greliny, której podwyższone stężenie występuje w wielu chorobach metabolicznych, w tym otyłości i cukrzycy typu 2, wykazano zwiększoną ekspresję tego hormonu i jego receptorów w komórkach raka prostaty [72–75]. Jak wiadomo, grelina, uwalniana w wielu tkankach, zarówno zdrowych, jak i nowotworowych, może działać jako czynnik pobudzający wzrost komórek [74]. To właśnie podwyższone stężenie tego hormonu może wpływać na częstsze występowanie raka prostaty u osób chorych na cukrzycę typu 2 z współwystępującą otyłością i insulinoopornością.

## PIŚMIENNICTWO

1. Piątkiewicz P., Czech A. Glucose metabolism disorders and the risk of cancer. Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.) 2011; 59: 215–230.
2. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int. J. Cancer 2010; 127: 2893–2917.
3. Howe H.L., Wingo P.A., Thun M.J. i wsp. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. J. Natl. Cancer Inst. 2001; 93: 824–842.
4. Parkin D., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002 CA. Cancer J. Clin. 2005; 55: 74–108.
5. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Praktyczna 2012; 1: supl. A.
6. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L., Pandini G., Vigneri R. Diabetes and cancer. Endocrine-Related Cancer 2009; 16: 1103–1123.
7. Kasper J.S., Giovannucci E. A Meta-analysis of Diabetes Mellitus and the Risk of Prostate Cancer. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2006; 15: 2056–2062.
8. Gong Z., Neuhauser M., Goodman P. i wsp. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2006; 15: 1977–1983.
9. Calton B., Chang S., Wright M. i wsp. History of diabetes mellitus and subsequent prostate cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. Cancer Causes and Control 2007; 18: 493–503.
10. Lima G., Corrêa L., Gabrich R., Miranda L., Gadelha M. IGF-I, insulin and prostate cancer. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia 2009; 53: 969–975.
11. Mantzoros C.S., Tzonou A., Signorello L.B. i wsp. Insulin-like growth factor 1 in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. Br. J. Cancer 1997; 76: 1115–1118.
12. Chan J.M., Stampfer M.J., Giovannucci E. i wsp. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. Science 1998; 279: 563–566.
13. Iwamura M., Sluss P.M., Casamento J.B., Cockett A.T. Insulin-like growth factor I: action and receptor characterization in human prostate cancer cell lines. Prostate 1993; 22: 243–252.
14. Stattin P., Bylund A., Rinaldi S. i wsp. Plasma insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-binding proteins, and prostate cancer risk: a prospective study. J. Natl. Cancer Inst. 2000; 92: 1910–1917.
15. Haluska P., Carboni J., Loegering D. i wsp. In vitro and in vivo antitumor effects of the dual insulin-like growth factor-I/insulin receptor inhibitor, BMS-554417. Cancer research 2006; 66: 362–371.
16. LeRoith D., Baserga R., Helman L., Roberts C.T. Jr. Insulin-like growth factors and cancer. Ann. Intern. Med. 1995; 122: 54–59.
17. Morris J., George L., Wu T., Wald N. Insulin-like growth factors and cancer: no role in screening. Evidence from the BUPA study and meta-analysis of prospective epidemiological studies. British Journal of Cancer 2006; 95: 112–117.
18. Renehan A., Zwahlen M., Minder C., O'Dwyer S., Shalet S., Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. The Lancet 2004; 363: 1346–1353.
19. Roddam A., Allen N., Appleby P. i wsp. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. Annals of Internal Medicine 2008; 149: 461–471.
20. Rowlands M., Gunnell D., Harris R., Vatten L., Holly J., Martin R. Circulating insulin like growth factor peptides and prostate cancer risk: A systematic review and meta analysis. International Journal of Cancer 2009; 124: 2416–2429.
21. Burchardt P., Goździcka-Józefiak A., Siminiak T. IGF-1 — nowy czynnik ryzyka miażdżycy naczyń wieńcowych? Kardiologia Polska 2006; 64: 1297–1302.
22. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. Growth Horm. IGF Res. 2003; 13: 113–117.
23. Clauson P.G., Brismar K., Hall K. i wsp. Insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-1 in a representative population of type 2 diabetic patients in Sweden. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1998; 58: 353–360.

24. Hsing A., Chua Jr. S., Gao Y., i wsp. Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: a population-based study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2001; 93: 783–789.
