

Agnieszka B. Niebisz, Paweł Kotarski, Mariusz Jasik, Waldemar Karnafel

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

# Cukrzyca a nowotwory

## Diabetes and carcinoma

### STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Ze względu na coraz większą zapadalność na nowotwory stale poszukuje się czynników ich ryzyka w celu wyodrębnienia grup poddawanych regularnym badaniom przesiewowym. W cukrzycy obserwuje się większy odsetek nowotworów, zwłaszcza po wielu latach trwania choroby i u pacjentów leczonych insuliną.

Celem niniejszej pracy jest analiza częstości występowania nowotworów w populacji chorych na cukrzycę, z uwzględnieniem czasu trwania choroby, jej leczenia oraz czasowej korelacji rozpoznawalności cukrzycy i nowotworu.

**MATERIAŁ I METODY.** Analizie poddano 1124 pacjentów (średni wiek:  $62,96 \pm 17,12$  roku; 51,3% kobiet, 48,7% mężczyzn) chorych na cukrzycę, hospitalizowanych w Klinice w latach 2004–2005. Określono częstość występowania nowotworów oraz ich umiejscowienie, porównując tę podgrupę z chorymi bez stwierdzonego procesu kariokinetycznego w odniesieniu do czasu trwania cukrzycy oraz jej leczenia. Za jednoczesowe rozpoznanie schorzeń uznano okres 12 miesięcy.

**WYNIKI.** Chorobę nowotworową stwierdzono u 157 pacjentów (13,96%) — u kobiet był to najczęściej nowotwór trzustki i jelita grubego (po 18,5%) oraz sutka (15,2%), a u mężczyzn: trzustki (20%), płuca (15,4%), jelita grubego (10,8%) oraz prostaty (9,2%). Jednocześnie rozpoznano choroby u 32 chorych (20,4%), cukrzycę w pierwszej kolejności stwierdzono

w 60% przypadków, a nowotwór — w 12%. W podgrupie z nowotworem, w porównaniu z chorymi na cukrzycę, stwierdzono wyższy średni wiek (70,3 vs. 61,8 roku), większy odsetek kobiet (58,6% vs. 50,2%), krótszy średni czas trwania cukrzycy (8,43 vs. 9,35 roku) oraz porównywalny odsetek osób leczonych insuliną (62,8% vs. 61,9%).

**WNIOSKI.** Wśród chorych na cukrzycę częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się nowotwory; najczęściej, niezależnie od płci, są to nowotwory trzustki. Zapadalność na nowotwory w badanej grupie nie zależy od czasu trwania oraz sposobu leczenia cukrzycy. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 89–93)

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, nowotwory, rodzaje nowotworów

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Because of increasing number of cancers we are looking for new risk factors to choose groups for screening test. There is higher percentage of cancers in patients with diabetes than in general population, specially after many years duration of the disease and in people treating by insulin.

The aim of the study is analysis the frequency of occurrence of cancers in patients with diabetes, according to duration of the disease, treatment and dependence between carcinoma and diabetes diagnosis.

**MATERIAL AND METHODS.** The analysis was conducted in 1124 patients (mean age  $62.96 \pm 17.12$  years, women — 51.3%; men — 48.7%) hospitalized in the Clinic in years 2004–2005. The occurrence of cancers and its types were estimated, this subgroup was compared with patients without cancers in the aspect of diabetes duration and treatment. The same time of diagnosis means time shorter than 12 months.

**RESULTS.** Cancers were diagnosed in 157 patients (13.96%), in women the most common was the can-

Adres do korespondencji: lek. Agnieszka B. Niebisz  
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii WUM  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel.: (022) 599 28 38; faks: (022) 599 18 38  
e-mail: aganiebisz@esculap.pl  
Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 2, 89–93  
Copyright © 2008 Via Medica  
Nadesłano: 12.03.2008      Przyjęto do druku: 23.03.2008

cer of the pancreas and of the colon (for 18.5%) and breast cancer (15.2%), and in men of the pancreas (20.0%), lung (15.4%), colon (10.8%) and prostate (9.2%). In the same time disease were diagnosed in 20.4% patients, first the diabetes in 60% and first cancer in 12%. In patients with diabetes and cancer comparing to patients only with diabetes were estimated: higher mean age (70.3 vs. 61.8 years), higher percentage of women (58.6% vs. 50.2%), shorter mean duration of the diabetes (8.43 vs. 9.35 years) and similar percentage of patients treating by insulin (62.8% and 61.9%).

