

Mariusz Dąbrowski

Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Beta-Med” w Rzeszowie

Cukrzyca a nowotwory

Diabetes and cancer

STRESZCZENIE

Związek między cukrzycą a chorobami nowotworowymi stał się w ostatnich latach przedmiotem szczególnego zainteresowania. W odniesieniu do wyników prac opublikowanych w ostatnich kilku latach cukrzycę można traktować jako czynnik ryzyka pewnych typów nowotworów. W pierwszej części niniejszej pracy przedstawiono dane ukazujące podwyższone ryzyko zapadalności i umieralności z powodu nowotworów w populacji chorych na cukrzycę. W kolejnej części przedyskutowano mechanizmy patogenetyczne łączące cukrzycę, otyłość, insulinooporność, hiperinsulinemię, zapalenie i hiperglikemię z ryzykiem nowotworów. W trzeciej części zaprezentowano wpływ leków przeciwcukrzycowych na ryzyko chorób nowotworowych. W podsumowaniu przedstawiono praktyczne implikacje dla codziennej praktyki klinicznej, a także ukazano kierunki dalszych badań. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 2: 54–63)

Słowa kluczowe: cukrzyca, rak, insulinooporność, hiperinsulinemia, hiperglikemia

ABSTRACT

In the last years association between diabetes and cancer became a subject of special interest. In the light of papers published in the last few years,

diabetes can be considered as a risk factor for some types of cancer. In the first part of this paper data showing the increased risk of cancer incidence and cancer mortality in diabetic population are presented. In the next part pathogenic mechanisms linking diabetes, obesity, insulin resistance, hyperinsulinemia, inflammation and hyperglycemia with cancer risk are discussed. In the third part an impact of antidiabetic treatment on cancer risk is demonstrated. In the summary practical implications for every day clinical practice are drawn and directions of future research are indicated. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 2: 54–63)

Key words: diabetes, cancer, insulin resistance, hyperinsulinemia, hyperglycemia

Wstęp

Obserwacje związku między cukrzycą a ryzykiem chorób nowotworowych mają wieloletnią historię. Już na początku ubiegłego stulecia zaobserwowano, że zaburzony metabolizm węglowodanów może być czynnikiem inicjującym powstanie nowotworów [1]. Początkowo wiązano cukrzycę głównie z rakiem trzustki [2, 3], jednak już w latach 50. XX wieku zaobserwowano także częstsze występowanie u chorych na cukrzycę nowotworów innych niż rak trzustki [4]. Zauważono też obniżoną wrażliwość na insulinę u osób z nowotworami o różnej lokalizacji [5]. Zaburzenia metabolizmu węglowodanów stwierdzano również u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nowotworowych [6]. Kolejne lata przynosiły sprzeczne doniesienia, zarówno potwierdzające istnienie korelacji między cukrzycą a nowotworami [7], jak też nieznajdujące takiego związku [8]. Dopiero pod koniec XX wieku i na początku obecnego stulecia powstało wiele prac, któ-

Adres do korespondencji: dr n. med. Mariusz Dąbrowski
 NZOZ „Beta-Med”
 Plac Wolności 17, 35-073 Rzeszów
 tel.: (17) 859 15 60, tel. kom.: 604 211 824
 faks: (17) 859 15 61
 e-mail: madab@esculap.pl
 Diabetologia Praktyczna 2010, tom 11, 2, 54–63
 Copyright © Via Medica 2010
 Nadesłano: 06.04.2010 Przyjęto do druku: 27.04.2010

re potwierdziły istnienie zależności między cukrzycą a nowotworami o różnej lokalizacji.

Cukrzyca a zapadalność na nowotwory

W pierwszych latach XXI wieku opublikowano wiele metaanaliz, które na podstawie zarówno badań kohortowych, jak i porównawczych, obejmujących bardzo duże populacje pacjentów, pozwoliły w bardziej wiarygodny sposób ustalić faktyczny związek między cukrzycą, przede wszystkim typu 2, a zapadalnością na choroby nowotworowe.

Zapadalność na raka trzustki wiązano z cukrzycą od kilkudziesięciu lat. W 2005 roku Huxley i wsp. na podstawie metaanalizy 17 prac porównawczych i 19 prac kohortowych wykazali znamienne wzrost ryzyka raka trzustki u chorych na cukrzycę w porównaniu z populacją osób bez cukrzycy [iloraz szans (OR, *odds ratio*) 1,82 (95% przedział ufności 1,66–1,89)], stwierdzając nieco większą zależność w badaniach porównawczych [OR 1,94 (1,53–2,46)] niż w badaniach kohortowych [OR 1,73 (1,59–1,88)]. Autorzy zauważyli też fakt, że ryzyko raka trzustki jest najwyższe w pierwszych 4 latach trwania choroby [OR 2,05 (1,87–2,25)], obniżając się po 10 latach do 1,51 (1,16–1,96) [9].

W tym samym roku ukazała się metaanaliza prac dotyczących występowania raka jelita grubego w populacji chorych na cukrzycę. Larsson i wsp. poddały analizie 6 badań porównawczych i 9 kohortowych, obejmujących łącznie ponad 2,5 mln uczestników. Ryzyko względne (RR, *risk ratio*) raka jelita grubego w populacji osób z cukrzycą wyniosło 1,30 (1,20–1,40). Obecność cukrzycy korelowała także z ryzykiem zgonu z powodu raka jelita grubego [RR 1,26 (1,05–1,50)] [10].

W 2006 roku El Seraq i wsp. przedstawili wyniki metaanalizy 13 badań porównawczych i 13 kohortowych oceniających związek cukrzycy z rakiem wątroby. W obu przypadkach wykazali bardzo znamienne związki między występowaniem cukrzycy i rakiem wątroby [OR 2,5 (1,8–3,5) dla badań porównawczych i 2,5 (1,9–3,2) dla kohortowych] [11].

