

CUKRZYCA TYPU 2 A NOWOTWORY

TYPE 2 DIABETES AND CANCER

Jarosław Matykiewicz^{1,2}, Stanisław Głuszek^{1,2}

¹ Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Chirurgicznego z Pracownią Badań Naukowych

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

² Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Endokrynologicznej

Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

Kierownik Oddziału: prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

STRESZCZENIE

W pracy opisano zależność pomiędzy występowaniem cukrzycy i nowotworów. Obie choroby zaliczamy do chorób cywilizacyjnych, ich częstość występowania systematycznie wzrasta. Od wielu lat podejmowane są próby wyjaśnienia wpływu cukrzycy na wzrost ryzyka rozwoju choroby nowotworowej. Być może odpowiedzialne są za to substancje, takie jak insulina i insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF), podkreśla się także wpływ hiperglikemii jako czynników biorących udział w promocji i progresji nowotworów. Chorzy na cukrzycę typu 2 mają większe prawdopodobieństwo zachorowania na raka wątroby, nerki, trzustki (mężczyźni) i raka żołądka i wątroby (kobiety). Chorzy z cukrzycą cechują się również większą śmiertelnością okołoperacyjną. Wyniki leczenia skojarzonego są gorsze dla tej grupy chorych.

Słowa kluczowe: cukrzyca, rak, choroby cywilizacyjne.

SUMMARY

The dependence between prevalence of diabetes and cancer is described. Both diseases are civilization diseases and frequency of their prevalence increases systematically. The attempt to explain the influence of diabetes on the increasing risk of the cancer development is undertaken. It is probable that substances such as insulin and insulin-like growth factor (IGF) are responsible for that. Hyperglycemia as a factor taking part in promotion and progression of tumors is considered to have an influence. Patients with type 2 diabetes have a greater likelihood of developing cancer of the liver, kidney, pancreas (men) and cancer of the stomach and liver (females). Patients with diabetes also have an increased perioperative mortality. Results of combined treatment are worse for this group of patients.

Key words: diabetes, cancer, civilization diseases.

Ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe wzrasta wraz z wiekiem [1]. Jest również oczywiste, że osoby w podeszłym wieku cierpią na choroby współistniejące, takie jak: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca, choroby zwyrodnieniowe układu kostno-stawowego. Te choroby mogą wpływać na ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe, możliwość ich wczesnego wykrywania i sposób leczenia. We współczesnym świecie cukrzyca i nowotwory należą do tzw. chorób cywilizacyjnych. W populacji ogólnej obserwuje się wzrost zachorowań na cukrzycę, a także na nowotwory złośliwe. Wśród osób starszych często obserwujemy współistnienie nowotworu złośliwego i cukrzycy. Według danych polskich w naszym kraju na cukrzycę choruje ok. 2 milionów osób, wskaźnik chorobowości z powodu cukrzycy wynosi 5–6%. Główną przyczyną

zgonów u chorych na cukrzycę są choroby serca i naczyń (60 % zgonów w tej populacji), częstość zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi nie jest znana. Także zależność pomiędzy zachorowaniem na cukrzycę a ryzykiem wystąpienia chorób nowotworowych nie jest dokładnie poznana. Wiedza na temat związku pomiędzy dwoma bardzo częstymi chorobami cywilizacyjnym nie jest powszechna. Badacze wysunęli kilka hipotez łączących występowanie obu chorób. Wysokie stężenie glukozy może pobudzać bezpośrednio wzrost guza nowotworowego, cukrzyca upośledza funkcję układu immunologicznego, koncentracja leków na osiągnięciu prawidłowego stężenia glukozy we krwi osłabia ich czujność onkologiczną w tej grupie chorych [2].

Wiek jest głównym pojedynczym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby nowotworowej. Ryzyko to

wynosi 1/10 000 dla człowieka dwudziestoletniego, 1/1000 dla pięćdziesięcioletniego i 1/100 dla osiemdziesięcioletniego. Częstość występowania innych chorób może wpływać na większą częstość mutacji, uszkodzenia mechanizmów naprawczych komórki i upośledzenie układu immunologicznego. Współwystępowanie chorób innych niż nowotworowe jest przyczyną przyjmowania licznych leków, które potencjalnie mogą sprzyjać kancerogenezie [3].