**CONCLUSIONS.** Cancers are diagnosed more frequent in patients with diabetes than in general population. The most common in both sex is pancreatic cancer. The diagnosis of cancer in this group is independent on duration and treatment of diabetes. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 89–93)

**Key words:** diabetes, cancers, cancers types

## Wstęp

Bez względu na liczbę nowotworów w Polsce i na świecie stale rośnie. Za główną przyczynę tego zjawiska uważa się takie czynniki, jak: zwiększenie liczby ludności, wydłużenie czasu życia, a przede wszystkim istotną ekspozycję na czynniki rakotwórcze oraz rozpowszechnienie zachowań predysponujących do rozwoju raka. Właściwa ocena liczby chorych na nowotwór w Polsce jest bardzo trudna, obserwuje się głównie współczynniki zapadalności i umieralności. Chorobowość określana jako całkowita liczba chorych na nowotwór w danej populacji jest trudna w ocenie; szacuje się ją jako 1–3% społeczeństwa w Polsce [1]. Postępujący rozwój cywilizacji warunkuje wzrost nadwagi i otyłości w populacji, który w XXI wieku może być nazwany epidemią. Wiąże się to nierozdzielnie ze zjawiskiem insulinooporności, cukrzycą typu 2 i stwierdzaniem u coraz większej liczby osób elementów zespołu metabolicznego. Zaburzenia te uważa się według aktualnej wiedzy za silne czynniki ryzyka rozwoju nowotworu, co potwierdzono w wielu wiarygodnych badaniach klinicznych [2–5]. Jak dotąd nie wyjaśniono ostatecznie przyczyny wzrostu ryzyka nowotworowego w cukrzycy oraz w towarzyszących jej zaburzeniach; uważa się, że głównym czynnikiem jest insulinooporność oraz wtórna do niej hiperinsulinemia. Od dawna wiadomo, że insulina jest hormonem o działaniu mitogennym. Poprzez aktywację MAP-kinazy pobudza proliferację komórek, która może być powodem indukcji procesu nowotworowego. Ponadto insulina

jako czynnik wzrostowy pobudza komórki do wzrostu oraz hamuje ich apoptozę, co jest kolejnym prawdopodobnym mechanizmem zwiększenia ryzyka raka. Nie bez znaczenia jest też wpływ samej hiperglikemii, która może powodować pobudzenie syntezy DNA komórek guza, indukować uwalnianie wolnych rodników tlenowych oraz upośledzać syntezę DNA enzymów naprawczych. Ponadto zła kontrola metaboliczna cukrzycy, powodująca tworzenie się późnych produktów glikacji, pobudza uwalnianie wolnych rodników tlenowych, cytokin oraz czynników wzrostu, co może się stać kolejną przyczyną wzrostu komórek nowotworowych. Wieloletnia cukrzyca oraz jej powikłania narządowe mogą być przyczyną wystąpienia pewnych nowotworów. Na przykład, spowolnienie pasażu przewodu pokarmowego, powodujące zwiększoną ekspozycję na działanie potencjalnych karcinogenów, oraz wzrost stężenia kwasów żółciowych w jelicie uznaje się za istotne czynniki ryzyka rozwoju raka jelita grubego [6–13]. Analizując dotychczas dostępne doniesienia naukowe, za bezsporny fakt uważa się częstsze występowanie w cukrzycy takich nowotworów, jak: rak trzustki, pierwotny rak wątroby, jelita grubego, sutka oraz endometrium. Ponadto, w zależności od doboru badanej populacji, opisywano również częstszą zapadalność na raka żołądka i nerki u osób obojga płci, u mężczyzn na chłoniaki nieziarnicze (*non-Hodgkin lymphoma*), a u kobiet — na raka płuca i jajnika. Najczęściej analizowanym nowotworem wśród chorych na cukrzycę jest rak trzustki. Zwiększone ryzyko rozwoju tego nowotworu obserwuje się tylko do 10 lat trwania cukrzycy typu 2, ale w tej grupie chorych jest ono wyższe niż w populacji ogólnej o około 70%. Nie obserwowano związku między wystąpieniem pierwotnego raka wątroby a czasem trwania cukrzycy, zaś ryzyko w przypadku zaburzeń gospodarki węglowodanowej wzrastało 2–4-krotnie. W analizie raka jelita grubego, przeprowadzonej w rekordowo licznej grupie obejmującej ponad 2,5 miliona chorych, stwierdzono większą zapadalność na ten nowotwór u chorych na cukrzycę, niezależnie od płci pacjentów. Zwiększone ryzyko raka sutka obserwowano nie tylko u kobiet, ale również u mężczyzn chorych na cukrzycę typu 2. Po wyeliminowaniu innych niezależnych czynników ryzyka raka endometrium stwierdzono go 2-krotnie częściej u kobiet z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej [6–19]. Na uwagę zasługuje również wpływ leczenia cukrzycy na karcinogenezę. Większe ryzyko wystąpienia nowotworów stwierdzono u chorych leczonych insuliną oraz pochodnymi sulfonilomocznika, czyli doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy