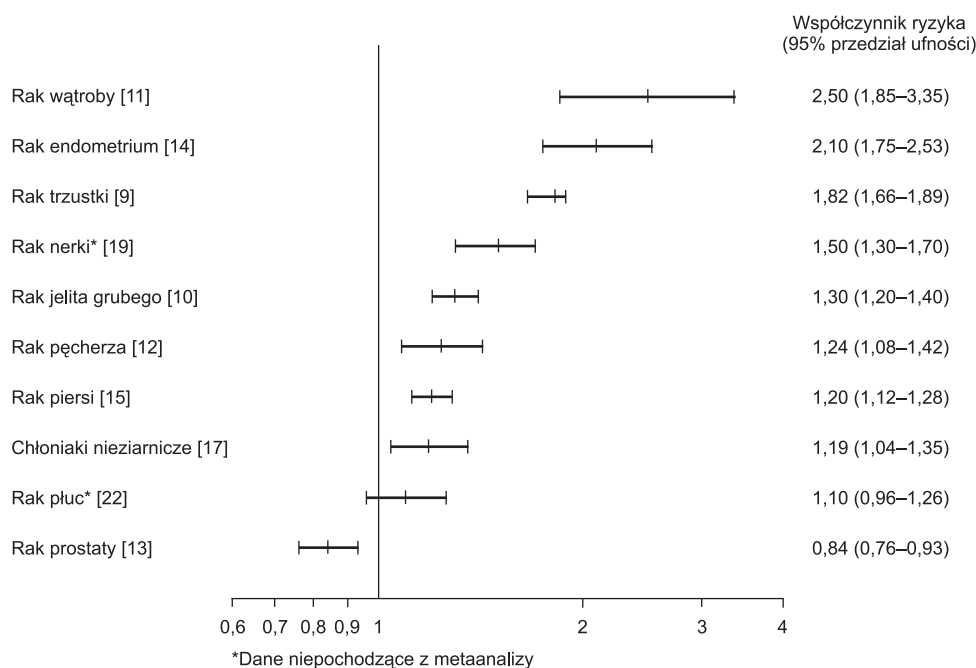
W tym samym roku ukazała się metaanaliza badań oceniających ryzyko raka pęcherza u chorych na cukrzycę. Larsson i wsp. włączyły do analizy 7 badań porównawczych, 3 kohortowe i 6 kohortowych u osób z cukrzycą. Łączne ryzyko względne wyniosło 1,24 (1,08–1,42), przy czym znamienne związki między cukrzycą a rakiem pęcherza były widoczne w badaniach porównawczych [RR 1,37 (1,04–1,80)] i badaniach kohortowych w populacji ogólnej [RR 1,43 (1,18–1,74)], ale nie w badaniach kohortowych populacji chorych na cukrzycę [RR 1,01 (0,91–1,12)] [12].

Również w 2006 roku opublikowano wyniki metaanalizy badań związku cukrzycy z rakiem gruczołu krokowego. Kasper i Giovanucci poddali analizie 19 badań — zarówno porównawczych, jak i kohortowych. W odróżnieniu od nowotworów o innej lokalizacji stwierdzili oni ujemną korelację między cukrzycą a rakiem prostaty [RR 0,84 (0,76–0,93)] [13].

Metaanalizy dotyczące raka endometrium i piersi u kobiet wykazały znamienne związki między cukrzycą a tymi nowotworami. Friberg i wsp., na podstawie analizy 13 badań porównawczych i 3 kohortowych stwierdzili znamienne podwyższone ryzyko raka endometrium u kobiet z cukrzycą [RR 2,10 (1,75–2,53)] [14]. Również Larsson i wsp. analizując wyniki 20 badań (5 badań porównawczych i 15 kohortowych), wykazali podwyższone ryzyko raka piersi u kobiet z cukrzycą [RR 1,20 (1,12–1,28)] [15]. Także w 2007 roku Xue i Michels opublikowali metaanalizę 20 badań (9 badań porównawczych i 11 kohortowych), stwierdzając zbliżony współczynnik ryzyka [RR 1,15 (1,12–1,19)] jak Larsson i wsp. Dodatkowo dokonali oni podziału na badania u kobiet w wieku pomenopauzalnym i przedmenopauzalnym. Z tej analizy wynika, że jedynie pacjentki z cukrzycą w wieku pomenopauzalnym są obciążone zwiększonym ryzykiem raka piersi [RR 1,19 (1,15–1,23)], natomiast u kobiet przed menopauzą ryzyko to jest zbliżone do osób bez cukrzycy [RR 0,94 (0,80–1,10)] [16].

W 2008 roku Mitri i wsp. przedstawili wyniki metaanalizy 15 prac oceniających związek między cukrzycą a chłoniakami niezłośliwymi. Łączna analiza wszystkich prac wykazała wzrost ryzyka względnego u chorych na cukrzycę o 19% [RR 1,19 (1,04–1,35)] [17]. W tym samym roku opublikowano też inną metaanalizę obejmującą 10 badań porównawczych i 3 prospektywne badania kohortowe autorstwa Chao i Page. Łączna analiza danych z wszystkich 13 badań także wykazała znamienne korelacje między cukrzycą a chłoniakami niezłośliwymi [RR 1,28 (1,07–1,53)] [18].

Brakuje metaanaliz badań oceniających związek cukrzycy z nowotworami o innej lokalizacji, w tym tak ważnych jak rak nerki czy rak płuc. Jednak istnieją duże badania kohortowe, w których oceniano ten problem. Lindblad i wsp. na podstawie danych 153 852 pacjentów ze szwedzkich rejestrów stwierdzili podwyższone ryzyko zapadalności na raka nerki u chorych na cukrzycę [RR 1,5 (1,3–1,7)]. Ryzyko to było znamienne podwyższone zarówno u kobiet [RR 1,7 (1,5–2,0)], jak i u mężczyzn [RR 1,4 (1,2–1,6)]. U chorych na cukrzycę podwyższone było także ryzyko zgonu z powodu raka nerki [RR 1,9 (1,7–2,20)] [19]. Japońskie badanie kohortowe obejmu-



Rycina 1. Ryzyko względne zapadalności na nowotwory u chorych na cukrzycę w porównaniu z populacją bez cukrzycy

jące 46 548 mężczyzn i 51 223 kobiet wykazało znamienny wzrost ryzyka raka nerki u mężczyzn [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 1,92 (1,06–3,46)], ale nie u kobiet [HR 1,36 (0,32–5,78)]. W tej samej pracy oceniono też zapadalność na inne nowotwory, w tym raka płuc. Ryzyko zachorowania na ten nowotwór nie było zwiększone u chorych na cukrzycę — zarówno u mężczyzn [HR 1,05 (0,77–1,44)], jak i u kobiet [HR 1,12 (0,55–2,29)] [20]. Zapadalność na raka płuc u chorych na cukrzycę była też przedmiotem dużych badań kohortowych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii oraz Stanach Zjednoczonych. Autorzy brytyjscy, analizując dane 66 848 chorych na cukrzycę, nie stwierdzili różnicy w zapadalności na nowotwory płuc, w odniesieniu do populacji osób bez cukrzycy [HR 0,98 (0,84–1,13)] [21]. Podobne wyniki uzyskali autorzy amerykańscy. Poddali oni analizie dane uzyskane od 121 886 osób, w tym 70 645 chorych na cukrzycę, które odpowiedziały na przesłane im ankiety. Na podstawie uzyskanych wyników okazało się, że obecność cukrzycy znamienne koreluje z ryzykiem: astmy oskrzelowej [HR 1,08 (1,03–1,12)], przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [HR 1,22 (1,15–1,28)], zwłóknienia płuc [HR 1,54 (1,31–1,81)], a zwłaszcza zapaleń płuc [HR 1,92 (1,84–1,99)]. Nie stwierdzono natomiast znamienego związku między cukrzycą a nowotworami płuc [HR 1,10 (0,96–1,26)] [22].

Dane z cytowanych powyżej metaanaliz, jak też dużych badań kohortowych oceniających ryzyko

nowotworów nerki i płuc u chorych na cukrzycę przedstawiono graficznie na rycinie 1.

