

Beverley Balkau, Henry S. Kahn, Dominique Courbon, Eveline Eschwège,
Pierre Ducimetière

Wpływ hiperinsulinemii na częstość zgonów z powodu pierwotnego raka wątroby i nowotworów o innych lokalizacjach

Hyperinsulinemia predicts fatal liver cancer but is inversely associated with fatal cancer at some other sites

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem pracy jest wykazanie związku insuliniemii z umieralnością z powodu nowotworów o różnych lokalizacjach.

MATERIAŁ I METODY. Prospektywne badanie kohortowe objęło 6237 aktywnych zawodowo mężczyzn w wieku 44–55 lat (w momencie rozpoczęcia badania), niechorujących na cukrzycę. Oceniano umieralność z powodu nowotworów w odniesieniu do wyjściowych stężeń insuliny na czczo oraz 2 godziny po doustnym obciążeniu 75 g glukozy.

WYNIKI. Podczas 23,8 lat obserwacji w grupie 6237 mężczyzn zmarło 1739, z tego 778 (45%) z powodu nowotworów. Częstość zgonów z powodu pierwotnego raka wątroby wykazywała silny związek z wyjściową hiperinsulinemią, zarówno na czczo (ryzyko względne 2,72; 95% CI: 1,87–3,94), jak i w 2. godzinie testu tolerancji glukozy (3,41; 2,23–5,21) — po korekcji względem wieku. Natomiast u osób z podwyższonym stężeniem insuliny na czczo obserwowano zmniejszenie umieralności z powodu nowotworów wargi, jamy ustnej i gardła (ryzyko względne 0,55; 0,41–0,75) oraz krtani (ryzyko względne 0,63; 0,47–0,83). Stężenie insuliny 2 godziny po obciążeniu glukozą było odwrotnie proporcjonalne do

częstości zgonów z powodu raka żołądka (ryzyko względne 0,62; 0,43–0,90) i krtani (0,66; 0,50–0,89). Po uwzględnieniu innych czynników ryzyka zależności te pozostawały niezmienione. W analizie podgrup — mężczyzn palących tytoń oraz nienadużywających alkoholu — stężenia insuliny wykazywały ujemny związek z częstością zgonów z powodu wymienionych nowotworów.

WNIOSKI. Hiperinsulinemia obwodowa (wskaźnik bardzo wysokich stężeń insuliny w układzie żyły wrotnej) koreluje ze zwiększeniem umieralności z powodu pierwotnego raka wątroby u mężczyzn niechorujących na cukrzycę. Odwrotną zależność wykazano dla nowotworów wargi, jamy ustnej, gardła, krtani oraz żołądka.

Słowa kluczowe: hiperinsulinemia, mężczyźni bez cukrzycy, rak wątroby, rak żołądka, rak nerki, rak wargi, rak jamy ustnej

ABSTRACT

OBJECTIVE. To investigate whether insulin is a risk factor for death by site-specific cancers.

RESEARCH DESIGN AND METHODS. This was a prospective cohort study of 6,237 nondiabetic French working men between ages 44 and 55 years at baseline from the Paris Prospective Study cohort. Death by site-specific cancers was investigated in relation to baseline insulin concentrations during fasting and 2 h after a 75-g oral glucose tolerance test.

RESULTS. Of the original 6,237 men in the cohort, 1,739 died over the 23.8 years of follow-up, 778 (45%)

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2001, 24, 5, 843–849
Copyright © 1999 by *American Diabetes Association*, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 3, 209–217
Tłumaczenie: lek. med. Monika Łukaszewicz
Wydanie polskie: Via Medica

from cancer. Baseline hyperinsulinemia, both fasting and 2-h, was significantly associated with fatal liver cancer, with age-adjusted standardized hazards ratios of 2.72 (95% CI 1.87–3.94) and 3.41 (2.23–5.21). In contrast, fasting hyperinsulinemia was inversely associated with fatal lip, oral cavity, and pharynx cancer and larynx cancer, with hazards ratios of 0.55 (0.41–0.75) and 0.63 (0.47–0.83), respectively; 2-h insulin concentrations were inversely associated with stomach and larynx cancers (hazards ratios 0.62 [0.43–0.90] and 0.66 [0.50–0.89], respectively). These relationships were stable after adjusting for other risk factors. Insulin concentrations remained negatively associated with deaths from these cancers in analyses restricted to men who smoked and in those who were not chronic alcohol consumers.

CONCLUSIONS. Peripheral hyperinsulinemia, indicative of very high portal insulin concentrations, predicted fatal liver cancer in these nondiabetic men, but was inversely associated with fatal lip, oral cavity, and pharynx cancer; stomach cancer; and larynx cancer.

Key words: hyperinsulinemia, nondiabetic men, liver cancer, stomach cancer, kidney cancer, lip cancer, oral activity cancer

Wstęp

Opublikowano już pewną liczbę prac dotyczących związku pomiędzy chorobą nowotworową a hiperglikemią, cukrzycą i otyłością brzuszna. Jednak nie ustalono mechanizmu biologicznego, stanowiącego podstawę tych zależności epidemiologicznych [1–11]. Wymienione w badaniach nowotwory (trzustki, nerki, okrężnicy i odbytnicy, stercza, wątroby, dróg żółciowych, żołądka, narządów rozrodczych) występowały częściej u chorych na cukrzycę [1, 4–10]. Wyjątkiem w grupie mężczyzn z cukrzycą było rzadsze występowanie raka płuca [5]. Jako czynnik wpływający na powstanie i rozwój procesu nowotworowego przyjęto przewlekłe występującą hiperinsulinemię [12], zwłaszcza że niedawno wykazano związek występowania raka okrężnicy i odbytnicy z hiperinsulinemią [13] i stężeniami C-peptydu [14]. W badaniu *Helsinki Policeman Study* [15] stwierdzono dodatni, choć nieznamienisty, związek między umieralnością z powodu nowotworów a polem pod krzywą insulinemii poposiłkowej (2 godziny po obciążeniu glukozą). Ze względu na małą liczbę zgonów w czasie badania nie można było przeprowadzić analizy uwzględniającej różne lokalizacje nowotworów. W badaniu prospektywnym *Busse/ton*

study [16] stwierdzono, że hiperinsulinemia jest czynnikiem ryzyka zgonu z powodu chorób nowotworowych u mężczyzn w wieku 60–74 lat, ale nie wykazano takiej zależności w przypadku kobiet i młodszych mężczyzn.

