

Dorota Łukasiewicz, Iwona Jakubowska, Magdalena Pędich-Czaban

Oddział Chorób Wewnętrznych, Diabetologii, Endokrynologii i Reumatologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Białymstoku

Analiza występowania nowotworów złośliwych u chorych na cukrzycę typu 2

Analysis of the occurrence of cancers in patients with diabetes mellitus type 2

STRESZCZENIE

Wstęp. Celem pracy była ocena częstości występowania nowotworów złośliwych u pacjentów z cukrzycą typu 2, będących podopiecznymi Wojewódzkiej Poradni Diabetologicznej w Białymstoku.

Materiał i metody. Retrospektywnej analizie poddano historie chorób pacjentów z cukrzycą typu 2, wyodrębniając grupę osób, u których w trakcie leczenia cukrzycy typu 2 rozpoznano nowotwór złośliwy. Analizowano takie czynniki, jak wiek, płeć, wywiad rodzinny, masa ciała wyrażona wskaźnikiem masy ciała (BMI), palenie tytoniu. Dokładnej ocenie poddano ponadto czas trwania cukrzycy, stosowane leczenie oraz wyrównanie metaboliczne, które oceniano na podstawie średniej wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) z okresu od rozpoznania cukrzycy do zdiagnozowania nowotworu. W grupie pacjentów leczonych insuliną analizowano stosowane dawki insuliny oraz obliczano średnią liczbę jednostek/kg masy ciała/dobę. Wyniki poddano analizie statystycznej.

Wyniki. Istnieją różnice w częstości występowania poszczególnych rodzajów nowotworów u pacjentów

z cukrzycą w porównaniu z populacją ogólną. W badanej przez autorów grupie najczęściej występowały nowotwory nerki, jelita grubego, gruczołu piersiowego i macicy. W grupie mężczyzn z cukrzycą typu 2 najczęściej rozpoznawano raka nerki i jelita grubego, u kobiet raka gruczołu piersiowego i jelita grubego. Większość pacjentów stanowili chorzy otyli. **Wnioski.** Chorobę nowotworową w badanej grupie rozpoznano u 5,9% pacjentów z cukrzycą typu 2. Najczęstszymi nowotworami był rak nerki u mężczyzn i rak gruczołu piersiowego u kobiet. Osiemdziesiąt procent pacjentów z cukrzycą typu 2, u których rozpoznano chorobę nowotworową, miało nadwagę lub otyłość. (Diabet. Klin. 2012; 1, 5: 177–184)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, nowotwory złośliwe, częstość występowania, otyłość

ABSTRACT

Background. The aim of this study was to evaluate the incidence of cancer occurrence in patients with type 2 diabetes staying under care of Regional Diabetes Outpatient in Białystok.

Material and methods. We retrospectively analyzed the medical records of patients with type 2 diabetes, identifying a patients diagnosed with cancer during the treatment of type 2 diabetes. We analyzed factors such as age, gender, family history and body weight (expressed as BMI — body mass index), smoking. The duration of diabetes, the medical treatment and metabolic control were carefully evaluated. In patients treated with insulin, insulin doses, average number of units per kilogram of body weight per day (units/kg/day) were analyzed.

Adres do korespondencji:

lek. Dorota Łukasiewicz

SPZOZ Wojewódzki Szpital Zespolony

im. J. Śniadeckiego w Białymstoku

Oddział Chorób Wewnętrznych, Diabetologii,

Endokrynologii i Reumatologii

ul. M. Skłodowskiej-Curie 25, 15-950 Białystok

Tel.: (85) 7488 489

e-mail: adador@tlen.pl

Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 5, 177–184

Copyright © 2012 Via Medica

Nadesłano: 03.07.2012

Przyjęto do druku: 26.11.2012

Results. There are differences in the incidence of various types of cancer in patients with diabetes compared with the general population. In our study group the most frequent were cancers of kidney, colon, breast and uterus. In men with type 2 diabetes cancer of the kidney and colon were most commonly diagnosed, in female subgroup the most common were breast cancer and colon cancer. Most of the patients were obese patients.

Conclusions. In the study group of patients with type 2 diabetes, cancer was diagnosed in 5.9%. The most common malignancies were renal cancer in men and breast cancer in women. 80% of patients with type 2 diabetes who were diagnosed with cancer were overweight or obese. (Diabet. Klin. 2012; 1, 5: 177–184)

Key words: diabetes type 2, malignant cancer, cancer incidence, obesity

Wstęp

Zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów złośliwych stanowi rosnący problem zarówno w Polsce, jak i na świecie. Obecnie są one drugą w kolejności przyczyną zgonów kobiet i mężczyzn, lecz przewiduje się, że w niedługim czasie nowotwory mogą być główną przyczyną umieralności [1]. W związku ze starzeniem się populacji problem nowotworów będzie narastał. Najczęściej rozpoznawanymi nowotworami na świecie są nowotwory płuca, gruczołu piersiowego, jelita grubego. W Polsce problemem jest wysoka umieralność na nowotwory. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w 2009 roku w Polsce wynosiła 138 000, liczba zgonów 93 000. Były one przyczyną zgonów 26% mężczyzn i 23% kobiet w Polsce [2].