Dlatego jedną z badanych intensywnie zależności jest współwystępowanie cukrzycy i nowotworów złośliwych. Cukrzyca i hiperglikemia są związane z ryzykiem rozwoju raka trzustki, wątroby, jelita grubego i piersi [3, 4]. Chorzy na cukrzycę i nowotwór złośliwy mają gorsze szanse przeżycia w porównaniu do osób bez cukrzycy. Ocenia się, że chorujący na cukrzycę typu 2 mają o 13% większe ryzyko śmierci z powodu nowotworu złośliwego. Także chorzy poddani chemioterapii przeciwnowotworowej mają mniejsze szanse 5-letniego przeżycia i krótszy okres wolny od choroby [4].

Szkodliwy wpływ otyłości i insulinooporności na wzrost ryzyka rozwoju nowotworów jelita grubego jest w centrum uwagi badaczy. W ramach National Health Interview Survey (NHIS) w okresie od 1997 do 2003 roku zbadano ponad 220 tysięcy osób. Wśród chorych z cukrzycą rak jelita grubego występował u 1,39% w porównaniu z 0,47% chorych bez cukrzycy. Różnica była znamienna statystycznie ($p < 0,001$). W 2006 roku Reuters doniósł o stwierdzeniu wzrostu zachorowalności na raka jelita grubego wśród mężczyzn z cukrzycą. W populacji diabetyków stwierdzono też częstsze występowanie gruczolaków jelita grubego w porównaniu z grupą zdrowych osobników (37% vs 24%) oraz zaawansowanych gruczolaków (14% vs 6%). Badano również związek pomiędzy występowaniem gruczolaków i raków jelita grubego z cechami zespołu metabolicznego. Wykazano, że tylko występowanie cukrzycy miało wpływ na wzrost zachorowania na nowotwory jelita grubego. W dużej metaanalizie stwierdzono związek pomiędzy występowaniem cukrzycy a ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego. Ryzyko było większe, zarówno wśród mężczyzn, jak i w grupie kobiet, oraz dotyczyło raka zlokalizowanego w okrężnicy i odbytnicy [5].

Różne są także efekty leczenia uzupełniającego raka jelita grubego w grupach chorych z cukrzycą i bez. Pomimo takiego samego typu leczenia, stwierdzono 11% różnicę w przeżywalności 5-letniej na korzyść chorych bez cukrzycy. Chorzy z cukrzycą cechowali się również większą śmiertelnością okołoperacyjną po zabiegu resekcji przerzutów raka jelita grubego do wątroby [3].

Chorzy na cukrzycę typu 2 mają większe prawdopodobieństwo zachorowania na raka wątroby, nerki,

trzustki (mężczyźni) i raka żołądka i wątroby (kobiety). Istnieją liczne powiązania między cukrzycą a wymienionymi nowotworami, ale nie wyjaśniono dotychczas, czy cukrzyca wywołuje raka. W badaniach japońskich wykazano, że ryzyko rozwoju raka było o 27% większe u mężczyzn chorujących na cukrzycę niż u tych, którzy nie chorują. Otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy, ale także czynnikiem rozwoju nowotworów, np. raka jelita grubego, raka endometrium, raka piersi. Wydaje się, że hiperinsulinemia może powodować wzrost guzów trzustki i wątroby [6].

Badany jest związek pomiędzy cukrzycą a rakiem trzustki. W Chinach zachorowalność na ten nowotwór systematycznie rośnie. Wśród chorych z rakiem trzustki cukrzyca występowała u 22%, z czego u większości rozpoznawano ją w chwili rozpoznania nowotworu lub w okresie 2 lat wcześniej. Wszyscy chorzy mieli rozpoznaną cukrzycę insulinoniezależną [7]. Badania wskazują, że najsilniejsza zależność istnieje u ludzi starszych oraz we wczesnym okresie po rozpoznaniu cukrzycy. W badaniu ponad 2000 chorych na cukrzycę powyżej 50 r.ż. raka trzustki częściej rozpoznawano w ciągu pierwszych 3 lat po zdiagnozowaniu cukrzycy i w grupie chorych powyżej 70 lat [3].