W badaniach przeprowadzonych we Francji wykryto, że umieralność z powodu nowotworów jest u mężczyzn większa niż z powodu chorób układu krążenia [17]. Potwierdza to również badanie kohortowe *Paris Prospective Study*, które miało na celu wykazanie, czy obwodowe stężenie insuliny wiąże się z ryzykiem zgonów z powodu nowotworów o różnych lokalizacjach w grupie aktywnych zawodowo mężczyzn w średnim wieku. Czas obserwacji wyniósł średnio 23,8 roku.

Materiał i metody

Opis badania

Badanie dotyczyło 6237 mężczyzn w wieku 44–55 lat. Wszyscy oni przeszli doustny test obciążenia 75 g glukozy, u wszystkich wykluczono cukrzycę (definiowaną jako cukrzyca zdiagnozowana i leczona lub glikemia na czczo ≥ 7 mmol/l i glikemia w 2. godzinie po doustnym obciążeniu 75 mg glukozy $\geq 11,1$ mmol/l, a wyjściowe dane każdego z nich były kompletne [18]. Obserwacja dotyczyła przeżycia oraz przyczyny zgonu. W chwili włączenia mierzono ciśnienie tętnicze krwi w pozycji siedzącej, obliczono wskaźnik masy ciała (BMI). Wywiad obejmował nałóg palenia tytoniu w okresie ostatnich 5 lat z zaznaczeniem średniej liczby papierosów wypalanych w ciągu doby. Za miernik spożycia alkoholu przyjęto wartość MCV erycyta (*mean corpuscular volume*) [19]. Pewną liczbę badanych wyjściowo określono jako nadużywających alkoholu — na podstawie oceny lekarza.

Metody obserwacyjne

W 1993 roku, po średnim okresie 23,8 roku, zakończono obserwację przeżycia i przyczyn zgonów. Daty zgonów ustalono na podstawie oficjalnych dokumentów źródłowych. Określając przyczyny zgonów, stosowano 8. i 9. rewizję Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD, *International Classification of Diseases*). [20] Do końca 1988 roku przyczyny zgonów określano według informacji uzyskanych od lekarzy prowadzących, z dokumentacji szpitalnej lub od rodzin zmarłych. Od 1989 roku przyczyny zgonów stwierdzano na podstawie oficjalnych zaświadczeń.

W grupie 6237 mężczyzn, w której zebrane dane były kompletne, w porównaniu z grupą 1068 mężczyzn, w której dane były niepełne, wykazano znamienne

różnice pod względem: średniej wieku (47,0 vs 47,2 lat; $p < 0,05$), liczby mężczyzn palących tytoń (58 vs 61%; $p < 0,01$), liczby mężczyzn nadużywających alkoholu (5 vs 8%; $p < 0,001$).

Analiza statystyczna

Zależność przeżycia i przyczyn zgonów zbadano metodą analizy wariancji. Aby uzyskać bardziej symetryczne rozkłady, zastosowano logarytm stężenia insuliny. Wpływ insulinemii na czczo i 2 godziny po obciążeniu glukozą (po skorygowaniu względem wieku) opisano za pomocą standaryzowanych współczynników ryzyka względnego, wykorzystując model ryzyka proporcjonalnego Coxa (zmiana o jedno odchylenie standardowe w logarytmie stężenia insuliny). Zgonów wywołanych innymi przyczynami niż choroba nowotworowa nie ujęto w obliczeniach. W badaniu znamienności statystycznej stężeń insuliny i możliwości ich analizy w modelu Coxa, względem zgonów wywołanych poszczególnymi lokalizacjami choroby nowotworowej, użyto logarytmicznych współczynników wiarygodności. Przeprowadzono odrębne analizy, aby określić inne możliwe czynniki ryzyka: BMI, palenie tytoniu (niepalący nigdy, byli palacze oraz palący ≤ 20 i > 20 papierosów/d.), MCV i nadużywanie alkoholu, oraz wszystkie czynniki łącznie (wymienione wyżej oraz stężenie glukozy i skurczowe ciśnienie krwi). Przy nowotworach znamienne ujemnie związanych ze stężeniami insuliny zbadano te zależności w podgrupach osób palących i osób nienadużywających alkoholu. Związek między średnim stężeniem insuliny, po korekcji względem wieku oraz wieku i BMI, a paleniem tytoniu zbadano metodą analizy kowariancji. W obliczeniach uwzględniono tylko zgony z powodu nowotworów, które wystąpiły nie wcześniej niż po 5 latach obserwacji — aby potwierdzić istnienie związku między hiperinsulinemią a rozwojem procesu nowotworowego. We wszystkich obliczeniach wykorzystano oprogramowanie SAS.