25. Argilés J., López-Soriano F. Insulin and cancer (Review). *International Journal of Oncology* 2001; 18: 683–687.
26. Chen C., Lewis S., Voigt L., Fitzpatrick A., Plymate S., Weiss N. Prostate carcinoma incidence in relation to prediagnostic circulating levels of insulin like growth factor I, insulin like growth factor binding protein 3, and insulin. *Cancer* 2005; 103: 76–84.
27. Hubbard J., Rohrmann S., Landis P. i wsp. Association of prostate cancer risk with insulin, glucose, and anthropometry in the Baltimore longitudinal study of aging *Urology* 2004; 63: 253–258.
28. Rodriguez C., Patel A.V., Mondul A.M. i wsp. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 161: 147–152.
29. Polychronakos C., Janthly U., Lehoux J., Koutsilieris M. Mitogenic effects of insulin and insulin like growth factors on PA III rat prostate adenocarcinoma cells: Characterization of the receptors involved. *The Prostate* 1991; 19: 313–321.
30. Lehrer S., Diamond E., Stagger S., Stone N.N., Stock R.G. Increased serum insulin associated with increased risk of prostate cancer recurrence. *The Prostate* 2002; 50: 1–3.
31. Hsing A., Gao Y., Chua Jr. S., Deng J., Stanczyk F. Insulin resistance and prostate cancer risk. *JNCI Cancer Spectrum* 2003; 95: 67–71.
32. Stocks T., Lukanova A., Rinaldi S. i wsp. Insulin resistance is inversely related to prostate cancer: a prospective study in Northern Sweden. *International Journal of Cancer* 2007; 120: 2678–2686.
33. Albanes D., Weinstein S., Wright M. i wsp. Serum insulin, glucose, indices of insulin resistance, and risk of prostate cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2009; 101: 1272–1279.
34. Bach L., Rechler M. Insulin-like growth factors and diabetes. *Diabetes/metabolism reviews* 1992; 8: 229–257.
35. Hovenarian M., Deming C. The heterologous growth of cancer of the human prostate. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1948; 86: 29–35.
36. Nair B., Wilt T., MacDonald R., Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2002; CD003506.
37. Baradaran N., Ahmadi H., Salem S. i wsp. The protective effect of diabetes mellitus against prostate cancer: Role of sex hormones. *The Prostate* 2009; 69: 1744–1750.
38. Gann P., Hennekens C., Ma J., Longcope C., Stampfer M. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *JNCI Cancer Spectrum* 1996; 88: 1118–1126.
39. Travis R., Key T., Allen N. i wsp. Serum androgens and prostate cancer among 643 cases and 643 controls in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of Cancer* 2007; 121: 1331–1338.
40. Jackson F.L., Hutson J.C. Altered responses to androgen in diabetic male rats. *Diabetes* 1984; 33: 819–824.
41. Roddam A.W., Allen N.E., Appleby P. i wsp. Hormones E. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100: 170–183.
42. Chan J., Latini D., Cowan J., Duchane J., Carroll P. History of Diabetes, Clinical Features of Prostate Cancer, and Prostate Cancer Recurrence-Data from CaPSURE TM (United States). *Cancer Causes and Control* 2005; 16: 789–797.
43. Vatten L., Ursin G., Ross R. i wsp. Androgens in serum and the risk of prostate cancer: a nested case-control study from the Janus serum bank in Norway. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 1997; 6: 967–969.
44. Hsing A., Chu L., Stanczyk F. Androgen and prostate cancer: Is the hypothesis dead? *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2008; 17: 2525–2530.
45. Tavani A., Gallus S., Bosetti C. i wsp. Diabetes and the risk of prostate cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* 2002; 11: 125–128.
46. Giovannucci E., Rimm E.B., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9: 3–9.
47. Zhu K., Lee I., Sesso H., Buring J., Levine R., Gaziano J. History of diabetes mellitus and risk of prostate cancer in physicians. *American Journal of Epidemiology* 2004; 159: 978–982.
48. Freedland S., Grubb K., Yiu S. i wsp. Obesity and risk of biochemical progression following radical prostatectomy at a tertiary care referral center. *The Journal of Urology* 2005; 174: 919–922.
49. Venkateswaran V., Haddad A.Q., Fleshner N.E. i wsp. Association of diet-induced hyperinsulinemia with accelerated growth of prostate cancer (LNCaP) xenografts. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 1793–1800.
50. Chan J., Holick C., Leitzmann M. i wsp. Diet after diagnosis and the risk of prostate cancer progression, recurrence, and death (United States). *Cancer Causes and Control* 2006; 17: 199–208.