Także polscy autorzy mają swój wkład w badanie korelacji między cukrzycą, zwłaszcza typu 2, a ryzykiem chorób nowotworowych. W opublikowanej w 2000 roku pracy poglądowej Czyżyk i Szczepanik omówili związane z cukrzycą ryzyko nowotworów trzustki, wątroby, jelita grubego, endometrium, piersi i nerek. W dyskusji wysunęli śmiało na owe czasy „hipotezę insulinową”, podkreślając rolę insuliny jako czynnika mitogennego odpowiedzialnego w dużym stopniu za zwiększoną zapadalność na nowotwory w populacji osób chorych na cukrzycę, sugerując na zakończenie, że hipoteza ta może być pomocna w wyborze odpowiedniego leczenia cukrzycy typu 2, tak aby osiągać optymalną kontrolę metaboliczną za pomocą środków obniżających insulinooporność, takich jak dieta, aktywność fizyczna, metformina i akarboza [23]. W opublikowanej w 2008 roku retrospektywnej analizie Niebisz i wsp. stwierdzili częstsze występowanie nowotworów w grupie 1124 osób chorych na cukrzycę niż zaobserwowano to w populacji ogólnej [24].

Danych dotyczących cukrzycy typu 1, ze względu na młodszy wiek pacjentów, jak też mniejsze rozpowszechnienie tego typu cukrzycy, jest znacznie mniej. Jednak i w tej grupie pacjentów zaobserwowano częstszą zapadalność na niektóre typy nowotworów. W metaanalizie 3 badań kohortowych oraz 6 porównawczych Stevens i wsp. wykazali znamien-

nie zwiększone ryzyko raka trzustki u osób, które zachorowały na cukrzycę w młodym wieku [RR 2,00 (1,37–3,01)] [25]. W badaniu obejmującym grupę 29 187 osób z cukrzycą typu 1 Zendehei i wsp. stwierdzili nieznacznie, ale znamienne większą zapadalność na nowotwory ogółem [RR 1,2 (1,0–1,3)], zarówno w grupie pacjentów chorujących krócej niż 15 lat [RR 1,1 (1,0–1,3)], jak też z dłuższym wywiadem cukrzycy [RR 1,2 (1,0–1,3)]. Przyczyniła się do tego głównie zwiększona zapadalność na raka szyjki macicy [RR 1,6 (1,1–2,2)], endometrium [RR 2,7 (1,4–4,7)] oraz żołądka [RR 2,3 (1,1–4,1)] [26]. W badaniu brytyjskim u 23 834 osób, które zachorowały na cukrzycę przed 30. rokiem życia i były leczone insuliną, stwierdzono znamienne większą zapadalność na raka jajnika [RR 2,14 (1,22–3,48)], jak też wyższą umieralność z tego powodu [RR 2,90 (1,45–5,19)]. Nie stwierdzono związku cukrzycy typu 1 z żadnymi innymi typami nowotworów [27].

Cukrzyca a umieralność z powodu nowotworów

Chorzy na cukrzycę, jak wynika z danych z piśmiennictwa, są obarczeni nie tylko zwiększonym ryzykiem powstania nowotworów, ale też wyższym ryzykiem zgonu z tej przyczyny, co wykazano w kilku spośród cytowanych wcześniej prac [10, 19, 27]. W badaniu grupy obejmującej ponad milion osób (467 922 mężczyzn i 588 321 kobiet) w Stanach Zjednoczonych, objętych prospektywną obserwacją od 1982 roku, stwierdzono, że cukrzyca wiązała się w znamienne sposób z ryzykiem zgonu z powodu raka jelita grubego u mężczyzn [RR 1,20 (1,06–1,36)] i u kobiet [RR 1,24 (1,07–1,43)], raka trzustki u mężczyzn [RR 1,48 (1,27–1,73)] i u kobiet [RR 1,44 (1,21–1,71)], raka wątroby [RR 2,19 (1,76–2,72)] i raka pęcherza moczowego u mężczyzn [RR 1,43 (1,14–1,80)] oraz raka piersi u kobiet [RR 1,27 (1,11–1,45)] [28]. Barone i wsp. przeprowadzili metaanalizę 48 prac spełniających kryteria włączenia do analizy, spośród których w 23 oceniano częstość zgonów z wszystkich przyczyn w długoterminowej obserwacji osób z chorobami nowotworowymi, ze współistniejącą cukrzycą oraz bez niej. W analizie tej autorzy wykazali, że cukrzyca wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z wszystkich przyczyn [HR 1,41 (1,28–1,55)]. Spośród różnych lokalizacji nowotworów znamienne podwyższony hazard względny stwierdzono dla raka endometrium [HR 1,76 (1,34–2,31)], raka piersi [HR 1,61 (1,46–1,78)] oraz raka jelita grubego [HR 1,32 (1,24–1,41)]. Nowotwory gruczołu krokowego, żołądka, wątroby oraz płuc, mimo wyraźnego trendu w kierunku podwyższonego ryzyka zgonu, nie osiągnęły granicy znamienności statystycznej [29].

Przyczyny zwiększonej zapadalności na nowotwory u chorych na cukrzycę

Już na początku lat 70. XX w. w badaniach eksperymentalnych wykazano istotną rolę zarówno insuliny, jak też glukozy w promocji wzrostu tkanki nowotworowej. W 1970 roku Takizawa i wsp. wykazali, że synteza DNA w hodowli komórek raka piersi zarówno hormonozależnego, jak i autonomicznego wzrasta istotnie pod wpływem insuliny, amplifikując w przypadku raka hormonozależnego efekt prolaktyny czy dietylstilbestrolu [30]. Heuson i wsp., obserwując przyrost masy guza piersi u szczurów, stwierdzili przyspieszenie tego wzrostu pod wpływem podawania roztworu 10-procentowej glukozy, jednak znamienne istotniejszy wpływ wywierało podanie insuliny w dawce 2,5 j./0,1 kg mc. Jeszcze szybszy przyrost masy guza zaobserwowano w przypadku łącznego podawania glukozy i insuliny [31]. W 1999 roku Frasca i wsp. wykazali w tkankach nowotworów piersi, jelita grubego i płuc zwiększoną ekspresję receptora insulinowego, zwłaszcza jego izoformy A, wykazującej większe powinowactwo dla insulinopodobnego czynnika wzrostu 2 (IGF-2, *insulin-growth factor-2*), w porównaniu z izoformą B [32]. Podobną prawidłowość dla raka tarczycy stwierdzili Vella i wsp. [33]. Ponadto receptory insulinowe komórek nowotworowych nie podlegają zjawisku *down-regulation* w odpowiedzi na hiperinsulinemię [34]. Wszystkie te dane przemawiają za istotną rolą hiperinsulinemii i hiperglikemii w progresji nowotworów o różnych lokalizacjach.