Wyniki

Podczas 23,8 roku obserwacji z grupy liczącej pierwotnie 6237 mężczyzn zmarło 1739. Najczęstszą przyczyną śmierci była choroba nowotworowa (45%), a następnie choroby układu krążenia (30%). Lokalizację nowotworów sprecyzowano przy użyciu głównych kategorii ICD [20]. Badanych mężczyzn zgrupowano według przeżycia lub zgonu z powodu chorób nowotworowych lub chorób układu krążenia (tab. 1 i 2). Chorzy z nowotworami wargi, jamy ustnej i gardła, przełyku i tchawicy spożywali dużą

ilość alkoholu i palili dużą liczbę papierosów. Stwierdzono zależność pomiędzy paleniem tytoniu a występowaniem nowotworów tchawicy, oskrzeli, płuc, pęcherza moczowego, nerki oraz nowotworów wtórnych, a także o nieustalonych lokalizacjach.

Po korekcji względem wieku nie udało się wykazać znamienego wpływu liniowego hiperinsulinemii na czczo na umieralność związaną z nowotworami (tab. 3), natomiast zaobserwowano wyraźną zależność krzywoliniową ($\chi^2 = 8,4$; $df = 2$; $p < 0,02$) (ryc. 1A). Dla stężenia insuliny 2 godziny po obciążeniu glukozą zależność była odwrotna; uwzględniając wiek, standaryzowane ryzyko względne osiągnęło wartość 0,91 (95% CI: 0,85–0,98). Nie wykazano jednak znamiennej korelacji krzywoliniowej ani zależności od wartości stężenia insuliny (ryc. 1B).

Wśród zgonów z powodu nowotworów wargi, jamy ustnej i gardła wykazano ujemny związek z insulinemią — zarówno na czczo, jak i po obciążeniu glukozą (współczynnik ryzyka względnego wyniósł odpowiednio 0,55, CI: 0,41–0,75 i 0,75, CI: 0,55–1,02) (tab. 3). Stwierdzono ujemną, choć nieznamieną, zależność między zgonami z powodu raka przełyku (współczynnik ryzyka względnego 0,74, CI: 0,55–1,01) a insulinemią na czczo oraz dodatnią z nowotworami okrężnicy i odbytnicy oraz trzustki (ryzyko względne odpowiednio 1,22, CI: 0,95–1,56 i 1,18, CI: 0,84–1,66). Insulinemia po obciążeniu glukozą wykazała ujemny związek z rakiem żołądka (ryzyko względne 0,62, CI: 0,43–0,90). Dla żadnego z tych nowotworów nie udało się wykazać zależności krzywoliniowych.

Najsilniejszy dodatni związek insulinemii na czczo i 2 godziny po obciążeniu glukozą wykazano dla nowotworów wątroby (ryzyko względne wyniosło odpowiednio 2,72, CI: 1,87–3,94 i 3,41, CI: 2,23–5,21). Pomimo niskiej liczby zgonów u osób z nowotworami wątroby, zaobserwowano wyraźną zależność ich występowania od stężenia insuliny (ryc. 2). Spośród 25 przypadków śmiertelnego nowotworu wątroby u 23 występował pierwotny rak wątroby. Po wyłączeniu pozostałych 2 wyniki nie uległy zmianie.

Obserwowano znamienne statystycznie odwrotną zależność pomiędzy występowaniem nowotworów krtani a wartościami insulinemii na czczo i 2 godziny po obciążeniu glukozą (ryzyko względne było zbliżone — wynosiło odpowiednio 0,63, CI: 0,47–0,83 i 0,66, CI: 0,50–0,89). Dla insulinemii 2 godziny po obciążeniu glukozą wykazano znamiennej zależność krzywoliniową z występowaniem nowotworów tchawicy, oskrzeli i płuc; jednak po podziale rozkładu insulinemii na kwintyle (współczynniki ryzyka względnego wyniosły tu

Tabela 1. Dane wyjściowe 6237 mężczyzn w wieku 44–55 lat, uporządkowane według przyczyny zgonu lub przeżycia; *Paris Prospective Study* po 23,8 roku obserwacji

Przyczyna zgonu	Kod ICD-9	Liczba przypadków	Wiek	Stężenie glukozy [mmol/l]		Stężenie insuliny [mU/ml]		BMI [kg/m ²]	RR skurczowe [mm Hg]
				Na czczo	2 h	Na czczo	2 h		
Zgony z powodu choroby									
nowotworowej	140–239	778	47,5	5,60	5,75	11,9	42,4	25,5	147
Wargę, jama ustna, gardło	140–149	40	46,8	5,59	6,07	9,2	32,1	23,8	148
Układ pokarmowy, otrzewna	150–159	204							
Przełyk	150	39	47,3	5,60	6,11	10,0	37,0	23,6	151
Żołądek	151	26	47,8	5,70	4,99	11,1	32,7	25,5	147
Okrężnica, odbytnica, odbył	153–154	67	47,4	5,65	5,50	13,3	45,2	27,0	146
Wątroba	155	25	48,0	5,99	7,06	20,1	112,4	28,1	160
Trzustka	157	35	47,8	5,69	5,81	15,7	38,0	25,9	143
Inne		12							
Układ oddechowy,									
narządy klatki piersiowej	160–165	250							
Krtań	161	44	47,3	5,49	6,04	8,5	30,7	23,8	145
Tchawica, oskrzela, płuca	162	186	47,4	5,58	5,68	12,3	42,1	25,1	146
Inne		20							
Kości, tkanka łączna, skóra, sutek	170–175	16							
Układ moczowo-płciowy									
185–189	185	47	48,1	5,53	5,41	11,1	39,4	25,5	138
Stercz	185	47	48,1	5,53	5,41	11,1	39,4	25,5	138
Pęcherz moczowy	188	23	47,2	5,59	5,71	11,0	42,0	25,7	148
Nerka	189	20	47,4	5,80	6,26	14,0	46,8	27,4	151
Inne		1							
Lokalizacje inne i nieokreślone									
190–199	190–192	22	47,6	5,57	5,98	10,6	34,7	26,0	145
Oko, mózg, układ nerwowy	190–192	22	47,6	5,57	5,98	10,6	34,7	26,0	145
Lokalizacje wtórne i nieokreślone									
196–199	196–199	85	47,6	5,60	5,47	10,4	35,0	25,6	148
196–199	196–199	85	47,6	5,60	5,47	10,4	35,0	25,6	148
Inne		3							
Tkanka limfatyczna i szpik kostny	200–209	51	47,4	5,45	5,63	11,6	46,1	25,9	148
Nowotwory łagodne	210–229	3							
Zgony z przyczyn									
krążeniowych	390–459	798	47,7	5,61	5,78	12,0	48,7	26,3	151
Inne przyczyny zgonów	–	447	47,6	5,60	5,70	12,5	47,9	25,9	150
Żyjący	NA	4,498	47,0	5,57	5,48	11,8	42,9	25,8	141