51. Sağlam K., Aydur E., Yilmaz M.I., Göktaş S. Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer. *Journal of Urology* 2003; 169: 1308–1311.
52. Stattin P., Soderberg S., Hallmans G. i wsp. Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86: 1341–1345.
53. Chang S., Hursting S., Contois J. i wsp. Leptin and prostate cancer. *The Prostate* 2001; 46: 62–67.
54. Li H., Stampfer M., Mucci L. i wsp. A 25-year prospective study of plasma adiponectin and leptin concentrations and prostate cancer risk and survival. *Clinical Chemistry* 2010; 56: 34–43.
55. Stattin P., Kaaks R., Johansson R. i wsp. Plasma leptin is not associated with prostate cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2003; 12: 474–475.
56. Sandoval D.A., Galassetti P., Tate D., Neill A., Davis S.N. Leptin responses to antecedent exercise and hypoglycemia in healthy and type 1 diabetes mellitus men and women. *J. Diabetes Complications* 2003; 17: 301–306.
57. Roden M., Ludwig C., Nowotny P. i wsp. Relative hypoleptinemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity* 2000; 24: 976–981.
58. Velicer C., Dublin S., White E. Diabetes and the risk of prostate cancer: the role of diabetes treatment and complications. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2006; 10: 46–51.
59. Zhang W., Hu R. Why does diabetes offer protective effects against prostate cancer? The possible role of its microvascular complications. *Med. Hypotheses* 2010; 74: 242–243.
60. Beyazit Y., Kekilli M., Purnak T. Are microvascular complications of diabetes mellitus really associated with prostate cancer? *Medical Hypotheses* 2010; 5: 134–135.
61. Waters K., Henderson B., Stram D., Wan P., Kolonel L., Haiman C. Association of diabetes with prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *American Journal of Epidemiology* 2009; 169: 937–945.
62. Rosenberg D., Neugut A., Ahsan H, Shea S. Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Investigation* 2002; 20: 157–165.
63. Stevens V., Ahn J., Sun J. i wsp. HNF1B and JAZF1 genes, diabetes, and prostate cancer risk. *Prostate* 2010; 1: 70: 601–607.
64. Enya M., Horikawa Y., Takeda J. Association between polymorphisms of TCF7L2 and type 2 diabetes with special reference to incretin action. *Nihon Rinsho* 2011; 69: 930–936.
65. Tong Y., Lin Y., Zhang Y., Yang J., Zhang Y., Liu H., Zhang B. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med. Genet.* 2009; 10: 15.

66. Meyer T.E., Boerwinkle E., Morrison A.C. i wsp. Diabetes genes and prostate cancer in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010; 19: 558–565.
67. Agalliu I., Suuriniemi M., Prokunina-Olsson L. i wsp. Evaluation of a variant in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and prostate cancer risk in a population-based study. *Prostate* 2008; 68: 740–747.
68. Shellenberger T.D., Wang M., Gujrati M. i wsp. BRAK/CXCL14 is a potent inhibitor of angiogenesis and a chemotactic factor for immature dendritic cells. *Cancer research* 2004; 64: 8262–8270.
69. Frederick M.J., Henderson Y., Xu X. i wsp. In vivo expression of the novel CXC chemokine BRAK in normal and cancerous human tissue. *American Journal of Pathology* 2000; 156: 1937–1950.
70. Peterson F.C., Thorpe J.A., Harder A.G., Volkman B.F., Schwartze S.R. Structural determinants involved in the regulation of CXCL14/BRAK expression by the 26 S proteasome. *Journal of Molecular Biology* 2006; 363: 813–822.
71. Nara N., Nakayama Y., Okamoto S. i wsp. Disruption of CXC motif chemokine ligand-14 in mice ameliorates obesity-induced insulin resistance. *Journal of Biological Chemistry* 2007; 282: 30794–30803.
72. Lim C.T., Kola B., Korbonits M. The ghrelin/GOAT/GHS-R system and energy metabolism. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2011; 12: 173–186.
73. Cassoni P., Ghé C., Marrocco T. i wsp. Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 150: 173–184.
74. Jeffery P.L., Herington A.C., Chopin L.K. Expression and action of the growth hormone releasing peptide ghrelin and its receptor in prostate cancer cell lines. *J. Endocrinol.* 2002; 172: 7–11.
75. Yeh A.H., Jeffery P.L., Duncan R.P., Herington A.C., Chopin L.K. Ghrelin and a novel preproghrelin isoform are highly expressed in prostate cancer and ghrelin activates mitogen-activated protein kinase in prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 8295–8303.