Hiperinsulinemia jest w praktyce klinicznej najczęściej skutkiem narastającej insulinooporności będącej pochodną nadwagi i otyłości. Renehan i wsp. w 2008 roku przedstawili metaanalizę danych ze 141 prac, wykazując, że otyłość wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zapadalności na nowotwory u obu płci. Wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) o każde 5 kg/m² znamienne wzrasta ryzyko gruczolakoraka przełyku, raka tarczycy, okrężnicy, nerek, czerniaka złośliwego, białaczek i chłoniaków niezaiarnicznych u mężczyzn oraz raka endometrium, pęcherzyka żółciowego, gruczolakoraka przełyku, raka nerek, tarczycy, jelita grubego, trzustki, białaczek, szpiczaka mnogiego i chłoniaków niezaiarnicznych u kobiet, a także ryzyko raka piersi, ale tylko u kobiet w wieku pomenopauzalnym (o 12%), podczas gdy u kobiet przed menopauzą ryzyko to jest znamienne niższe (o 8%). U obu płci otyłość wiąże się z mniejszą zapadalnością na raka płuc i raka płaskonabłonkowego przełyku [35].

Otyłość nie tylko jest czynnikiem ryzyka zapadalności na nowotwory, ale też zwiększa ryzyko zgo-

nu z tej przyczyny. Calle i wsp. w prospektywnej obserwacji ponad 900 000 dorosłych Amerykanów wykazali, że u osób z BMI ≥ 40 kg/m² ryzyko zgonu z powodu nowotworu było wyższe o 52% wśród mężczyzn [RR 1,52 (1,13–2,05)] oraz o 62% u kobiet [RR 1,62 (1,40–1,87)] [36].

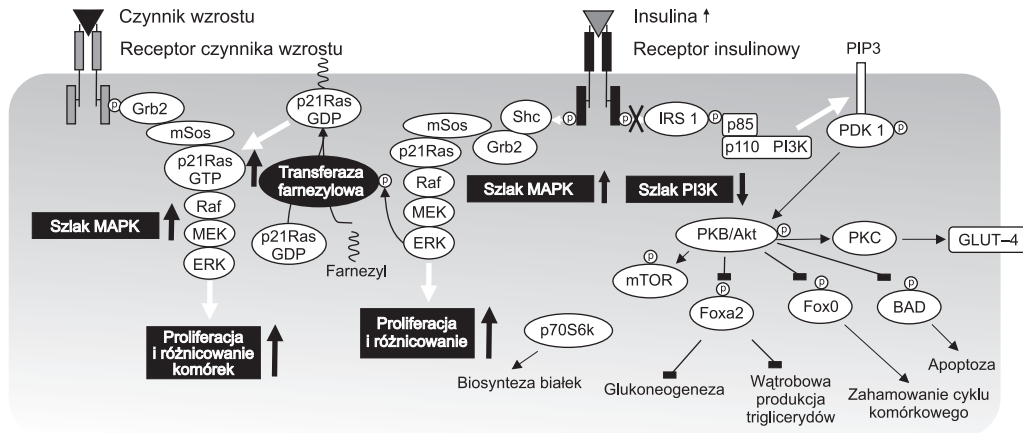
Rolę hiperinsulinemii w ryzyku chorób nowotworowych wykazali Kaaks i wsp., którzy dowiedli, że nie tylko BMI, ale też podwyższone stężenie peptydu C wiązało się istotnie ze wzrostem ryzyka raka jelita grubego u kobiet [37]. Ma i wsp. w 2004 roku wykazali, że stężenie peptydu C było czynnikiem ryzyka raka jelita grubego także u mężczyzn. Ryzyko to pozostawało znamienne podwyższone, nawet po skorygowaniu względem BMI oraz innych znanych czynników ryzyka tego nowotworu [38]. O roli hiperinsulinemii w rozwoju niektórych nowotworów przekonuje także metaanaliza Pisani, która wykazała, że podwyższone stężenie insuliny wiąże się z podwyższonym ryzykiem raka trzustki, jelita grubego oraz piersi, natomiast nie stwierdzono takiej zależności w przypadku raka endometrium. Autorka dostrzegła także zależność między hiperglikemią a nowotworami trzustki i jelita grubego [39].

Rolę hiperglikemii w powstaniu i progresji nowotworów, a także w odniesieniu do ryzyka zgonu z ich powodu, potwierdzają badania epidemiologiczne obejmujące różne populacje. Stocks wsp., badając związek między składowymi zespołu metabolicznego a ryzykiem raka jelita grubego, znaleźli taką zależność dla BMI i glikemii, ale nie dla nadciśnienia tętniczego [40]. Rapp i wsp. w swojej pracy wykazali związek między nowotworami a glikemią na czczo [41], natomiast Stattin i wsp. stwierdzili taki związek zarówno dla glikemii na czczo, jak też po obciążeniu glukozą [42]. Stocks i wsp. w kolejnej ze swoich prac, obejmującej populację 274 126 mężczyzn i 275 818 kobiet, wykazali, że wzrost glikemii na czczo o każdy 1 mmol/l powoduje wzrost ryzyka nowotworu zarówno u mężczyzn [RR 1,05 (1,01–1,10)], jak i u kobiet, RR 1,11 (1,05–1,16). Wzrasta też w takim przypadku ryzyko zgonu z powodu nowotworu. Współczynnik ryzyka dla mężczyzn wyniósł 1,15 (1,07–1,22), a dla kobiet 1,21 (1,11–1,33) [43]. Związek między glikemią na czczo a ryzykiem nowotworów udokumentowano również dla populacji dalekowschodnich [44, 45]. Także wartość HbA_{1c} w badaniu *Cancer-Norfolk Study* w ciągły sposób korelowała z ryzykiem raka jelita grubego zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Na każdy 1% wzrostu HbA_{1c} współczynnik ryzyka wyniósł 1,34 (1,12–1,59); $p < 0,001$ [46]. Związek HbA_{1c} z ogólnym ryzykiem zapadalności na nowotwory stwier-

dzono także w badaniu populacji Nowej Zelandii oraz Hongkongu [47, 48]. Warto podkreślić, że metaanaliza kilkunastu badań dokonana przez Mullholland i wsp. nie wykazała, aby indeks glikemiczny spożywanych pokarmów czy ładunek glukozy wpływały na ryzyko nowotworów przewodu pokarmowego [49].