Dane przedstawiono jako średnie. Wszystkie zmienne różniły się statystycznie względem przyczyny zgonu, wyłączając wiek. RR, ciśnienie tętnicze krwi

odpowiednio 1; 0,57; 0,96; 1,02 i 0,47) nie wykazały zależności od stężenia insuliny. Druga i ostatnia grupa różniły się statystycznie od grupy referencyjnej.

Dla nowotworów nerki zależność od insuliny nie była statystycznie istotna, choć w przypadku insulinemii na czczo osiągnęła dość wysokie ryzyko względne (1,47, CI: 0,94–2,32), natomiast dla stężeń insuliny 2 godziny po obciążeniu glukozą wynosiło ono 1,20, CI: 0,76–1,89.

Po uwzględnieniu czynników, które mogą wpływać na wyniki obliczeń (BMI, palenie tytoniu, MCV, nadużywanie alkoholu, stężenie glukozy, ciśnienie tętnicze krwi) współczynniki ryzyka względnego dla poszczególnych lokalizacji nowotworów nieznacznie się zmieniły (tab. 3). Pominięcie w obliczeniach tych zgonów, które wystąpiły w ciągu pierwszych 5 lat obserwacji u 41 mężczyzn, nie miało wpływu na wyniki.

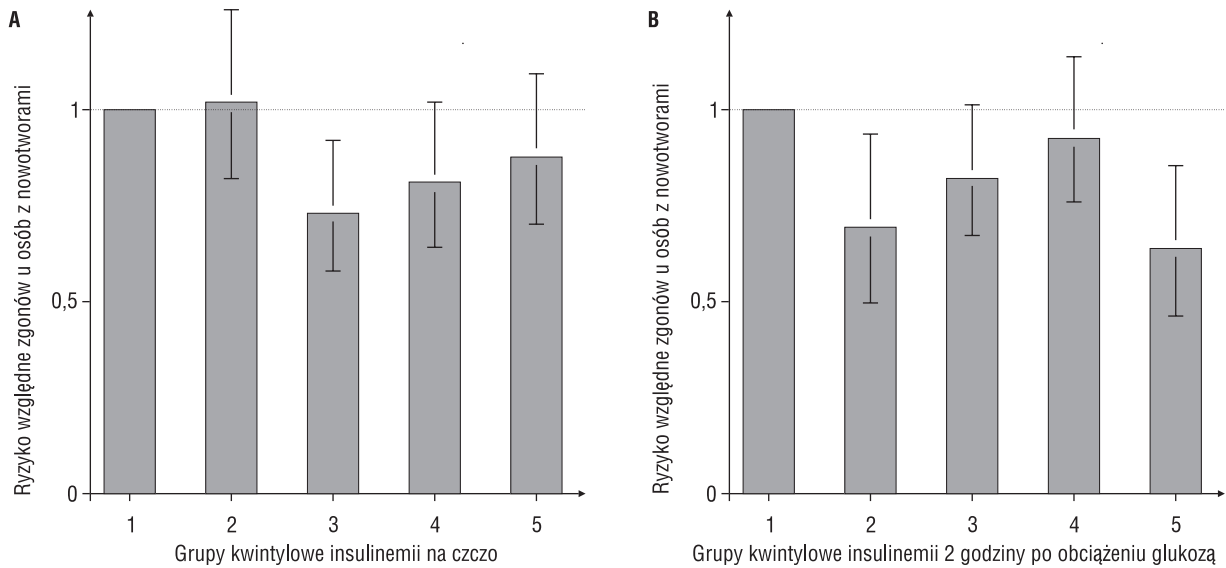
Tabela 2. Palenie tytoniu i wskaźniki spożycia alkoholu w grupie 6237 mężczyzn w wieku 44–55 lat na początku obserwacji, uporządkowane według przyczyny zgonu lub przeżycia; *Paris Prospective Study* po 23,8 roku obserwacji

Przyczyna zgonu	Palenie tytoniu					Spożycie alkoholu		
	Liczba przypadków	Nigdy niepalący (%)	Byli palacze (%)	≤ 20 papierosów/d. (%)	> 20 papierosów/d. (%)	5-letnie palenie tytoniu (g/d.)	Nadużywanie alkoholu (%)	MCV (fl)
Zgony związane								
z nowotworami	778	9	15	61	16	16,7	10	98,5
Warga, jama ustna, gardło	40	2	15	58	25	20,5	25	100,4
Układ pokarmowy, otrzewna	204							
Przełyk	39	3	10	72	10	14,3	15	100,6
Żołądek	26	12	35	38	15	14,4	0	97,2
Okrężnica, odbytnica, odbył	67	19	30	46	4	10,0	0	96,3
Wątroba	25	4	40	48	8	13,4	12	98,3
Trzustka	35	17	9	66	9	12,6	3	97,9
Inne	12							
Układ oddechowy, narządy klatki piersiowej	250							
Krtań	44	2	5	66	27	19,7	23	100,2
Tchawica, oskrzela, płuca	186	4	9	64	24	21,5	10	99,1
Inne	20							
Kości, tkanka łączna, skóra, sutek	16							
Układ moczowo-płciowy	91							
Stercz	47	17	17	64	2	10,1	4	96,7
Pęcherz moczowy	23	4	4	78	13	17,1	13	98,9
Nerka	20	10	10	75	5	12,0	10	97,7
Inne	1							
Lokalizacje inne i nieokreślone	110							
Oko, mózg, układ nerwowy	22	23	14	55	9	13,8	9	96,5
Lokalizacje wtórne i nieokreślone	85	6	11	67	16	17,8	14	99,1
Inne	3							
Tkanka limfatyczna i szpik kostny	51	12	24	53	12	12,3	8	97,1
Nowotwory łagodne	3							
Zgony z przyczyn krążeniowych	514	13	20	56	11	14,1	8	97,9
Inne przyczyny zgonów	447	13	23	52	12	13,4	11	98,2
Żyjący	4498	21	25	48	6	10,3	3	96,1