Na cukrzycę choruje w Polsce 2 mln osób, na świecie 366 mln. W ciągu najbliższych 20 lat liczba osób chorujących na cukrzycę podwoi się. Cukrzyca jest szóstą pod względem częstości przyczyną zgonów w Polsce. Pacjenci z cukrzycą typu 2 umierają z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (55%), cukrzycy (13%), nowotworów złośliwych (13%) i udarów mózgu (10%). W ostatnich latach rośnie zainteresowanie związkiem między cukrzycą a nowotworami.

Badania epidemiologiczne wykazały, że u chorych na cukrzycę typu 2 2-krotnie rośnie ryzyko rozwoju raka trzustki, endometrium, wątroby, 1,5-krotnie raka jelita grubego i pęcherza moczowego. Nowotwory prostaty występują natomiast rzadziej w tej grupie chorych. W cukrzycy typu 2 ryzyko zgonu

z powodu raka jest zwiększone o 20–50%, w cukrzycy typu 1 o 20%.

W związku ze zwiększoną zapadalnością pacjentów z cukrzycą na nowotwory poszukuje się mechanizmów promujących nowotworzenie w cukrzycy. Wśród nich najważniejszą rolę odgrywają: otyłość, hiperinsulinemia, insulinooporność, hiperglikemia, stres oksydacyjny. Kolejnym tematem wielu aktualnie prowadzonych badań jest wpływ leczenia stosowanego w cukrzycy typu 2 na promowanie rozwoju nowotworów.

Celem pracy była ocena częstości występowania nowotworów złośliwych u pacjentów z cukrzycą typu 2, będących podopiecznymi Wojewódzkiej Poradni Diabetologicznej w Białymstoku.

Materiał i metody

Retrospektywnej analizie poddano dane z dokumentacji 1087 pacjentów z cukrzycą typu 2, będących podopiecznymi Wojewódzkiej Poradni Diabetologicznej w Białymstoku, wyodrębniając grupę 64 (5,9%) osób, u których w trakcie leczenia cukrzycy typu 2 rozpoznano nowotwór złośliwy. Z analizy wykluczano chorych, u których jednocześnie rozpoznawano chorobę nowotworową i cukrzycę, nowotwór wystąpił przed rozpoznaniem cukrzycy bądź okres od rozpoznania cukrzycy do rozwoju nowotworu był krótszy niż 12 miesięcy. Analizowano czynniki niemodyfikowalne: wiek, płeć, wywiad rodzinny oraz modyfikowalne: masa ciała wyrażona wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*), palenie tytoniu. Dokładnej ocenie poddano czas trwania cukrzycy, leczenie stosowane w okresie przed rozpoznaniem nowotworu oraz wyrównanie metaboliczne oceniane na podstawie średniej wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) z okresu od rozpoznania cukrzycy do zdiagnozowania nowotworu. W grupie pacjentów leczonych insuliną analizowano stosowane dawki insuliny oraz obliczano średnią liczbę jednostek/kg masy ciała.

Wyniki poddano analizie statystycznej, obliczono wartości średnie oraz odchylenia standardowe. Jeśli uzyskiwane dane posiadały rozkład normalny, stosowano test t-Studenta w celu porównania badanych grup, natomiast przy braku cech rozkładu normalnego korzystano z testu sumy rang U-Manna-Whitneya. Do oceny wpływu czynników jakościowych na badane zmienne stosowano metodę analizy wariancji (ANOVA). Za istotne statystycznie uznano wartości współczynnika $p < 0,05$. Do analizy statystycznej wykorzystano testy dostępne w pakiecie statystycznym STATISTICA 9.1 firmy StatSoft.

Tabela 1. Charakterystyka badanej populacji

| | |
|--|-------------|
| Liczba pacjentów | 64 |
| Płeć (K/M) | 36/28 |
| Średni wiek (lata) | 73 ± 8 |
| Wiek rozpoznania cukrzycy typu 2 (lata) | 58,7 ± 11,7 |
| Wiek rozpoznania nowotworu | 69 ± 9,5 |
| Czas od rozpoznania cukrzycy do rozpoznania nowotworu (miesiące) | 127,5 ± 80 |
| Wywiad rodzinny obciążony nowotworem (n/%) | 20/32,8 |
| Palenie tytoniu (n/%) | 27/42 |
| Wskaźnik masy ciała (BMI) [kg/m ²] | 30,9 |
| HbA _{1c} (%) | 7,4 ± 1,4 |

Wyniki

Nowotwór złośliwy rozpoznano u 64 pacjentów z cukrzycą typu 2 — 36 (56,2%) kobiet i 28 (43,8%) mężczyzn. Średnia wieku badanych pacjentów wynosiła 73 ± 8 lat i była porównywalna w grupie kobiet — 72,6 ± 8,5 roku i w grupie mężczyzn — 73,7 ± 8,7 roku.

Średni wiek rozpoznania cukrzycy typu 2 w badanej grupie wyniósł 58,7 ± 11,7 roku, w grupie kobiet 59,2 ± 11,2 roku i w grupie mężczyzn 58,2 ± 12,6 roku.

Średnia wieku rozpoznania nowotworu wynosiła 69 ± 9,5 roku, w grupie kobiet 68 ± 9,3 roku i w grupie mężczyzn 70 ± 9,7 roku. Charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tabeli 1.