Patomechanizmy wiążące otyłość z insulinopornością, hiperinsulinemią i zwiększonym ryzykiem nowotworów są złożone. Obejmują one skojarzone z otyłością zaburzenia funkcji tkanki tłuszczowej, która odgrywa ważną rolę endokrynną i metaboliczną [50]. Nadmiar tkanki tłuszczowej prowadzi do zaburzeń w wydzielaniu i działaniu hormonów i cytokin produkowanych przez tkankę tłuszczową — obniża się stężenie adiponektyny, która zmniejsza insulinoporność i chroni przed zapaleniem, wzrasta zaś stężenie rezystyny, leptyny, czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*), interleukiny-6 i białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), co powoduje subkliniczny stan zapalny [50–52]. Zjawiska te prowadzą także do zahamowania postreceptorowych szlaków receptora insulinowego wiodących przy udziale substratu 1 receptora insulinowego (IRS-1, *insulin-receptor substrate-1*) do aktywacji transporterów glukozy GLUT-4. Skutkuje to narastającą insulinopornością i wzrostem glikemii, które prowadzą do kompensacyjnej hiperinsulinemii. Nadmiar krążącej insuliny powoduje zwiększoną aktywację postreceptorowego szlaku kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) odpowiedzialnego za proliferację i różnicowanie komórek [51, 52]. Insulina nie tylko ma zdolność bezpośredniej aktywacji tego szlaku, ale także, poprzez fosforylację, aktywuje transferazę farnezylową, zwiększając ilość związanego z błoną komórkową farnezylowanego białka Ras, gotowego do aktywacji przez inne czynniki wzrostowe [52, 53]. Opisane powyżej mechanizmy przedstawiono graficznie na rycinie 2. Ponadto insulina ma także zdolność wiązania się z receptorami dla IGF-1, jak też receptorami hybrydowymi, które odgrywają przede wszystkim funkcję mitogenną, a rola IGF-1 w karcynogenezie jest znana już od dłuższego czasu [54–57].

O bezpośrednim związku receptora insulinowego z karcynogenezą świadczy też fakt, że komórki nowotworowe ze zmniejszoną liczbą receptorów insulinowych wolniej proliferowały w hodowli, a wszczepione myszom charakteryzowały się wolniejszym wzrostem, mniejszą angiogenezą i limfogenozą, a także tworzyły mniej przerzutów w płucach i wątrobie, w porównaniu z komórkami o prawidłowej ekspresji receptora [58].



Rycina 2. Wewnątrzkomórkowe szlaki metaboliczne aktywowane pobudzeniem receptora insulinowego w warunkach insulinooporności oraz ich powiązanie ze szlakiem receptora dla czynników wzrostu, na podstawie [52] (opis w tekście).

Objaśnienia skrótów: Szlak MAPK (*mitogen activated protein kinase*) — kinaza białkowa aktywowana mitogenem); Shc (*Src-homology collage*) — białko, substrat dla receptora insuliny; Grb2 (*growth factor receptor bound-2*) — białko wiążące-2 receptora czynnika wzrostu; mSos (*mammalian son-of-sevenless*) — białko adapterowe, czynnik wymiany nukleotydu guaninowego difosforanu guaniny GDP (*guanine di-phosphate*) na trifosforan guaniny GTP (*guanine tri-phosphate*) w cząsteczce białka Ras; Ras — białko aktywujące szlak kinazy MAP, Raf — kinaza aktywująca kinazę MEK; MEK (*MAPK/ERK kinase*) — kinaza MAP aktywująca kinazę ERK; ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) — zewnątrzkomórkowa kinaza regulowana sygnałem, po przedostaniu się do jądra komórkowego katalizuje fosforylację czynników transkrypcyjnych prowadząc do proliferacji i różnicowania komórek. Szlak PI3P (*phosphoinositide 3-kinase*) — 3-kinaza fosfatydiloinozytolu; IRS-1 (*insulin receptor substrate-1*) — substrat 1 receptora insulinowego; p85/p110 PI3K — podjednostki 3-kinazy fosfatydiloinozytolu; PIP3 (*phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate*) — 3,4,5-trifosforan fosfatydiloinozytolu; PDK-1 (*3-phosphoinositide-dependent kinase-1*) — kinaza 1 zależna od 3-kinazy fosfatydiloinozytolu; PKB/Akt (*protein kinase B/AKT8*; PKC (*protein kinase C*) — kinaza białkowa C; GLUT-4 (*glucose transporter-4*) — transporter glukozy 4; mTOR (*mammalian target of rapamycin*) — kinaza hamowana rapamycyną; p70S6k — rybosomalna kinaza odpowiedzialna za translację mRNA i syntezę białek w rybosomach; Foxa2, FoxO (*forkhead box*), BAD (*BCL2-associated agonist of cell death*) — kinazy aktywujące szlaki odpowiedzialne za homeostazę glukozy, lipidów, aktywność cyklu komórkowego i apoptozę

Hiperglikemia z kolei prowadzi do nadprodukcji wolnych rodników tlenowych w mitochondrialnym łańcuchu transportu elektronów, dając w ten sposób początek całej kaskadzie zaburzeń, których skutkiem jest aktywacja szlaków metabolicznych wiodących do powstania i progresji powikłań cukrzycy: szlaku końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE, *advanced glycation end-products*), kinazy białkowej C, heksozaminowego oraz poliolowego [59]. Końcowe produkty zaawansowanej glikacji łącząc się ze swoistym receptorem dla AGE (RAGE, *receptor for AGE*), wywołują stan zapalny przy udziale czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, powodując także tworzenie się wolnych rodników tlenowych wewnątrz jąder komórkowych. Może to odgrywać, poprzez uszkodzenie DNA, istotną rolę w karcynogenezie [51, 60]. Warto też zauważyć, że metabolizm komórek nowotworowych jest ukierunkowany przede wszystkim na rozplem i powiększanie masy. Komórki tkanek zróżnicowanych w warunkach dostępności tlenu zużywają glukozę głównie w procesie fosforylacji oksydatywnej w mitochondriach, co prowadzi do powstania z 1 mola glukozy

36 moli ATP. W przypadku zmniejszonej dostępności tlenu glukoza jest metabolizowana w procesie glikolizy beztlenowej, prowadzącej do wytworzenia z 1 mola glukozy 2 moli ATP i zwiększonej akumulacji mleczanu. Komórki nowotworowe, w odróżnieniu od prawidłowych tkanek, niezależnie od zaopatrzenia w tlen, zużywają ogromną większość glukozy do wytworzenia mleczanu w procesie glikolizy tlenowej. Pozwala to na syntezę wystarczającej dla replikacji komórek ilości aminokwasów, nukleotydów i lipidów za cenę produkcji ATP (w procesie tym z 1 mola glukozy powstają tylko 4 mole ATP). Zjawisko to zostało opisane przez Warburga w 1924 roku i nazwane jego imieniem. Dodatkowo, ponieważ komórki nowotworowe tolerują kwaśne środowisko, obecność kwasu mlekowego może promować rozwój nowotworu. Jak z tego wynika, przy dostępności substratu energetycznego, jakim jest glukoza, niemal całą aktywność komórki nowotworowe kierują w stronę proliferacji i zwiększania biomasy [61]. Może to tłumaczyć przyspieszony rozplem tych komórek w warunkach hiperglikemii [31], ale także

zahamowany wzrost nowotworu w warunkach głodzenia [62].

Przedstawione powyżej mechanizmy patogenezy w dużym stopniu wyjaśniają zależności między hiperglikemią, otyłością, insulinoopornością, hiperinsulinemią i zapaleniem a zwiększoną zapadalnością na choroby nowotworowe w populacji osób chorych na cukrzycę.