Liczba pacjentów	1124
Średni wiek (lata) ( $\pm$ SD)	62,69 $\pm$ 17,12
Zakres wiekowy (lata)	17–99
Kobiety (n)	577 (51,34%)
Mężczyźni (n)	547 (48,65%)
Średni czas trwania cukrzycy (lata) ( $\pm$ SD)	11,75 $\pm$ 9,48
Typy cukrzycy (%):	
— typ 1	10,76
— typ 2	80,51
— wtórna	8,89
— ciążowa	0,35
Średni odsetek HbA <sub>1c</sub> ( $\pm$ SD)	9,28 $\pm$ 3,4
Średnia dobowa glikemia [mg/dl] ( $\pm$ SD)	152,23 $\pm$ 56

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

pobudzającymi komórki beta do wydzielania insuliny. W wielu badaniach udowodniono natomiast, że stosowanie metforminy — pochodnej biguanidu poprawiającej insulinowrażliwość obwodową — wiązało się ze znamiennej redukcją ryzyka onkogeny. Najkorzystniejsze wydaje się zmniejszanie insulinooporności, a poprzez to — redukcja hiperinsulinemii. Nie należy również zapominać o znaczeniu optymalnego wyrównania metabolicznego cukrzycy, co redukuje częstość występowania nowotworów poprzez zmniejszenie wpływu samej hiperglikemii oraz odległych powikłań. W aspekcie redukcji ryzyka nowotworowego wydaje się, że metformina powinna się stać stałym elementem leczenia cukrzycy zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym [20–22].

Celem niniejszej pracy jest analiza chorobowości z powodu nowotworów wśród chorych na cukrzycę w aspekcie ich typów, leczenia i czasu trwania cukrzycy oraz koincydencji czasowej rozpoznania wyżej wymienionych chorób.

## Materiał i metody

Analizie retrospektywnej danych klinicznych poddano 1124 pacjentów chorych na cukrzycę, hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej w Warszawie, w latach 2004–2005 (tab. 1).

Porównano pacjentów z rozpoznaniem nowotworem i bez niego w odniesieniu do: wieku, płci, czasu trwania, typów i sposobów leczenia cukrzycy. Określono również najczęstsze typy nowotworów w zależności od płci oraz koincydencję czasową rozpoznania cukrzycy i nowotworu, gdzie za jednoczesne rozpoznanie uznano okres 12 miesięcy. Dane