Najczęstszymi nowotworami były: rak nerki rozpoznany u 14 (21,8%) pacjentów i rak jelita grubego u 13 (20,3%). W dalszej kolejności występowały nowotwory specyficzne dla kobiet — rak gruczołu piersiowego, stwierdzony u 9 pacjentek i rak macicy u 7 pacjentek. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli 2.

Średni okres od rozpoznania cukrzycy do ujawnienia się nowotworu wyniósł 127,5 ± 80 miesięcy. W grupie mężczyzn był on dłuższy i wyniósł średnio 147 ± 82,3 miesiąca, a u kobiet 112 ± 75,9 miesiąca. Różnica ta była na granicy istotności statystycznej $p = 0,052$.

Większość nowotworów — 45 (70,3%) — ujawniała się po upływie 5 lat od rozpoznania cukrzycy. Tylko u 2 (3,1%) chorych rozpoznano nowotwór w ciągu 2 lat od rozpoznania cukrzycy.

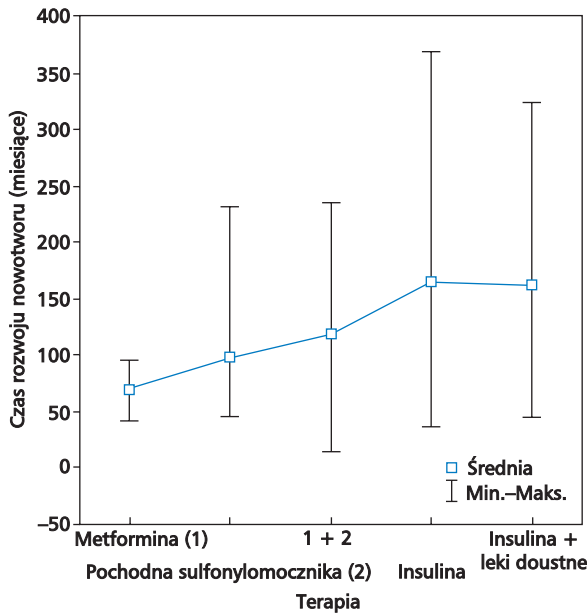
Analizie poddano czas ujawnienia się nowotworu w zależności od stosowanej u pacjentów terapii. Uwzględniono pacjentów leczonych tylko metforminą, tylko pochodną sulfonilomocznika, tylko insuliną i skojarzoną terapią lekami doustnymi z insuliną. W grupie chorych leczonych metforminą średni czas od zachorowania na cukrzycę typu 2 do rozpoznania nowotworu był najkrótszy i wyniósł 69,2 miesiąca, w grupie leczonej pochodną sulfonilomocznika wyniósł 96,4 miesiąca. Najdłuższy okres stwierdzano w grupie leczonej insuliną — 165,2 miesiąca. Różnice te były istotne statystycznie: $p = 0,017$ (ryc. 1).

Wywiad obciążony występowaniem chorób nowotworowych w najbliższej rodzinie odnotowa-

Tabela 2. Częstość występowania nowotworów w zależności od płci

| | Suma (n = 64) | Mężczyźni | | Kobiety | |
|---------------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | Grupa badana (n = 28) | Populacja ogólna* (%) | Grupa badana (n = 36) | Populacja ogólna* (%) |
| Rak nerki | 14 (21,8%) | 11 (39,3%) | 4,0 | 3 (8,3%) | 2,7 |
| Rak jelita grubego | 13 (20,3%) | 8 (12,5%) | 11,3 | 5 (13,8%) | 9,2 |
| Rak sutka | 9 | – | – | 9 (25%) | 22,8 |
| Rak macicy | 7 | – | – | 7 (19%) | 7,3 |
| Rak pęcherza moczowego | 3 (4,7%) | 2 (7,1%) | 6,8 | 1 (2,7%) | 2,0 |
| Rak prostaty | 3 | 3 (10,7%) | 13,3 | – | – |
| Rak jajnika | 3 | – | – | 3 (8,3%) | 5,0 |
| Rak żołądka | 3 (4,7%) | 1 (3,6%) | 5,0 | 2 (5,5%) | 2,5 |
| Rak trzustki | 2 (3,1%) | 1 (3,6%) | 2,4 | 1 (2,7%) | 2,3 |
| Rak płuca | 2 (3,1%) | 1 (3,6%) | 21,4 | 1 (2,7%) | 8,5 |
| Rak pęcherzyka żółciowego | 2 (3,1%) | – | 0,3 | 2 (5,5%) | 1,1 |
| Pozostałe | 3 (4,7%) | 1 (3,6%) | 30,7 | 2 (5,5%) | |

*struktura zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku w zależności od płci [2]

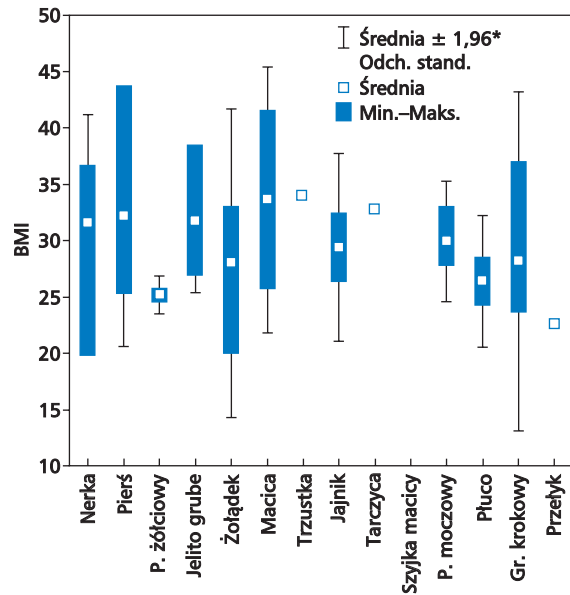


Rycina 1. Czas rozwoju nowotworów w zależności od stosowanej terapii. Analiza wariancji (ANOVA), $p = 0,017$

no u 20 (32,8%) pacjentów. Analiza rodzaju stwierdzanych w rodzinie nowotworów wykazała jedynie u 2 pacjentek zbieżność występowania raka gruczołu piersiowego i raka jajnika w rodzinie.