W USA cukrzyca występuje u 8–18% chorych na raka, głównie w populacji po 65 r.ż. Wśród chorych z cukrzycą raka trzustki rozpoznawano 2,2 razy częściej w porównaniu z grupą bez cukrzycy, szczególnie w ciągu dwóch pierwszych lat po rozpoznaniu cukrzycy. Związek taki potwierdzają także metaanalizy [8, 9].

W badaniu epidemiologicznym Hisayama Study, przeprowadzonym w Japonii, stwierdzono silną korelację pomiędzy obecnością podwyższonego stężenia glukozy na czczo a ryzykiem zachorowania na raka żołądka u kobiet i mężczyzn. Ryzyko zachorowania było większe zarówno w grupie chorych z wysokim stężeniem glukozy na czczo ($>5,8$ mmol/l), jak i ze średnim stężeniem glukozy na czczo (5,3–5,8 mmol/l). Analiza statystyczna wykazała, że hiperglikemia jest niezależnym czynnikiem zachorowania na raka żołądka w grupie chorych, którzy przebyli zakażenie *Helicobacter pylori*. Autorzy związek ten tłumaczą wpływem hiperglikemii jako bezpośredniego czynnika kancerogenego. Hiperglikemia poprzez nasilenie wytwarzania reaktywnych związków tlenowych może powodować uszkodzenia DNA, prowadzące do powstania mutacji w onkogenach i genach supresorowych. Dodatkowo hiperglikemii często towarzyszy hiperinsulinemia, która może nasilać efekt działania czynników wzrostu (np. EGF – epidermal growth factor), prowadząc do wzmożonego podziału komórek [10].

Hiperinsulinemia wiąże się z wysokim stężeniem insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), który jest związany ze wzrostem częstości mutacji w komórkach raka żołądka. Badania potwierdziły związek diety bogatej w węglowodany, powodującej okresowe wzrosty stężenia insuliny w surowicy krwi, ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka żołądka [11].

Kolejnym nowotworem, którego częstsze występowanie wiąże się z cukrzycą typu 2, jest rak piersi [3, 12]. Badania Nurses' Health Study wykazały, że kobiety chorujące na cukrzycę charakteryzują się nieznacznie większym, ale statystycznie istotnym ryzykiem zachorowania na raka piersi. Dotyczy to przede wszystkim kobiet w okresie pomenopauzalnym. Otyłość była czynnikiem ryzyka również u kobiet po menopauzie. W tym okresie głównym miejscem produkcji estrogenów jest tkanka tłuszczowa. Dlatego należy też zwrócić uwagę, że wzrost ryzyka dotyczył głównie zachorowania na raka z obecnymi dodatnimi receptorami estrogenowymi [13].

Wyniki te potwierdza badanie Womans' Health Initiative Observational Study. Stwierdzono, że kobiety z wysokim stężeniem insuliny mają 1,5 razy większe ryzyko rozwoju raka piersi w porównaniu do zdrowych kobiet. Drugim ważnym czynnikiem zwiększającym to ryzyko był hyperestrogenizm występujący u kobiet w okresie pomenopauzalnym [14].

Coraz częściej leczeni są chorzy z nadwagą lub otyłością. Jak wiadomo, cechy te wiążą się również ze wzrostem ryzyka występowania cukrzycy. Badania populacyjne potwierdziły statystyczną zależność pomiędzy BMI>40 a ryzykiem śmierci z powodu nowotworu złośliwego dla prawie wszystkich lokalizacji nowotworowych. Jest to efektem indukcji i promocji rozwoju nowotworów hormonozależnych (rak piersi, rak prostaty) oraz wpływu cytokin pozapalnych (interleukiny 6 – IL6) i leptyny produkowanych przez tkankę tłuszczową, które mogą oddziaływać jak czynniki wzrostu na komórki raka [3].