Leczenie cukrzycy a ryzyko nowotworów

Gwałtowną dyskusję dotyczącą bezpieczeństwa onkologicznego leków przeciwcukrzycowych zapoczątkowała kontrowersyjna, głównie ze względu na istotne błędy metodologiczne, praca Hemkensa i wsp. [63]. Autorzy stwierdzili, że leczenie długodziałającym analogiem insuliny, glarginą, wiąże się z większym ryzykiem rozwoju nowotworów w porównaniu z insuliną ludzką. Zauważyli jednak również, że ryzyko to wzrastało wraz ze zwiększaniem dawki insuliny, niezależnie od jej rodzaju. W odpowiedzi na pracę Hemkensa i wsp., Home i Lagarenne w opublikowanej kilka miesięcy później metaanalizie 31 badań z użyciem glarginy nie stwierdzili wzrostu ryzyka nowotworów związanego z tym leczeniem, w porównaniu z insuliną ludzką [64].

Jednak wątpliwości co do znaczenia insuliny egzogennej w odniesieniu do ryzyka zapadalności na nowotwory u chorych na cukrzycę istniały już wcześniej. Bowker i wsp. w 2006 roku wykazali znacznie większą umieralność z powodu nowotworów wśród pacjentów leczonych insuliną [HR 1,9 (1,5–2,4)] oraz pochodnymi sulfonilomocznika [HR 1,3 (1,1–1,6)], w porównaniu z metforminą [65]. Na kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*), w dniu 9.06.2009 roku (a więc jeszcze przed publikacją pracy Hemkensa i wsp.) Johnson, współautor wspomnianej publikacji, przedstawił nowe retrospektywne dane populacji prowincji Saskatchewan z lat 1995–2006. Według tych danych ryzyko nowotworów wzrastało wraz z ilością używanej insuliny: przy < 12 receptach na rok współczynnik ryzyka wyniósł 1,69, dla ≥ 12 recept wzrastał do 6,9 w porównaniu z pacjentami niestosującymi insuliny (dane niepublikowane). Jednak nie wszystkie prace potwierdzają negatywny wpływ insulinoterapii na ryzyko nowotworów, gdyż cytowani wcześniej Yang i wsp. stwierdzili 83-procentową redukcję ryzyka nowotworów u osób leczonych insuliną w stosunku do nieleczonych [48].

Wiele badań obserwacyjnych wskazuje na to, że nie tylko leczenie egzogenną insuliną, ale także

terapia pochodnymi sulfonilomocznika zwiększającymi wydzielanie insuliny endogennej przez komórki β wysp Langerhansa wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nowotworów u chorych na cukrzycę [66–68]. Jednak nie wszystkie pochodne sulfonilomocznika wiążą się z takim samym ryzykiem. Monami i wsp. w swojej pracy wykazali, że glibenklamid zwiększa ryzyko nowotworów ponad 2-krotnie, podczas gdy gliklazyd redukuje to zagrożenie o 60%, przy neutralnym wpływie innych leków z tej klasy [68]. Zjawisko to może wynikać z różnic w zakresie selektywności, siły oraz odwracalności wiązania się z receptorem różnych pochodnych sulfonilomocznika [69].

Z kolei leczenie metforminą, lekiem obniżającym insulinooporność, wiąże się z redukcją ryzyka zapadalności na nowotwory. Jako pierwsi zależność taką stwierdzili Evans i wsp., wykazując też korelację między korzyścią z leczenia metforminą a czasem trwania terapii i całkowitą przyjętą dawką leku [70]. Inne prace również wykazały zmniejszenie ryzyka nowotworu u osób stosujących metforminę [65–68, 71, 72]. Terapia metforminą poprawiła też odpowiedź na adiuwantową chemioterapię u kobiet z cukrzycą i rakiem piersi [73, 74], a także zmniejszała ryzyko zgonu z powodu nowotworów [75]. W tym miejscu warto odnotować, że wzrost ryzyka nowotworów u osób leczonych pochodnymi sulfonilomocznika odnosił się tylko do monoterapii tą klasą leków. W przypadku leczenia skojarzonego z metforminą nie stwierdzono znamienego wzrostu tego ryzyka w stosunku do monoterapii metforminą [65, 67, 72].

Akarboza okazała się neutralnie wpływać na ryzyko nowotworów, ale efekt ten oceniano tylko w jednej pracy [68]. Wpływu tiazolidinedionów na to ryzyko nie omówiono w niniejszej pracy ze względu na ich bardzo rzadkie stosowanie w polskich warunkach. Natomiast brakuje jeszcze danych dotyczących bezpieczeństwa onkologicznego nowszych klas leków przeciwcukrzycowych, takich jak agoniści receptora dla glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) czy inhibitory dipeptydylopeptydazy IV, przede wszystkim ze względu na ich bardzo krótką obecność na rynku.

Wyniki badań obserwacyjnych analizujących wzrost ryzyka nowotworów u pacjentów leczonych insuliną nie znajdują potwierdzenia w badaniach interwencyjnych. W dużych, randomizowanych badaniach klinicznych, obejmujących duże populacje chorych na cukrzycę typu 2, intensywne leczenie hipoglikemizujące nie wiązało się ze wzrostem ryzyka chorób nowotworowych, mimo że w grupach intensywnej terapii insuliną stosowano znacznie częściej niż w grupach leczenia standardowego. Zjawisko to

może być tłumaczone tym, że obniżanie glikemii przez insulinę bądź jej analogi równoważyło jej potencjalnie niekorzystny wpływ na ryzyko nowotworów [76].

Powyższe obserwacje przedstawiają w nieco innym aspekcie możliwość leczenia cukrzycy bez amplifikacji ryzyka onkologicznego. O tym, jak istotny jest to problem, niech świadczy fakt, że w 2009 roku na dorocznych kongresach ADA i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) tematowi związku między cukrzycą, jej leczeniem a nowotworami poświęcono całe odrębne sesje.

Podsumowanie

Przytoczone powyżej dane z badań epidemiologicznych, zarówno kohortowych, jak i porównawczych wskazują na to, że cukrzyca, zwłaszcza typu 2, jest czynnikiem ryzyka zapadalności oraz umieralności z powodu chorób nowotworowych. Związek między cukrzycą a zapadalnością na nowotwory wykazano dla raka: wątroby, trzustki, nerki, jelita grubego, pęcherza, chłoniaków niezłośliwych u obu płci, a także dla raka piersi i endometrium u kobiet. Jednocześnie nie stwierdzono, aby cukrzyca istotnie wpływała na ryzyko raka płuc, wykazano natomiast zmniejszoną zapadalność na raka gruczołu krokowego u mężczyzn chorych na cukrzycę.

Wśród patomechanizmów prowadzących do zwiększonej zapadalności na nowotwory w populacji chorych na cukrzycę decydującą rolę odgrywają otyłość oraz związane z nią insulinooporność, hiperinsulinemia i subkliniczny stan zapalny, a także hiperglikemia. Rolę insuliny w rozwoju nowotworów potwierdziły przedstawione wyżej prace doświadczalne i obserwacje epidemiologiczne. Także rola glukozy, ze względu na to, że jest ona podstawowym źródłem energetycznym komórek nowotworowych, jest nie do przecenienia i jej wpływ na powstanie oraz progresję nowotworów potwierdzono w badaniach doświadczalnych i obserwacjach epidemiologicznych. Tak więc zarówno hiperinsulinemia, jak i hiperglikemia, zwłaszcza łącznie, są odpowiedzialne za wzrost ryzyka chorobowości i umieralności z powodu nowotworów u chorych na cukrzycę.