Tabela 2. Porównanie pacjentów z nowotworem i bez nowotworu

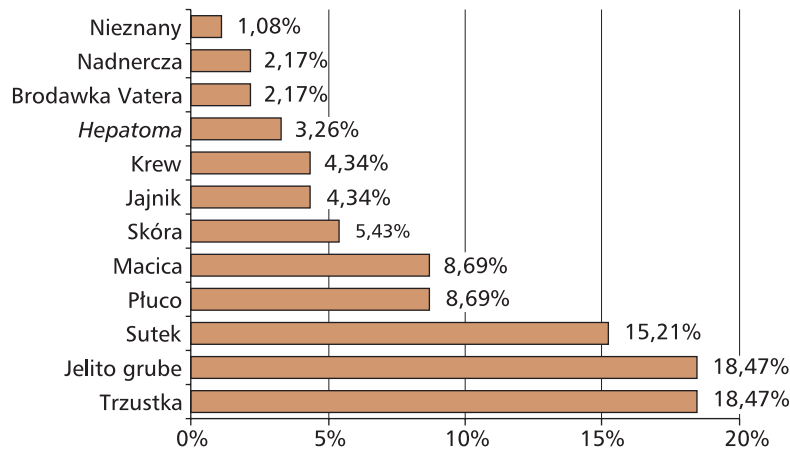
	Chorzy z nowotworem	Chorzy bez nowotworu
Liczba pacjentów (n)	157 (13,96%)	967 (86,04%)
Średni wiek (lata) ( $\pm$ SD)	70,66 $\pm$ 11,3	61,79 $\pm$ 17,47
Zakres wiekowy (lata)	27–94	17–99
Kobiety (n)	92 (58,6%)	485 (50,2%)
Mężczyźni (n)	65 (41,4%)	481 (49,8%)
Średni czas trwania cukrzycy (lata)	8,43 $\pm$ 8,15	9,35 $\pm$ 9,88
Typ cukrzycy (%):		
— typ 1	1,3	12,4
— typ 2	85,4	79,9
— wtórna	13,3	7,3
— ciążowa	0	0,4

poddano analizie, używając programu Statistica. Wyniki przedstawiono w formie wartości odsetkowych bądź średnich  $\pm$  odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*).

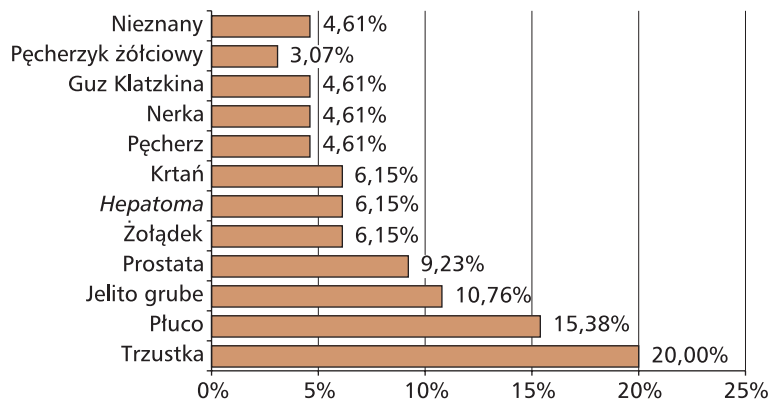
## Wyniki

W badanej grupie 1124 pacjentów chorych na cukrzycę stwierdzono chorobowość z powodu nowotworów u 13,96% pacjentów ( $n = 157$ ). W porównaniu z badanymi bez nowotworów były to osoby średnio starsze (70,66  $\pm$  11,3 roku vs. 61,79  $\pm$  17,47 roku), nieznacznie większy odsetek w tej grupie stanowiły kobiety (58,6% vs. 50,2%). Ciekawym wynikiem wydaje się średnio krótszy czas trwania cukrzycy u chorych z nowotworem (8,43  $\pm$  8,15 roku vs. 9,35  $\pm$  9,88 roku), a uzasadnionym — większy odsetek cukrzycy wtórnej (13,3% vs. 7,3%) (tab. 2).

W analizie stwierdzanych typów nowotworów u kobiet najczęściej stwierdza się: raka trzustki (18,47%), jelita grubego (18,47%), sutka (15,21%) oraz płuca i endometrium (po 8,69%) (ryc. 1). U mężczyzn najczęstszym nowotworem, podobnie jak u kobiet, był rak trzustki (20%), następnie kolejno: rak płuca (15,38%), jelita grubego (10,76%), prostaty (9,23%) oraz, w równym odsetku, żołądka i wątroby (6,15%) (ryc. 2). Porównując chorych na cukrzycę z nowotworem i bez nowotworu, nie stwierdzono istotnych różnic w sposobie leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej (leki doustne: 17,95% vs. 21,84%; insulina: 62,82% vs. 61,9%) (ryc. 3). Za jednoczesne rozpoznanie nowotworu i cukrzycy uznano różnicę mniejszą niż rok, co w grupie badanej stwierdzono aż u ponad 1/5 pacjentów