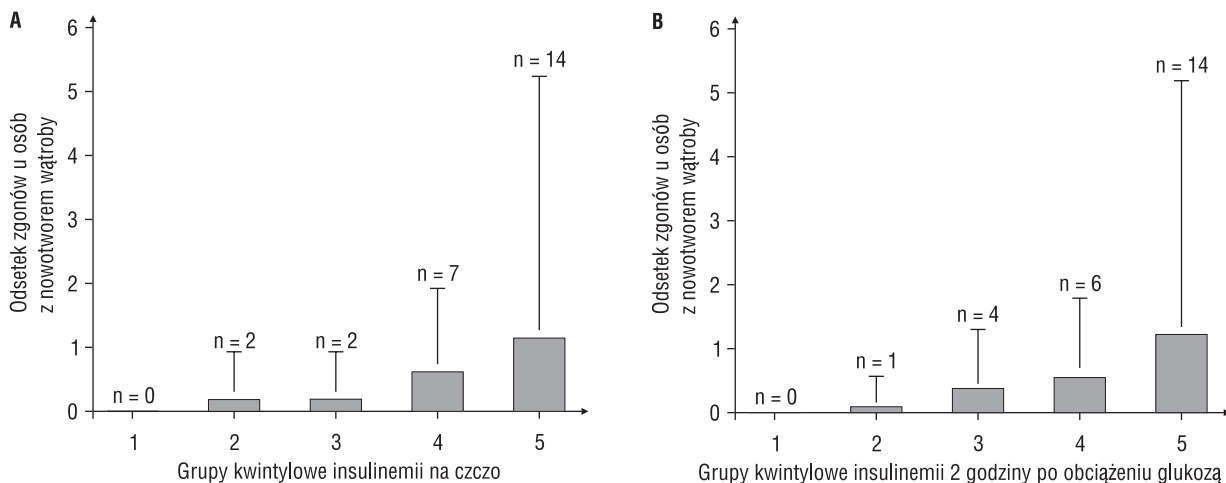
Dane przedstawiono jako średnie. Wszystkie zmienne różniły się statystycznie względem przyczyny zgonu, wyłączając wiek

Wśród mężczyzn zmarłych z powodu nowotworów wargi, jamy ustnej i gardła 83% paliło tytoń. Dotyczyło to również 94% osób z nowotworem krtań. W badaniu *Paris Prospective Study* stwierdzono statystycznie niższe stężenia insuliny u osób palących niż u niepalących ($p < 0,01$) [21]. Po uwzględnieniu BMI średnie stężenia insuliny u mężczyzn palących i u mężczyzn niepalących wykazywały wartości bardziej zbliżone, ale różnica nie wynikała z niższego

BMI u palących. By wyjaśnić, czy ochronną zależność między hiperinsulinemią a występowaniem nowotworów tytoniozależnych można tłumaczyć wyłącznie niższymi stężeniami insuliny u osób palących, przeprowadzono dodatkowe analizy dotyczące 3630 palących tytoń. Mimo zmiany wartości współczynnika ryzyka względnego, występowanie tych nowotworów pozostało w statystycznie ujemnej zależności od stężeń insuliny.



Rycina 1. Standardyzowane ryzyko względne (95% CI) zgonów u osób z nowotworami (dla wszystkich lokalizacji nowotworów) dla grup kwintylowych insulinemii na czczo (A) i 2 godziny po obciążeniu glukozą (B). Dane z *Paris Prospective Study* po 23,8 roku obserwacji



Rycina 2. Odsetek i liczba zgonów spowodowanych nowotworem wątroby (CI 95%) w odniesieniu do grup kwintylowych insulinemii na czczo (A) i 2 godziny po obciążeniu glukozą (B). Dane z *Paris Prospective Study* po 23,8 roku obserwacji

Insulinemia zmniejszała się wraz ze wzrostem spożycia alkoholu [22]. Wśród osób zmarłych z powodu nowotworów wargi, jamy ustnej, gardła oraz raka krtani odsetek nadużywających alkoholu wynosił odpowiednio 25 i 23%. Po wykluczeniu z obliczeń osób znacznie nadużywających alkoholu (wg oceny lekarza lub z $MCV \geq 103$ fl), stężenia insuliny na czczo pozostały w znamiennej ujemnej zależności od występowania nowotworów wargi, jamy ustnej, gardła i krtani, natomiast stężenia insuliny po obciążeniu glukozą znamienne ujemnie korelowały z nowotworami krtani i żołądka.