Istotnym pytaniem, na które nie ma obecnie jednoznacznej odpowiedzi, jest to, na ile interwencje terapeutyczne, zarówno behawioralne, jak i farmakologiczne, są w stanie istotnie modyfikować ryzyko zapadalności na nowotwory u chorych na cukrzycę? Doświadczenia z badań obserwacyjnych wskazują na istnienie zależności między leczeniem insuliną a wzrostem zapadalności na nowotwory w porównaniu z pacjentami niestosującymi insuliny.

Jednak w badaniach interwencyjnych intensywne leczenie hipoglikemizujące, także przy użyciu insuliny, nie wiązało się ze wzrostem ryzyka nowotworów, być może dlatego, że sama redukcja glikemii równoważyła potencjalne proonkogenne działanie tego hormonu. Tak więc, mimo pewnych wątpliwości co do bezpieczeństwa onkologicznego, insulina nadal pozostaje jednym z głównych narzędzi w walce z hiperglikemią i jej odległymi skutkami w postaci późnych powikłań cukrzycy.

Monoterapia pochodnymi sulfonilomocznika także koreluje z ryzykiem rozwoju nowotworów, jednak w terapii skojarzonej z metforminą ryzyko to nie różni się istotnie od występującego przy monoterapii metforminą. Na dodatek poszczególni przedstawiciele pochodnych sulfonilomocznika wpływają na zapadalność na nowotwory w różnym stopniu.

Spośród wszystkich leków stosowanych w leczeniu cukrzycy najkorzystniejszy wpływ na ryzyko nowotworów wykazuje metformina, która prawie we wszystkich cytowanych badaniach znamienne obniżała to ryzyko.

Jakie wnioski z przedstawionych w niniejszej pracy danych wynikają dla lekarza praktyka leczącego na co dzień pacjentów, często otyłych, z cukrzycą typu 2? Wydaje się, że przede wszystkim należy dążyć do osiągnięcia dobrej kontroli metabolicznej cukrzycy poprzez właściwą edukację i motywację pacjentów, zwłaszcza otyłych, do wdrożenia prozdrowotnych zmian behawioralnych, tak aby za pomocą odpowiedniej diety i aktywności fizycznej doprowadzić do redukcji masy ciała oraz poprawy wrażliwości na insulinę. Równocześnie na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2 należy stosować metforminę (o ile nie ma przeciwwskazań do jej użycia) — zarówno w monoterapii, jak też w leczeniu skojarzonym, czy to z pochodnymi sulfonilomocznika, czy też z insuliną. Jest to zresztą zgodne z aktualnymi zaleceniami klinicznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [77]. Wybierając do terapii skojarzonej (a także monoterapii) pochodne sulfonilomocznika, należy unikać glibenklamidu, natomiast preferować te preparaty, które w najmniejszym stopniu wywołują hiperinsulinemię. Wdrażając insulinoterapię, należy to robić w sposób wyważony, uwzględniając nie tylko jej korzystny wpływ na kontrolę metaboliczną cukrzycy, ale także negatywne oddziaływanie na masę ciała, ryzyko hipoglikemii oraz (potencjalne) chorób nowotworowych poprzez wywoływanie jatrogennej hiperinsulinemii. Działania takie, poprzez poprawę kontroli metabolicznej, nie tylko powinny zmniejszyć ryzyko późnych powikłań cukrzycy, ale też poprawić bezpieczeństwo onkologiczne chorych na cukrzycę.

Pełniejszą odpowiedź na pytania dotyczące związków między cukrzycą i jej leczeniem a ryzykiem zapadalności i umieralności z powodu chorób nowotworowych mogą przynieść tylko prospektywne badania różnych klas leków przeciwcukrzycowych, w tym także leków osi inkretynowej, jak też nowych klas leków będących obecnie w III fazie badań klinicznych, które pozwolą ustalić rzeczywisty wpływ poszczególnych klas leków, jak też ich konkretnych przedstawicieli na ryzyko nowotworów u osób z zaburzoną przemianą węglowodanów.

PIŚMIENNICTWO

- Rohdenburg G.L., Bernhard A., Krehbiel O. Sugar tolerance in cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 1919; 72: 1528–1530.
- Marble A. Diabetes and cancer. *N. Engl. J. Med.* 1934; 211: 339–349.
- Green R.C. Jr, Baggenstoss A.H., Sprague R.G. Diabetes mellitus in association with primary carcinoma of the pancreas. *Diabetes* 1958; 7: 308–311.
- Glicksman A.S., Lawson R.W. Diabetes and altered carbohydrate metabolism in patients with cancer. *Cancer* 1956; 9: 1127–1134.
- Bishop J.S., Marks P.A. Studies on carbohydrate metabolism in patients with neoplastic disease. II. Response to insulin administration. *J. Clin. Invest.* 1958; 36: 668–672.
- Cheraskin E., Ringsdorf W.M. Jr. Carbohydrate metabolism and carcinomatosis. *Cancer* 1964; 17: 159–162.
- Williams J.C., Walsh D.A., Jackson J.F. Colon carcinoma and diabetes mellitus. *Cancer* 1984; 54: 3070–3071.
- Green A., Jensen O.M. Frequency of cancer among insulin-treated diabetic patients in Denmark. *Diabetologia* 1985; 28: 128–130.
- Huxley R., Ansary-Moghaddam A., Berrington de Gonzalez A. i wsp. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 2076–2083.
- 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.
- El-Seraq H.B., Hampel H., Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 369–380.
- Larsson S.C., Orsini N., Brismar K., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2006; 49: 2819–2823.
- Kasper J.S., Giovanucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15: 2056–2062.
- Friberg E., Orsini N., Mantzoros C.S. i wsp. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007; 50: 1365–1374.
- 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.
- Xue F., Michels K.B. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 (supl.): 823S–835S.
- Mitri J., Castillo J., Pittas A.G. Diabetes and risk of Non-Hodgkin's lymphoma. A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31: 2391–2397.
- Chao C., Page J.H. Type 2 diabetes mellitus and risk of non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 168: 471–480.
- 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.
- Inoue M., Iwasaki M., Otani T. i wsp. for the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. 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.
- Hall G.C., Roberts C.M., Boulis M., MacRae K.D. Diabetes and the risk of lung cancer. *Diabetes Care* 2005; 28: 590–594.
- Ehrlich S.F., Quesenberry C.P., 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.
- Czyżyk A., Szczepanik Z. Diabetes mellitus and cancer. *Eur. J. Intern. Med.* 2000; 11: 245–252.
- Niebisz A.B., Kotarski P., Jasik M., Karnafel W. Cukrzyca a nowotwory. *Diabet. Prakt.* 2008; 9: 89–93.
- 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.
- Zendehdel K., Nyrén O., Östenson C.-G., Adami H.-O., Ekblom A., Ye W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 1797–1800.
- Swerdlow A.J., Laing S.P., Qiao Z. i wsp. Cancer incidence and mortality in patients with insulin-treated diabetes: a UK cohort study. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 2070–2075.
- Coughlin S.S., Calle E.E., Teras L.R., Petrelli J., Thun M.J. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of us adults. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159: 1160–1167.
- Barone B.B., Yeh H.-C., Snyder C.F. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2754–2764.
- Takizawa S., Furth J.J., Furth J. Biological and technical aspects of nucleic acid synthesis in cultures of mammary tumors. *Cancer Res.* 1970; 30: 211–220.
- Heuson J.C., Legros N., Heimann R. Influence of insulin administration on growth of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in intact, oophorectomized, and hypophysectomized rats. *Cancer Res.* 1972; 32: 233–238.
- Frasca F., Pandini G., Scalia P. i wsp. Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol. Cell. Biol.* 1999; 19: 3278–3288.
- Vella V., Pandini G., Sciacca L. i wsp. A novel autocrine loop involving IGF-II and the insulin receptor isoform-A stimulates growth of thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2002; 87: 245–254.
- Mountjoy K.G., Finlay G.J., Holdaway I.M. Abnormal insulin-receptor down regulation and dissociation of down regulation from insulin biological action in cultured human tumor cells. *Cancer Res.* 1987; 47: 6500–6504.
- 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.
- Calle 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.
- Kaaks R., Toniolo P., Akhmedkhanov A. i wsp. Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-Binding Proteins, and