Rycina 1. Najczęstsze rodzaje nowotworów u kobiet chorych na cukrzycę



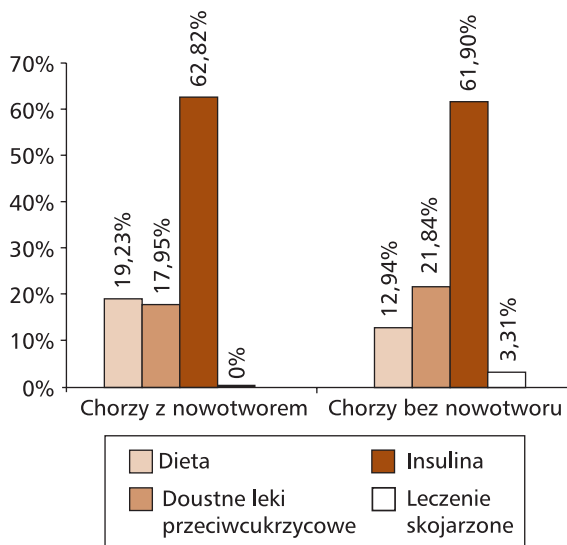
Rycina 2. Najczęstsze rodzaje nowotworów u mężczyzn chorych na cukrzycę

(20,4%). Warto również wspomnieć, że u pozostałych pacjentów początkowo częściej rozpoznawano cukrzycę (60%) (ryc. 4).

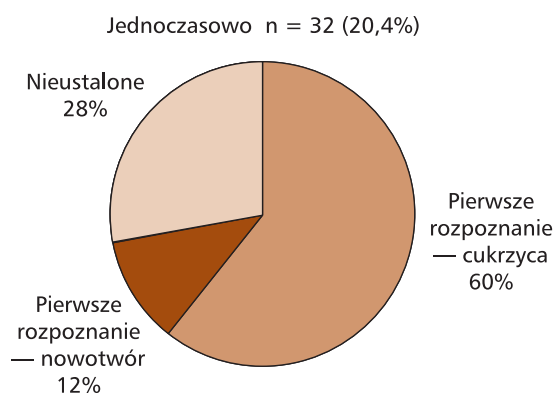
## Dyskusja

W badanej grupie chorych na cukrzycę obserwowano znacznie większą chorobowość z powodu nowotworów, niż opisuje się w populacji ogólnej. Wynik ten potwierdza wszystkie wcześniejsze obserwacje dotyczące tych zagadnień opisywane w piśmiennictwie [1–5]. Średni krótszy czas trwania cukrzycy u chorych na nowotwór najprawdopodobniej wynika z doboru badanej grupy, gdyż w dostępnym piśmiennictwie długoletnia cukrzyca, zwłaszcza o chwiejnym przebiegu, jest czynnikiem znacznie zwiększającym ryzyko onkogenezy, choć zależy to również od rodzaju nowotworu [6–13]. Najczęstszym nowotworem w badanej grupie, niezależnie od płci, jest rak trzustki, co potwierdzono w wielu wcześniejszych badaniach klinicznych. Czę-

sto stwierdzano również opisywane w piśmiennictwie nowotwory, takie jak: jelita grubego u osób obojga płci, sutka u kobiet oraz endometrium. Na uwagę zasługuje rak płuca, który w badanej grupie jest drugim najczęstszym nowotworem u mężczyzn i czwartym u kobiet. Taki związek między rakiem płuca a cukrzycą nie był wcześniej opisywany w piśmiennictwie, a wspomniany rezultat w przedstawionym badaniu może częściowo być skutkiem doboru badanej grupy oraz wynikać z faktu, że ten nowotwór jest jednym z najczęstszych w populacji [6–19]. Brak wpływu leczenia cukrzycy na chorobowość z powodu nowotworu wynika najprawdopodobniej ze specyfiki badanej grupy, którą stanowią pacjenci hospitalizowani, oraz z retrospektywnej formy badania, gdyż w badaniach prospektywnych wpływ poszczególnych sposobów leczenia hipolipemizującego na onkogenezę został wielokrotnie udowodniony [20–22]. Jednoczesne rozpoznanie cukrzycy i nowotworu u ponad 1/5 pacjentów



Rycina 3. Leczenie cukrzycy a chorobowość z powodu nowotworu



Rycina 4. Koincydencja czasowa rozpoznania cukrzycy i nowotworu

podkreśla silny związek tych dwóch chorób oraz może stać się przesłanką do standardowego wykluczenia nowotworu w nowo rozpoznanej cukrzycy, a także w przypadku szukania przyczyn pogorszenia jej wyrównania metabolicznego [2–5].