W analizowanej grupie pacjentów 15 (23,4%) paliło tytoń w chwili rozpoznania choroby nowotworowej, 12 (18,7%) rzuciło palenie przed zachorowaniem, 29 (45,3%) osób nigdy nie paliło papierosów. Wśród 27 (42%) osób z cukrzycą palących tytoń zanotowano rozwój następujących nowotworów: raka nerki u 9 (33,3%) osób, jelita grubego u 5 (18,5%), gruczołu piersiowego u 2 (7,4%) pacjentek, prostaty u 2 (7,4%), trzustki u 2 (7,4%) chorych, macicy u 2 (7,4%) pacjentek, pęcherza moczowego u 1 (3,7%), płuca u 1 (3,7%).

Średnie BMI w badanej grupie wyniosło 30,9 (19,7–43,7) kg/m^2 . Grupa pacjentów z prawidłową masą ciała liczyła 7 (10,9%), z nadwagą 21 (31,2%), a z otyłością 31 (48,4%) osób. W grupie kobiet prawidłowe BMI, nadwagę i otyłość stwierdzono odpowiednio u 4 (11,1%), 11 (30,5%) i 17 (47,2%) pacjentek. W grupie mężczyzn 3 (10,7%) pacjentów miało prawidłowe BMI, 9 (32,1%) nadwagę i 14 (50%) otyłość. Obliczono średnie BMI dla każdego nowotworu. W grupie pacjentek z rakiem macicy średni wskaźnik masy ciała był najwyższy i wynosił 33,6 kg/m^2 , w przypadku raka nerki wyniósł on 32,6 kg/m^2 , raka jelita grubego i raka gruczołu piersiowego 32,1 kg/m^2 . Najniższe średnie wartości wskaźnika BMI 22,5 kg/m^2 obserwowano w raku płaskonabłonkowym przełyku, 25,2 kg/m^2 w raku pęche-



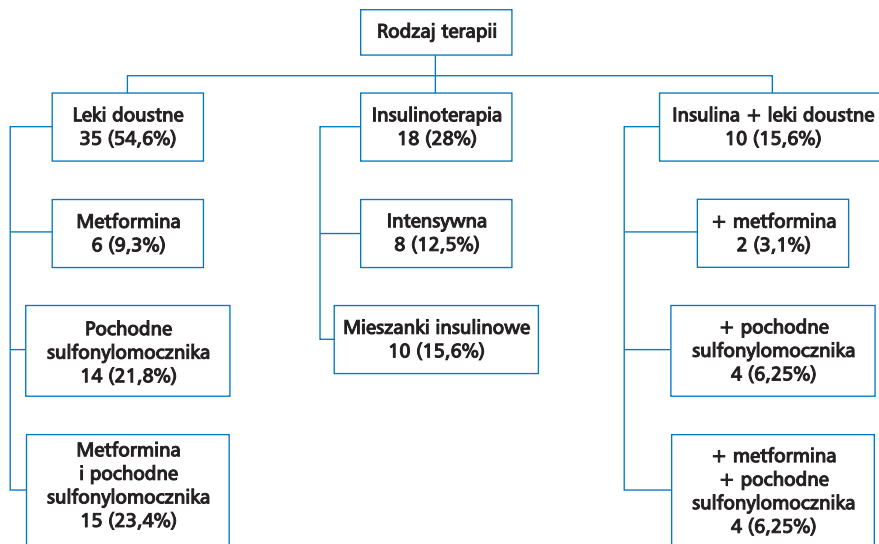
Rycina 2. Rozkład wartości wskaźnika masy ciała (BMI) w poszczególnych typach nowotworów

rzyka żółciowego i 26,4 kg/m^2 w raku płuca (ryc. 2). Różnice BMI w poszczególnych typach nowotworów nie były istotne statystycznie.