- colorectal cancer risk in women. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 1592–1600.
38. Ma J., Giovannucci E., Pollak M. i wsp. A prospective study of plasma c-peptide and colorectal cancer risk in men. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 546–553
 39. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch. Physiol. Biochem.* 2008; 114: 63–70.
 40. Stocks T., Lukanova A., Johansson M. i wsp. Components of the metabolic syndrome and colorectal cancer risk; a prospective study. *Int. J. Obes.* 2008; 32: 304–314.
 41. Rapp K., Schroeder J., Klenk J. i wsp. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia* 2006; 49: 945–952.
 42. Stattin P., Björ O., Ferrari P. i wsp. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care* 2007; 30: 561–567.
 43. Stocks T., Rapp K., Bjørge T. i wsp. Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can): analysis of six prospective cohorts. *PLoS Med.* 2009 Dec; 6(12):e1000201. Epub 2009 Dec 22.
 44. Jee S.H., Ohrr H., Sull J.W., Jun J.E., Ji M., Samet J.M. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean Men and Women. *JAMA* 2005; 293: 194–202.
 45. Yamagata H., Kiyohara Y., Nakamura S. i wsp. Impact of fasting plasma glucose levels on gastric cancer incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 789–794.
 46. Khaw K.T., Wareham N., Bingham S., Luben R., Welch A., Day N. Preliminary communication: glycosylated 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.
 47. Travier N., Jeffreys M., Brewer N. i wsp. Association between glycosylated hemoglobin and cancer risk: a New Zealand linkage study. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1414–1419.
 48. Yang X., Ko G.T.C., So W.Y. i wsp. The associations of hyperglycaemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes — the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes* 2010; doi: 10.2337/db09-1371.
 49. Mulholland H.G., Murray L.J., Cardwell C.R., Cantwell M.M. Glycemic index, glycemic load, and risk of digestive tract neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89: 568–576.
 50. Gnacińska M., Małgorzewicz S., Stojek M., Łysiak-Szydłowska W., Sworczak K. Role of adipokines in complications related to obesity. A review. *Adv. Med. Sci.* 2009; 54: 150–157.
 51. Becker S., Dossus L., Kaaks R. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development. *Arch. Physiol. Biochem.* 2009; 115: 86–96.
 52. Godsland I.F. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin. Sci.* 2010; 118: 315–332.
 53. Draznin B. Mitogenic action of insulin: friend, foe or 'freemy'? *Diabetologia* 2010; 53: 229–233.
 54. Goustin A.S., Leof E.B., Shipley G.D., Moses H.L. Growth factors and cancer. *Cancer Res.* 1986; 46: 1015–1029.
 55. LeRoith D., Roberts Jr C.T. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Letters* 2003; 195: 127–137.
 56. Grimberg A. Mechanisms by which IGF-I may promote cancer. *Cancer Biol. Ther.* 2003; 2: 630–635.
 57. Renehan A.G., Zwahlen M., Minder C., O'Dwyer S.T., Shalet S.M., Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363: 1346–1353.
 58. Zhang H., Fagan D.H., Zeng X., Freeman K.T., Sachdev D., Yee D. Inhibition of cancer cell proliferation and metastasis by insulin receptor downregulation. *Oncogene* 2010; doi: 10.1038/onc.2010.17.
 59. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615–1625.
 60. Riehl A., Németh J., Angel P., Hess J. The receptor RAGE: bridging inflammation and cancer. *Cell. Commun. Signal* 2009; 7: 12.
 61. Vander Heiden M.G., Cantley L.C., Thompson C.B. Understanding the Warburg Effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324: 1029–1033.
 62. Heuson J.C., Legros N. Influence of insulin deprivation on growth of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in rats subjected to alloxan diabetes and food restriction. *Cancer Res.* 1972; 32: 226–232.
 63. Hemkens L.G., Groven U., Bender R. i wsp. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 1732–1744.
 64. Home P.D., Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009; 52: 2499–2506.
 65. Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P., Johnson J.A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 254–258.
 66. Donadon V., Balbi M., Ghersetti M. i wsp. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 2506–2511.
 67. 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.
 68. Monami M., Lamanna C., Balzi D., Marchionni N., Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol.* 2009; 46: 279–284.
 69. Gribble F.M., Reimann F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. *Diabetologia* 2003; 46: 875–891.
 70. Evans J.M.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M., Alessi D.R., Morris A.D. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304–1305.
 71. Libby G., Donnelly L.A., Donnan P.T., Alessi D.R., Morris A.D., Evans J.M.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.
 72. Li D., Yeung S.C., Hassan M.M., Konopleva M., Abbruzzese J.L. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 137: 482–488.
 73. Jiralerspong S., Palla S.L., Giordano S.H. i wsp. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3297–3302.
 74. Hirsch H.A., Iliopoulos D., Tschlis P.N., Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res.* 2009; 69: 7507–7511.
 75. Landman G.W.D., Kleefstra N., van Hateren K.J.J., Groenier K.H., Gans R.O.B., Bilo H.J.G. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 322–326.
 76. Gerstein H.C. Does insulin therapy promote, reduce, or have a neutral effect on cancer? *JAMA* 2010; 303: 446–447.
 77. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. *Diabet. Prakt.* 2010; 11 (supl. A): A12–A13.