Wnioski

Chociaż obserwowano tendencję do zmniejszenia się całkowitej umieralności z powodu nowotworów u osób z podwyższonym stężeniem insuliny na czczo, to w analizie częstości poszczególnych typów nowotworowych wykazano heterogenność ryzyka związanego z insulinemią. Istnieje dodatnia zależność insulinemii na czczo z nowotworami wątroby, nerki, trzustki, okrężnicy, odczynu i odczynu, a ujemna z nowotworami wargi, jamy ustnej, gardła, przełyku, krtani (choć w większości zależność ta nie osiąga znamienności statystycznej). Ogólna zależność

Tabela 3. Ryzyko względne zgonów u osób z nowotworami po uwzględnieniu wieku; wartości podane dla insulinemii na czczo i 2 godziny po obciążeniu glukozą; ryzyko względne po dodatkowym uwzględnieniu: BMI, palenia tytoniu, MCV, nadużywania alkoholu oraz wszystkich czynników (wymienionych poprzednio oraz stężenia glukozy i skurczowego ciśnienia krwi); Paris Prospective Study po 23,8 roku obserwacji

Lokalizacja nowotworu	Współczynnik ryzyka po uwzględnieniu wieku	Współczynnik ryzyka po uwzględnieniu wieku oraz			
		BMI	Palenia tytoniu	MCV, Nadużywania alkoholu	Wszystkich czynników
Wartości dla insulinemii na czczo					
Wszystkie nowotwory	0,96 (0,89–1,03)	1,00 (0,93–1,08)	0,99 (0,92–1,06)	0,99 (0,92–1,06)	1,02 (0,94–1,10)
Warga, jama ustna, gardło	0,55 (0,41–0,75)	0,66 (0,48–0,91)	0,57 (0,42–0,77)	0,57 (0,42–0,77)	0,63 (0,44–0,88)
Układ pokarmowy, otrzewna					
Przełyk	0,74 (0,55–1,01)	0,96 (0,68–1,34)	0,77 (0,57–1,05)	0,72 (0,53–0,99)	0,88 (0,62–1,25)
Żołądek	0,91 (0,62–1,32)	0,95 (0,63–1,43)	0,91 (0,62–1,32)	0,93* (0,63–1,37)	0,90* (0,59–1,37)
Okreźnica, odbytnica, odbył	1,22 (0,95–1,56)	1,07 (0,82–1,39)	1,21 (0,95–1,55)	1,22* (0,95–1,58)	1,05* (0,79–1,38)
Wątroba	2,72 (1,87–3,94)	2,45 (1,63–3,70)	2,71 (1,88–3,92)	2,64 (1,77–3,92)	2,18 (1,38–3,45)
Trzustka	1,18 (0,84–1,66)	1,21 (0,83–1,75)	1,21 (0,86–1,71)	1,24 (0,95–2,33)	1,24 (0,84–1,83)
Układ oddechowy, narządy klatki piersiowej					
Krtań	0,63 (0,47–0,83)	0,77 (0,56–1,04)	0,66 (0,49–0,87)	0,66 (0,50–0,88)	0,81 (0,58–1,12)
Tchawica, oskrzela, płuca	0,99 (0,85–1,14)	1,10 (0,94–1,28)	1,04 (0,89–1,20)	1,05 (0,90–1,21)	1,16 (0,98–1,36)
Kości, tkanka łączna, skóra, sutek					
	0,97 (0,58–1,63)	0,89 (0,51–1,55)	0,99 (0,58–1,67)	1,13 (0,66–1,95)	1,03 (0,56–1,87)
Układ moczowo-płciowy					
Stercz	0,93 (0,70–1,23)	0,98 (0,72–1,33)	0,94 (0,71–1,25)	0,92 (0,69–1,24)	0,99 (0,72–1,37)
Pęcherz moczowy	0,84 (0,56–1,25)	0,83 (0,54–1,28)	0,88 (0,58–1,32)	0,86 (0,57–1,28)	0,83 (0,53–1,30)
Nerka	1,47 (0,94–2,32)	1,26 (0,77–2,06)	1,54 (0,97–2,44)	1,49 (0,95–2,33)	1,21 (0,72–2,03)
Lokalizacje inne i nieokreślone					
Oko, mózg, układ nerwowy	0,97 (0,64–1,48)	0,95 (0,61–1,50)	0,99 (0,64–1,50)	0,97 (0,64–1,48)	0,95 (0,60–1,50)
Tkanka limfatyczna i szpik kostny	0,94 (0,72–1,24)	0,93 (0,69–1,25)	0,96 (0,73–1,26)	0,95 (0,72–1,25)	0,96 (0,71–1,30)
Wartości dla insulinemii 2 godziny po obciążeniu glukozą					
Wszystkie nowotwory	0,91 (0,85–0,98)	0,94 (0,87–1,01)	0,96 (0,89–1,03)	0,93 (0,87–1,00)	0,85 (0,78–0,93)
Warga, jama ustna, gardło	0,75 (0,55–1,02)	0,88 (0,63–1,23)	0,80 (0,59–1,09)	0,81 (0,60–1,09)	0,75 (0,52–1,08)
Układ pokarmowy, otrzewna					
Przełyk	0,89 (0,65–1,23)	1,10 (0,78–1,56)	0,95 (0,69–1,31)	0,90 (0,66–1,23)	0,87 (0,60–1,25)
Żołądek	0,62 (0,43–0,90)	0,63 (0,43–0,92)	0,63 (0,44–0,91)	0,60* (0,41–0,88)	0,68* (0,42–1,08)
Okreźnica, odbytnica, odbył	1,02 (0,80–1,31)	0,92 (0,72–1,18)	1,02 (0,79–1,30)	1,01* (0,78–1,30)	0,90* (0,66–1,24)
Wątroba	3,41 (2,23–5,21)	3,05 (1,95–4,77)	3,39 (2,22–5,18)	3,24 (2,07–5,06)	2,18 (1,25–3,79)
Trzustka	0,85 (0,61–1,19)	0,84 (0,60–1,19)	0,89 (0,63–1,24)	0,87 (0,62–1,23)	0,73 (0,48–1,10)
Układ oddechowy, narządy klatki piersiowej					
Krtań	0,66 (0,50–0,89)	0,77 (0,56–1,05)	0,72 (0,54–0,97)	0,71 (0,53–0,93)	0,62 (0,44–0,88)
Tchawica, oskrzela, płuca	0,90 (0,78–1,04)	0,96 (0,82–1,11)	0,97 (0,84–1,11)	0,93 (0,81–1,08)	0,89 (0,74–1,07)
Kości, tkanka łączna, skóra, sutek					
	1,32 (0,77–2,27)	1,27 (0,72–2,24)	1,36 (0,80–2,33)	1,43 (0,81–2,52)	1,33 (0,66–2,69)
Układ moczowo-płciowy					
Stercz	0,89 (0,66–1,18)	0,92 (0,68–1,24)	0,90 (0,67–1,21)	0,87 (0,65–1,17)	0,92 (0,63–1,35)
Pęcherz moczowy	0,87 (0,57–1,31)	0,87 (0,57–1,33)	0,93 (0,61–1,40)	0,90 (0,60–1,34)	0,79 (0,48–1,30)
Nerka	1,20 (0,76–1,89)	1,05 (0,66–1,66)	1,25 (0,79–1,97)	1,21 (0,77–1,90)	0,78 (0,45–1,35)
Lokalizacje inne i nieokreślone					
Oko, mózg, układ nerwowy	0,90 (0,59–1,37)	0,88 (0,57–1,36)	0,91 (0,60–1,39)	0,90 (0,59–1,37)	0,67 (0,40–1,10)
Tkanka limfatyczna i szpik kostny	0,98 (0,74–1,30)	0,98 (0,73–1,31)	1,00 (0,76–1,33)	0,03 (0,77–1,36)	0,95 (0,67–1,35)