Znaczenie insulinooporności z towarzyszącą hiperinsulinemią w rozwoju nowotworów podkreśla także Ciok [15]. Insulina jest czynnikiem mitogennym, pobudza wydzielania insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF). IGF jest ważnym regulatorem procesów proliferacji i apoptozy. Wysokie stężenie tego związku może wpływać na przyspieszenie procesu promocji, tj. przekształcenia pojedynczej zmutowanej komórki nowotworowej w dający objawy kliniczne guz nowotworowy [16]. Do stałego stanu hiperinsulinizmu doprowadza np. długotrwała dieta bogata w produkty o wysokim indeksie glikemicznym. Produkty o wysokim indeksie glikemicznym zwiększają także ryzyko mutacji genu K-ras, który jest związany z procesem kancerogenezy. Hiperinsulinemia i hiperglikemia promuje wzrost komórek nowotworowych

poprzez oddziaływanie na obecne na ich powierzchni receptory dla insuliny i IGF-1.

Badaniom poddano także zależność pomiędzy występowaniem cukrzycy a prognozowaniem u chorych na raka. Wielu autorów potwierdza taki wpływ na wyniki leczenia onkologicznego. W jednym z badań stwierdzono, że występowanie cukrzycy było związane z krótszym przeżyciem 5-letnim po chemioterapii uzupełniającej u chorych na raka jelita grubego, pomimo takiego samego typu leczenia u chorych z cukrzycą i bez cukrzycy. Podobna zależność występuje u chorych leczonych z powodu raka gruczołu krokowego oraz raka piersi [3]. Przyczyną może być częste występowanie u chorych z cukrzycą choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, neuropatii czy nefropatii, co zmusza do modyfikacji leczenia i np. zmniejszenia dawek chemioterapeutyków [4]. Nie należy także zapominać o większym ryzyku zakażeń związanych z hiperglikemią, które mogą stanowić potencjalne zagrożenie dla życia chorego. Dlatego współwystępowanie cukrzycy i nowotworu złośliwego u chorego nakłada konieczność szacunkowej oceny ryzyka leczenia onkologicznego w tej grupie chorych. Konieczna jest ocena sprawności układu sercowo-naczyniowego, wydalniczego i metabolicznego, aby bezpiecznie zastosować leczenie.

Badania nadal nie dają odpowiedzi na pytanie, czy cukrzyca wywołuje choroby nowotworowe i czy prawidłowe stężenie cukru w surowicy krwi chroni przed nimi. Wydaje się, że problem jest bardzo złożony i wpływ na ryzyko zachorowania ma wiele współdziałających ze sobą czynników genetycznych i środowiskowych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Europejski kodeks walki z chorobami nowotworowymi. Nowotwory 2006; 56: Supplement 5.
- [2] www.CNNHealth.com 16.12.2008.
- [3] Extermann M. Interaction between comorbidity and cancer. *Cancer Control* 2007; 14: 13–22.
- [4] Richardson LS, Pollack LA. Therapy insight: Influence of Type II Diabetes on the Development, Treatment and Outcomes of Cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 48–53.
- [5] Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1679–1687.
- [6] Inoue M, Iwasaki M, Otani T et al. Diabetes Mellitus and the Risk of Cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1871–1877.
- [7] Ji BT, Chow WH, Gridley G et al. Dietary Factors and the Risk of Pancreatic Cancer: a Case-Control

Study in Shanghai China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 885–893.

[8] Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D et al. New-onset Diabetes and Pancreatic Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1366–1372.

[9] Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A et al. Type II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076–2083.

[10] Yamagata H, Kiyohara Z, Nakamura Y et al. Impact on Fasting Plasma Glucose Levels on Gastric Cancer Incidence in General Japanese Population. *Diabetes Care* 2005; 28: 789–794.

[11] Augustin LSA, Gallus S, Negri E et al. Glycemic index, glycemic load and risk of gastric cancer. *Annals of Oncology* 2004; 15: 581–584.

[12] Stattin P, Bjor O, Ferrari P et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care* 2007; 30: 561–567.

[13] Michels KB, Solomon CG, Hu FB et al. Type 2 Diabetes and Subsequent Incidence of Breast Cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2003, 26: 1752–1758.

[14] Gunter MJ, Hoover DR, Yu H et al. Insulin, insulin-like growth factor and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101: 48–60.

[15] Ciok J, Dolna A. Indeks glikemiczny a choroby nowotworowe. *Współcz Onkol* 2005; 9: 183–188.

[16] Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-Like Growth Factor and Neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 505–518.

Adres do korespondencji

dr n. med. Jarosław Matykiewicz
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK w Kielcach
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: jaromaty@wp.pl
tel. 41 349 69 09