### Wnioski

1. Wśród chorych na cukrzycę stwierdza się znacznie większą chorobowość z powodu nowotworów niż w populacji ogólnej.
2. Najczęstszym nowotworem w badanej grupie chorych na cukrzycę, niezależnie od płci, jest rak trzustki.
3. Stwierdza się ponadto częstą zapadalność w cukrzycy na nowotwory, takie jak: rak jelita grubego, sutka, endometrium oraz płuca u osób obojga płci.
4. Nie obserwowano związku występowania nowotworu z czasem trwania cukrzycy oraz sposobem jej leczenia.

5. U 1/5 pacjentów zdiagnozowano nowotwór oraz cukrzycę w czasie krótszym niż rok, co potwierdza silny związek tych dwóch chorób i powinno warunkować wykluczenie nowotworu w przypadku nowo rozpoznanej cukrzycy oraz nieuzasadnionego pogorszenia jej wyrównania metabolicznego.

### PIŚMIENNICTWO

1. [www.onkologia.org.pl](http://www.onkologia.org.pl). Ogólna charakterystyka nowotworów złośliwych w Polsce.
2. Kuriyama S., Tsubono Y., Hozawa A. i wsp. Obesity and risk of cancer in Japan. *Int. J. Cancer* 2005; 113: 148–157.
3. Samanic C., Gridley G., Chow W.H. i wsp. Obesity and cancer risk among white and black United States veterans. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 35–43.
4. Suba Z., Ujjal M., Correlations of insulin resistance and neoplasms. *Magy. Onkol.* 2006; 50: 127–135.
5. Albanes D., Blair A. Physical activity and risk of cancer in the NHANES I population. *Am. J. Public Health* 1989; 79: 744–750.
6. Czyżyk A., Szczepanik Z. Diabetes mellitus and cancer. *Eur. J. Int. Med.* 2000; 11: 245–252.
7. Strickler H.D., Wylie-Rosett J., Rohan T. i wsp. The relation of type 2 diabetes and cancer. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2001; 2: 263–272.
8. Silverman D.T., Schiffman M., Everhart J. i wsp. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* 1999; 80: 1830–1837.
9. Hu F.B., Manson J.E., Liu S. i wsp. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 542–547.
10. Bruning P.F., Bonfer J.M., van Nord P.A. i wsp. Insulin resistance and breast cancer risk. *Int. J. Cancer* 1992; 52: 511–516.
11. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 164–179.
12. Kaaks R. Nutrition, hormones and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control* 1996; 7: 605–625.
13. Kim Y.I., Diet, lifestyle and colorectal cancer: is the hyperinsulinemia the missing link? *Nutr. Rev.* 1998; 56: 275–279.
14. Khan M., Mori M., Fujino Y. i wsp. Site-specific cancer risk due to diabetes mellitus history: evidence from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2006; 7: 253–259.
15. La Vecchia C., Negri E., Franceschi S. i wsp. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br. J. Cancer* 1944; 70: 950–953.
16. Nagel J.M., Goke B. Colorectal carcinoma screening in patients with type 2 diabetes mellitus. *Z. Gastroenterol.* 2006; 44: 1153–1165.
17. Wolf I., Sadetzki S., Catane R. i wsp. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 103–111.
18. Steiner E., Plata K., Interthal C. i wsp. Diabetes mellitus is a multivariate independent prognostic factor in endometrial carcinoma: clinicopathologic study on 313 patients. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2007; 28: 95–97.
19. Rubenstein J.H., Davis J., Marrero J.A. i wsp. Relationship between diabetes mellitus and adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22: 267–271.
20. Bowker S.L., Veugelers P., Majumdar S.R. i wsp. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 254–258.
21. Evans J.M.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M. i wsp. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Br. Med. J.* 2005; 330: 1304–1305.
22. Schiel R., Muller U.A., Braun A. i wsp. Risk of malignancies in patients with insulin-treated diabetes mellitus: results of a population-based trial with 10-year follow-up (JEVIN). *Eur. J. Med. Res.* 2005; 10: 339–344.