Dane przedstawiono jako współczynniki ryzyka względnego (95% CI). *Bez uwzględnienia nadużywania alkoholu ze względu na małą częstość

insulinemii 2 godziny po obciążeniu glukozą i umieralności z powodu nowotworów była ujemna. Osiągnęła ona znamienność w przypadku nowotworów żołądka i krtani. Obserwowano natomiast istotnie większe ryzyko nowotworu wątroby. Nie można wykluczyć wpływu stężeń insuliny na występowanie nowotworów o innych, rzadszych lokalizacjach, jednak z uwagi na ograniczoną liczbę chorych, nie wykazano tego w omawianym badaniu.

Dwie z trzech lokalizacji cechujących się ujemną zależnością od hiperinsulinemii (warga, jama ustna, gardło oraz krtani, ale nie żołądek), wiązały się jednocześnie z paleniem tytoniu i nadużywaniem alkoholu. Palenie tytoniu korelowało ujemnie ze stężeniami insuliny [21], choć liczba wypalanych dziennie papierosów nie miała związku ze stężeniem insuliny. Jednak gdy analizę ograniczono do osób palących, ujemny związek tych nowotworów z insulinemią został zachowany. U mężczyzn zmarłych z powodu innych tytoniozależnych nowotworów, jak: rak tchawicy, oskrzela i płuca, obserwowano średnie wartości stężenia insuliny, a ryzyko zgonu nie miało związku z insulinemią. Spożycie alkoholu wydawało się obniżać stężenie insuliny [22]. W badaniu nie uwzględniano wywiadu jako źródła informacji o spożyciu alkoholu — pozostawiano to ocenie lekarzy oraz brano pod uwagę wartość MCV erytrocyta. Stwierdzono, że osoby z nowotworami wargi, jamy ustnej, gardła i krtani częściej nadużywały alkoholu. Związek ten był również widoczny u osób pijących w sposób umiarkowany. Nie wiadomo dlaczego hiperinsulinemia wydaje się czynnikiem ochronnym dla tych nowotworów; autorom badania nie udało się także znaleźć innych prac poświęconych temu zagadnieniu.

Rak wątroby był jedynym nowotworem, dla którego hiperinsulinemia okazała się silnym czynnikiem ryzyka, zależnym od stężenia insuliny. Ostatnie prace biologów molekularnych wykazały zwiększoną ekspresję substratu-1 receptora insulinowego na powierzchni komórek raka wątroby, co wiąże się z rozmiarami guza [23]. Może to tłumaczyć mechanizm przyspieszonego wzrostu guza przy podwyższonych wartościach stężeń insuliny. Inną lub dodatkową przyczyną raka wątroby może być większa podatność otyłych osób z hiperinsulinemią na kancerogeny wątrobowe z powodu upośledzenia homeostazy trifosfatazy adenozyliny w wątrobie [24].

W Stanach Zjednoczonych wzrasta częstość występowania raka wątroby i umieralność z nim związana [25]. Równolegle wzrasta liczba ludzi z nadwagą [26]. Nadwadze towarzyszy przewlekła hiperinsuli-

nemia — częstsze występowanie nowotworów wątroby może wynikać częściowo z otyłości populacji. Stężenia insuliny w układzie żyły wrotnej są około 2-krotnie wyższe niż w żyłach obwodowych. W związku z tym wątroba, w porównaniu z innymi narządami, jest narażona na wyższe stężenia insuliny [27]. Zwiększenie częstości przewlekłych infekcji, jak na przykład zapalenie wątroby typu C, może się przyczyniać do zwiększenia oporności na insulinę (i cukrzycy) oraz występowania raka wątroby. W porównaniu z całą populacją, w grupie chorych na cukrzycę obserwuje się częstsze występowanie zapalenia wątroby typu C.