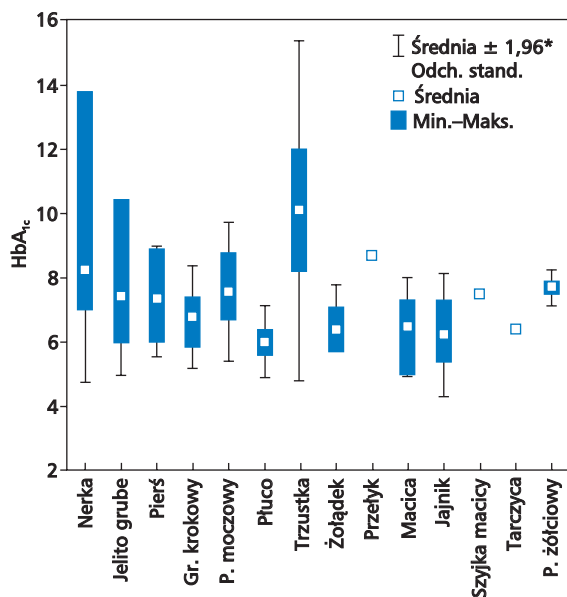
W badanej grupie pacjentów stosowano różne metody leczenia cukrzycy typu 2 od momentu rozpoznania choroby do ujawnienia się choroby nowotworowej (ryc. 3). Najliczniejszą grupę stanowili chorzy poddani terapii lekami doustnymi — 35 pacjentów (54,7%), tylko insuliną leczono 18 (28,1%) osób, terapią skojarzoną insuliną i lekami doustnymi 10 (15,6%) osób, 1 osoba pozostawała na diecie cukrzycowej. Wśród pacjentów przyjmujących leki doustne 6 (9,3%) osobom podawano jedynie metforminę. Insulinoterapię jako jedyną metodę leczenia stosowano u 18 (28%) pacjentów — mieszanki insulinowe stosowano u 10 (15,6%), intensywną insulinoterapię u 8 (12,5%) chorych. Insulinoterapię skojarzoną z lekami doustnymi stosowano u 10 (15,6%) chorych.

W grupie pacjentów leczonych insuliną średnia dobowo dawka insuliny wyniosła 39,5 j./dobę (minimalna 12 j., maksymalna 73,8 j.), zaś średnia liczba jednostek na kilogram masy ciała 0,4 j./kg masy ciała (minimalnie 0,2 j., maksymalnie 0,9 j.).

W celu oceny wyrównania metabolicznego obliczano średni odsetek hemoglobiny glikowanej. W badanej grupie średnia wartość HbA_{1c} wynosiła $7,4 \pm 1,4\%$, w grupie kobiet $7,1 \pm 1\%$, mężczyzn $7,7 \pm 1,8\%$. W badanej grupie 17 (26,5%) pacjentów osiągnęło średni odsetek HbA_{1c} poniżej lub równy 6,5%, u 26 (40,6%) osób HbA_{1c} było mniejsze



Rycina 3. Rodzaj stosowanej terapii u chorych na cukrzycę typu 2

Rycina 4. Rozkład wartości HbA_{1c} w poszczególnych typach nowotworów

lub równe 7%. Najwyższy średni odsetek HbA_{1c} stwierdzono u chorych z rakiem trzustki — 10,1%, nerki — 8,2%, pęcherza moczowego — 7,6%, jelita grubego — 7,4%. Najniższe średnie wartości HbA_{1c} osiągnęli chorzy z rakiem płuca — 6,0%, rakiem żołądka — 6,4%, rakiem macicy — 6,5% i rakiem prostaty — 6,8% (ryc. 4).

Dyskusja

Najczęściej rejestrowane w 2009 roku w Polsce zachorowania na nowotwory złośliwe u męż-

czynn to zachorowania na nowotwory płuca — 21,4%, gruczołu krokowego — 13,3%, jelita grubego — 11,3%. U kobiet najczęstszymi nowotworami są nowotwory złośliwe piersi — 22,8%, jelita grubego — 9,2% oraz płuca — 8,5% [2].

Wśród pacjentów z badanej przez autorów niniejszej pracy grupy struktura zachorowań na nowotwory różni się od struktury w populacji ogólnej. Zdecydowanie większy udział mają nowotwory nerki, zwłaszcza w grupie mężczyzn, u których był to najczęściej rozpoznawany nowotwór. Ta duża różnica w częstości występowania nowotworów nerki w populacji ogólnej i w badanej grupie może sugerować wpływ cukrzycy typu 2 na rozwój tego nowotworu. Analizując dostępne piśmiennictwo, zwiększone ryzyko rozwoju raka nerki zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn z cukrzycą wykazano w badaniu Lindblada i wsp. [3]. Także ryzyko zgonu z powodu raka nerki było wyższe u chorych na cukrzycę w porównaniu z populacją bez cukrzycy [3]. Znamienne wzrosło ryzyko rozwoju raka nerki u mężczyzn i u kobiet z cukrzycą typu 2 wykazali również badacze japońscy [4]. Udowodniono, że istnieje zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów nerki u osób z nadwagą i otyłością. W dużym prospektywnym badaniu stwierdzono większe ryzyko rozwoju raka nerki u kobiet otyłych w porównaniu z grupą kobiet z BMI poniżej 25 kg/m². [5]. Mechanizmy tłumaczące związek otyłości z rozwojem raka nerki nie są dokładnie poznane. Sugeruje się zwiększoną ekspozycję na hormony płciowe — estrogeny oraz wpływ zwiększonego stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*).

W komórkach raka nerki stwierdzono nadekspresję receptorów insulinowych i receptorów IGF-1 [6].

W przypadku raka jelita grubego częstość jego występowania w porównaniu z populacją ogólną była zdecydowanie wyższa w badanej grupie mężczyzn i tylko nieznacznie wyższa w grupie kobiet. Wiele badań epidemiologicznych wskazuje na pozytywny związek między rozwojem raka jelita grubego a cukrzycą i otyłością, zarówno w grupie kobiet, jak i mężczyzn [7, 8]. Metaanaliza, którą przeprowadziła Larsson i wsp. obejmująca 15 badań, wykazała, że ryzyko względne raka jelita grubego u osób z cukrzycą wynosi 1,30 (1,20–1,40) [7].

W badanej grupie stwierdzono wyższą częstość występowania raka trzonu macicy u kobiet z cukrzycą niż w populacji ogólnej. Metaanaliza 16 badań wykazała zwiększone ryzyko rozwoju raka endometrium u kobiet z cukrzycą, względny wskaźnik ryzyka (RR, *relative risk*) wyniósł 2,10 (95% CI 1,75–2,53) [9]. Dwukrotny wzrost ryzyka rozwoju raka endometrium stwierdzono u chorych obciążonych jedynie cukrzycą, a już 6-krotny u pacjentek z cukrzycą i otyłością i 10-krotny z cukrzycą, otyłością, małą aktywnością fizyczną w porównaniu z osobami aktywnymi fizycznie, szczupłymi i bez cukrzycy. Około 40% raków endometrium związanych jest z nadwagą lub otyłością, które powodują zwiększoną ekspozycję na endogenne estrogeny [9].

Nowotwory złośliwe gruczołu piersiowego w grupie kobiet z cukrzycą badanej przez autorów niniejszej pracy występowały nieznacznie częściej niż stwierdza się to w populacji ogólnej. Otyłość i cukrzyca to dwa czynniki związane z rozwojem raka gruczołu piersiowego u kobiet po menopauzie [10]. Wiąże się to ze zwiększoną ekspozycją na hormony płciowe u kobiet z nadwagą i otyłością — po menopauzie to tkanka tłuszczowa jest najważniejszym źródłem estradiolu. Udowodniono, że pacjentki z cukrzycą w wieku pomenopauzalnym są obciążone zwiększonym ryzykiem raka gruczołu piersiowego, natomiast ryzyko u kobiet w wieku przed menopauzą jest zbliżone do ryzyka w populacji bez cukrzycy [10]. Zwiększone ryzyko występowania nowotworów gruczołu piersiowego u kobiet z cukrzycą typu 2 wykazała metaanaliza przeprowadzona przez Larsson i wsp. [11].

W uzyskanych wynikach badań uwagę zwraca brak różnicy w częstości występowania nowotworów pęcherza moczowego wśród pacjentów analizowanej przez autorów pracy grupy w porównaniu z populacją ogólną. Istnieją nieliczne dane dotyczące związku raka pęcherza moczowego z cukrzycą [12]. Zależność tę udowodniła jedna z metaanaliz,

w której wskaźnik względnego ryzyka zachorowania na raka pęcherza w grupie chorych na cukrzycę wyniósł 1,24 (95% CI 1,08–1,42) [12].

Nie udowodniono dotychczas związku między cukrzycą a nowotworami płuca. Wykazano jednak, że cukrzyca znamienne zwiększa ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zwłóknienia płuc i zapaleń płuc [13].

Związek między zwiększoną zapadalnością na raka trzustki i cukrzycą badany jest od dawna [14]. Powszechnie wiadomo, że do powstania raka trzustki w znacznym stopniu przyczynia się cukrzyca [14, 15]. Ryzyko rozwoju raka trzustki u pacjentów z cukrzycą jest największe na początku trwania choroby i obniża się po 10 latach. W metaanalizie 36 badań względny wskaźnik ryzyka wystąpienia raka trzustki u pacjenta z cukrzycą wyniósł 1,94 (95% CI 1,03–2,46) [14]. Szacuje się, że 1% pacjentów ze świeżo wykrytą cukrzycą w wieku powyżej 50 lat zachoruje w ciągu 3 lat na raka trzustki [14]. Kolejna metaanaliza 35 badań kohortowych również wykazała zwiększone ryzyko występowania raka trzustki u chorych na cukrzycę, stwierdzono negatywną korelację między ryzykiem wystąpienia raka trzustki a czasem trwania cukrzycy i największe ryzyko zachorowania na ten rodzaj nowotworu w pierwszym roku cukrzycy [15].

Rak prostaty u mężczyzn występował u pacjentów z cukrzycą typu 2 opisanych w niniejszym badaniu rzadziej niż w populacji ogólnej. Zmniejszone ryzyko rozwoju raka prostaty u chorych na cukrzycę potwierdzono w jednej z metaanaliz [16].

Znaczna liczba zachorowań na nowotwory wiąże się z narażeniem na czynniki rakotwórcze, m.in. dym tytoniowy. W grupie badanej u pacjentów palaczy tytoniu najczęściej odnotowano rozwój raka nerki i raka jelita grubego — nowotworów, w rozwoju których palenie tytoniu jest raczej dodatkowym czynnikiem ryzyka.

W grupie badanej 79% pacjentów miało nadwagę bądź otyłość. Otyłość trzewna to ważny czynnik rozwoju insulinooporności. Do nowotworów związanych z nadmierną masą ciała zalicza się: nowotwory złośliwe gruczołu piersiowego (u kobiet po menopauzie), jelita grubego, endometrium, trzustki, nerek, pęcherzyka żółciowego, wątroby i gruczołakoraka przełyku, a także tarczycy, czerniaka złośliwego, białaczki i chłoniaki nieziarnicze u mężczyzn. Otyłość u obu płci wiąże się z mniejszą zapadalnością na nowotwory złośliwe płuca i płaskonabłonkowego raka przełyku [17].