Podsumowując, po 23,8 roku obserwacji wykazano dodatnią zależność śmiertelności z powodu raka wątroby z insulinemią na czczo i po obciążeniu glukozą. Hiperinsulinemia na czczo wiązała się z mniejszą częstością nowotworów wargi, jamy ustnej, gardła i krtani; a hiperinsulinemia po obciążeniu glukozą z mniejszą częstością nowotworów żołądka i krtani. Wyniki te zachowały znamienność statystyczną także w grupach osób palących i osób pijących alkohol w sposób umiarkowany.

PIŚMIENICTWO

1. Davey Smith G., Egger M., Shipley M.J., Marmot M.G.: Post-challenge glucose concentration, impaired glucose tolerance, diabetes and cancer mortality. *Am. J. Epidemiol.* 1992; 136: 1110–1114.
2. Balkau B., Pyörälä M., Shipley M., Forhan A., Jarrett R.J., Eschwège E., Pyörälä K.: High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged non-diabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360–367.
3. Balkau B., Pyörälä M., Shipley M., Forhan A., Jarrett R.J., Eschwège E., Pyörälä K.: Non-cardiovascular disease mortality and diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350: 1680.
4. Wideroff L., Gridley G., Mellekjaer L., Chow W.H., Linet M., Keehn S., Borch-Johnsen K., Olsen J.H.: Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89: 1360–1365.
5. Koskinen S.V.P., Reunanen A.R.S., Martelin T.P., Valkonen T.: Mortality in a large population-based cohort of patients with drug-treated diabetes mellitus. *Am. J. Public Health* 1998; 88: 765–770.
6. Everhart J., Wright D.: Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: a meta analysis. *JAMA* 1995; 273: 1605–1609.
7. Lindblad P., Chow W.H., Chan J., Bergstrom A., Wolk A., Gridley G., McLaughlin J.K., Nyrén O., Adami H.O.: The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia* 1999; 42: 107–112.
8. Will J.C., Galuska D.A., Vinicor F., Calle E.E.: Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *Am. J. Epidemiol.* 1998; 147: 816–825.
9. Giovannucci E., Rimm E.B., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C.: Diabetes mellitus and risk of prostate cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9: 3–9.
10. Adami H.O., Chow W.H., Nyren O., Berne C., Linet M.S., Ek-bom A., Wolk A., McLaughlin J.K., Fraumeni J.F.: Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996; 88: 1472–1477.

11. Filipovsky J., Ducimetiere P., Darne B., Richard J.L. : Abdominal body mass distribution and elevated blood pressure are associated with increased risk from cardiovascular diseases and cancer in middle-aged men: the results of a 15- to 20-year follow-up in the Paris Prospective Study I. *Int. J. Obes. Relat. Metab Disord* 1993; 17: 197–203.
12. Giovannucci E.: Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1999; 6: 164–179.
13. Schoen R.E., Tangen C.M., Kuller L.H., Burke G.L., Cushman M., Tracy R.P., Dobs A., Savage P.J.: Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 1147–1154.
14. Kaaks R., Toniolo P., Akhmedkhanov A., Lukanova A., Biessy C., Dechaud H., Rinaldi S., Zeleniuch-Jacquotte A., Shore R.E., Riboli E.: Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-1: IGF-binding proteins and colorectal cancer risk in women. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 1592–1600.
15. Pyörälä M., Laakso M., Miettinen H., Pyörälä K.: Plasma insulin and all-cause cardiovascular and non-cardiovascular mortality: the 22-year follow-up of the Helsinki Policeman Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1097–1102.
16. Cullen K., Stenhouse N.S., Wearne K.L., Welborn T.A.: Multiple regression analysis of risk factors for cardiovascular disease and cancer mortality in Busselton, Western Australia: a 13-year study. *J. Chronic. Dis.* 1983; 36: 371–377.
17. Balkau B., Eschwege F., Eschwege E.: Ischemic heart disease and alcohol-related causes of death: a view of the French paradox. *Ann. Epidemiol.* 1997; 7: 490–497.
18. Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z.: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 1998; 15: 539–553.
19. Papoz L., Warnet J.M., Péquignot G., Eschwège E., Claude J.R., Schwartz D.: Alcohol consumption in a healthy population: relationship to γ -glutamyl transferase activity and mean corpuscular volume. *JAMA* 1981; 245: 1748–1751.
20. World Health Organization: *International Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death*. 9th Revision. World Health Org., Geneva 1977.
21. Eschwège E., Papoz L., Rosselin G., Tchobroutsky C.: Fetal hypoinsulinism as a cause of small infants of smoking mothers? *Diabetologia* 1980; 19: 404–405.
22. Kiechl S., Willeit J., Poewe W., Egger G., Oberhollenzer F., Muggeo M., Bonora E.: Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: largeprospective, cross-sectional population study (Bruneck Study). *BMJ* 1996; 313: 1040–1044.
23. Tanaka S., Mohr L., Schmidt E.V., Sugimachi K., Wands J.R.: Biological effects of human insulin receptor substrate-1 over-expression in hepatocytes. *Hepatology* 1997; 26: 598–604.
24. Cortez-Pinto H., Chatham J., Chacko V.P., Arnold C., Rashid A., Diehl A.M.: Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *JAMA* 1999; 282: 1659–1664.
25. El-Serag H., Mason A.C.: Rising incidence of hepatocellular cancer has increased in the United States. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 745–750.
26. Flegal K.M., Carroll M.D., Kuczmarski R.J., Johnson C.L.: Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960–1994. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998; 22: 39–47.
27. Walter R.M., Gold E.M., Michas C.A., Ensink J.W.: Portal and peripheral vein concentrations of insulin and glucagon after arginine infusion in morbidly obese subjects. *Metabolism* 1980; 29: 1037–1040.
28. Mason A.L., Lau J.Y.N., Hoang N., Qian K.P., Alexander G.J.M., XU L., Guo L., Jacob S., Regenstein F.G., Zimmerman R., Everhart J.E., Wasserfall C., Maclaren N.K., Perrillo R.P.: Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 328–333.