Wśród badanych przez autorów pracy chorych najwyższe odsetki HbA_{1c} towarzyszyły nowotworom

nerek, trzustki, pęcherza moczowego, jelita grubego, najniższe zaś stwierdzono w grupie pacjentów z nowotworem prostaty i płuca. Wartość HbA_{1c} w sposób ciągły koreluje z ryzykiem rozwoju raka jelita grubego u kobiet i mężczyzn. Każdy wzrost HbA_{1c} o 1% zwiększa ryzyko rozwoju nowotworu jelita grubego o 33% [18].

Prowadzone są badania nie tylko nad nowotworami specyficznymi dla cukrzycy typu 2, ale także nad czasem ich ujawniania się. Johnson i wsp. przeprowadzili analizę występowania nowotworów u chorych na cukrzycę typu 2 i stwierdzili, że najczęściej przypadków nowotworów rozpoznaje się w ciągu pierwszych miesięcy od rozpoznania cukrzycy [19]. Dotyczy to zwłaszcza nowotworów jelita grubego, prostaty, płuca i trzustki, trzonu macicy, jajnika. Po upływie 3 miesięcy ryzyko rozwoju raka jelita grubego, wątroby, endometrium pozostaje znacznie większe niż u pacjentów bez cukrzycy [19].

W badaniu duńskim zapadalność na nowotwory była największa w ciągu 2 lat od rozpoznania cukrzycy i w ciągu pierwszych lat stosowania insulinoterapii. Wśród pacjentów leczonych insuliną stwierdzano wysoki odsetek nowotworów żołądka, płuca, nerek i wątroby. U chorych na cukrzycę nieleczonych insuliną notowano najczęściej nowotwory jelita grubego, trzonu macicy, nerek, wątroby i trzustki [20].

Cukrzyca może wpływać na proces nowotworzenia poprzez kilka mechanizmów, np. hiperinsulinemię — zarówno endogenną, związaną z insulinopornością, jak i egzogenną spowodowaną terapią insuliną lub związkami stymulującymi jej wydzielanie. Wyższe stężenie endogennej insuliny powoduje wzrost jej działania mitogennego poprzez pobudzenie receptora dla IGF-1, jego autofosforylację i zapoczątkowanie procesów proliferacji komórkowej. Wysokie stężenie insuliny po posiłku albo po iniekcji podskórnej hamuje syntezę białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGFBP-1, *insulin-like growth factor binding protein-1*) i prawdopodobnie również IGFBP-2, co powoduje wzrost stężenia IGF-1. Receptory dla IGF-1 obecne są na komórkach nowotworowych, a komórki te reagują na mitogenne działanie już fizjologicznych stężeń IGF-1 [21].

Podskórne stosowanie insuliny powoduje znaczny wzrost jej stężenia we krwi, większy niż fizjologicznie. Substytucja insuliny w cukrzycy nie jest doskonała i prowadzi do hiperinsulinizmu. Insulina egzogenna pobudza wzrost komórek wprost proporcjonalnie do dawki — im większa dawka insuliny, tym większe ryzyko rozwoju raka. Sama insulina

nie inicjuje rozwoju raka, ale może pobudzać obecne komórki nowotworowe do wzrostu [22].

Podwyższone stężenie insuliny zwiększa ryzyko raka trzustki, jelita grubego oraz gruczołu piersiowego. Badanie *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* udowodniło, że podwyższone stężenie peptydu C wiąże się z podwyższonym ryzykiem rozwoju raka jelita grubego i obytynicy [23].

Pacjentów z cukrzycą typu 2, u których rozpoznano nowotwór złośliwy, leczono w większości lekami doustnymi. Niewielka liczba badań wykazała zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów wśród pacjentów z cukrzycą leczonych pochodnymi sulfonilomocznika [24]. Monami i wsp. stwierdzili, że glibenklamid zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów ponad 2-krotnie [24]. Z kolei gliklazyd redukuje to ryzyko o 60%, pozostałe leki tej grupy mają wpływ neutralny. Wzrost ryzyka rozwoju nowotworów wykazano tylko podczas monoterapii tymi lekami, terapia skojarzona z metforminą redukuje to ryzyko do ryzyka występującego podczas monoterapii metforminą. Leczenie insuliną, tiazolidinedionami czy akarbozą nie wiązało się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia nowotworów [24].

Obserwacje Li i wsp. w grupie pacjentów z rakiem trzustki wykazały, że wśród chorych leczonych metforminą ryzyko wystąpienia raka trzustki było o 62% niższe w porównaniu z grupą kontrolną [25]. U chorych leczonych pochodnymi sulfonilomocznika stwierdzono 152-procentowy wzrost ryzyka wystąpienia raka trzustki, a u chorych leczonych insuliną aż 399-procentowy wzrost ryzyka rozwoju nowotworu [25].

Metformina posiada właściwości przeciwnowotworowe. W warunkach *in vitro* badano wpływ tego leku na hodowlę rakowych komórek nabłonka. Stymulacja komórek raka piersi przez insulinę lub insulinopodobny czynnik wzrostu była hamowana przy jednoczesnej inkubacji z metforminą [26]. W przeprowadzonym w Szkocji kohortowym badaniu obserwacyjnym, w którym wzięło udział 4085 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą i 4085 osób z cukrzycą typu 2 przyjmujących pochodną sulfonilomocznika i/lub insulinę, stwierdzono, że nowotwory rozwijały się częściej w grupie chorych, w której nie stosowano metforminy [27]. Przyjmowanie tego leku wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka raka jelita grubego u mężczyzn. Metformina nie zapobiega jednak zachorowaniu na ten nowotwór. Długi czas trwania cukrzycy (powyżej 10 lat) nie zwiększa znacząco ryzyka w porównaniu z czasem jej trwania poniżej 2 lat [28].

Ze względu na stwierdzony w badaniach naukowych przeciwnowotworowy efekt metforminy przeanalizowano czynniki mogące mieć związek z rozwojem nowotworu w grupie chorych, u których stosowano ją w monoterapii. W grupie tej u 3 kobiet odnotowano obciążenie rodzinne występowaniem nowotworów. Średni czas wykrycia nowotworu od chwili rozpoznania cukrzycy był najkrótszy w tej podgrupie. Wyrównanie metaboliczne pacjentów leczonych metforminą było prawidłowe, średnia wartość HbA_{1c} wynosiła 6,3%. Tylko 1 osoba z tej grupy miała prawidłowe BMI; średnie BMI wynosiło 33,1 kg/m². Prawidłowe wyrównanie metaboliczne i krótki okres ujawnienia się nowotworu sugerują wpływ innych czynników na nowotworzenie, z których najważniejsza wydaje się otyłość.

Wnioski

1. Wśród pacjentów Wojewódzkiej Poradni Diabetologicznej w Białymstoku z cukrzycą typu 2 u 5,9% rozpoznano w trakcie leczenia cukrzycy chorobę nowotworową.
2. Najczęściej stwierdzanymi nowotworami były rak nerki u mężczyzn i rak gruczołu piersiowego u kobiet.
3. Osiemdziesiąt procent pacjentów z cukrzycą typu 2, u których rozpoznano chorobę nowotworową, miało nadwagę lub otyłość.
4. Struktura zachorowań na nowotwory w badanej grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 różniła się od zachorowań w populacji ogólnej.

Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1625–1638.
2. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatonki W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. <http://www.onkologia.org.pl/doc/Nowotw2009.pdf>. 2012. Centrum Onkologii Instytut, Warszawa 2011. Online Source (accessed 5.04.2012).
3. Lindblad P., Chow W.H., Chan J. i wsp. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia* 1999; 42: 107–112.
4. Inoue M., Iwasaki M., Otani T., Sasazuki S., Noda M., Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1871–1877.
5. Pischon T., Lahmann P.H., Boeing H. i wsp. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int. J. Cancer* 2006; 118: 728–738.
6. Kellerer M., von Eye C.H., Muhlhofer A. i wsp. Insulin- and insulin-like growth-factor-I receptor tyrosine-kinase activities in human renal carcinoma. *Int. J. Cancer* 1995; 62: 501–507.
7. Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 1679–1687.
8. Luo W., Cao Y., Liao C., Gao F. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: A meta-analysis of twenty four cohort studies. *Colorectal Dis.* 2011 Nov 5. Epub 2011 Nov 5. (accessed 5.04.2012).
9. Friberg E., Orsini N., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007; 50: 1365–1374.
10. Xue F., Michels K.B. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86: s823–s835.
11. 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.
12. Larsson S.C., Orsini N., Brismar K., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2006; 49: 2819–2823.
13. Ehrlich S.F., Quesenberry C.P., Jr., Van Den Eeden S.K., Shan J., Ferrara A. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care* 2010; 33: 55–60.
14. Huxley R., Ansary-Moghaddam A., Berrington de G.A., Barzi F., Woodward M. Type II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 2076–2083.
15. Ben Q., Xu M., Ning X. i wsp. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 1928–1937.
16. 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.
17. Renehan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–578.
18. Khaw K.T., Wareham N., Bingham S., Luben R., Welch A., Day N. Preliminary communication: glycated hemoglobin, diabetes, and incident colorectal cancer in men and women: a prospective analysis from the European prospective investigation into cancer-Norfolk study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004; 13: 915–919.
19. Johnson J.A., Bowker S.L., Richardson K., Marra C.A. Time-varying incidence of cancer after the onset of type 2 diabetes: evidence of potential detection bias. *Diabetologia* 2011; 54: 2263–2271.
20. Carstensen B., Witte D.R., Friis S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. *Diabetologia* 2012; 55: 948–958.
21. Weinstein D., Simon M., Yehezkel E., Laron Z., Werner H. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2009; 25: 41–49.
22. Currie C.J., Poole C.D., Gale E.A. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1766–1777.
23. Jenab M., Riboli E., Cleveland R.J. i wsp. Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer* 2007; 121: 368–376.
24. Monami M., Lamanna C., Balzi D., Marchionni N., Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol.* 2009; 46: 279–284.
25. Li D., Yeung S.C., Hassan M.M., Konopleva M., Abbuzzese J.L. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 137: 482–488.
26. Alimova I.N., Liu B., Fan Z. i wsp. Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro. *Cell Cycle* 2009; 8: 909–915.
27. Libby G., Donnelly L.A., Donnan P.T., Alessi D.R., Morris A.D., Evans J.M. 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.
28. Bodmer M., Becker C., Meier C., Jick S.S., Meier C.R. Use of metformin is not associated with a decreased risk of colorectal cancer: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012; 21: 280–286.