

CUKRZYCA TYPU 2 A CHOROBA NOWOTWOROWA

Opracowanie:

lek. med. Agata Janoska-Gawrońska

prof. dr hab. n. med. Michał Holecki

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Autoimmunologicznych i Metabolicznych,
Wydział Lekarski SUM w Katowicach

MERCK

DiabNewsletter

U chorych na cukrzycę typu 2 jak i chorych otyłych ryzyko zachorowania na nowotwór jest wyraźnie większe niż w populacji ogólnej. W przypadku nowotworów wątroby, trzustki i trzonu macicy ryzyko to jest średnio dwukrotnie większe, natomiast w przypadku nowotworów jelita grubego, sutka i pęcherza moczowego zwiększa się o około 20-50%. Bardziej precyzyjne dane szacują, że ryzyko zachorowania na nowotwór jest 1,8-3,5× większe w przypadku wątroby, 1,75-2,5× w przypadku endometrium, 1,6-1,9× w przypadku trzustki, 1,3-1,7× w przypadku nerki oraz średnio 1,2-1,4× w przypadku jelita grubego oraz sutka. Co więcej, chorzy na cukrzycę z chorobą nowotworową charakteryzują się większym o 10-25% ryzykiem zgonu w porównaniu z chorymi na nowotwór i niechorującymi na cukrzycę.

Zarówno cukrzyca jak i choroba nowotworowa posiadają wspólne czynniki ryzyka, takie jak zaawansowany wiek, otyłość, spożywanie określonych produktów, mała aktywność fizyczna, palenie tytoniu czy nadużywanie alkoholu. Chorzy na cukrzycę doświadczają z jednej strony hiperglikemii, która nasila stres oksydacyjny na poziomie komórkowym, co prowadzi do powstawania wolnych rodników, a te mogą inicjować mutagenezę. Z drugiej zaś, hiperinsulinemia (związana z insulinopornością) zwiększa wątrobową ekspresję insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) oraz jego biodostępność przez zmniejszenie stężenia białek wiążących IGF-1. Z kolei pobudzenie receptorów dla IGF-1, obecnych między innymi w komórkach sutka, serca, mózgu czy komórkach krwi, może doprowadzić do zahamowania apoptozy i promocji nowotworzenia. Dodatkowo efekty metaboliczne substancji wydzielanych przez tkankę tłuszczową, przewlekły stan zapalny jaki jej towarzyszy oraz współwystępowanie innych nieprawidłowości jakie obserwujemy u otyłych chorych na cukrzycę typu 2 (zwiększone stężenie hormonów płciowych, małe stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe, wydzielane przez adipocyty czynniki onkogenne, adipokiny i czynniki wzrostu naczyń) wydają się być idealnym podłożem dla nowotworzenia.

Istotny problem stanowi pytanie jak leczyć chorych na cukrzycę i współistniejącą chorobę nowotworową. W pierwszej kolejności należy stosować dietę z ograniczeniem zawartości węglowodanów o wysokim (>50) indeksie glikemicznym. Wynika to z obserwacji, że metabolizm komórek nowotworowych opiera się przede wszystkim o szlaki związane z cukrami prostymi. Zatem

ich ograniczenie w diecie ogranicza jednocześnie procesy metaboliczne w komórkach zmienionych przez nowotwór. W diecie należy również stosować wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Wybierając rodzaj farmakoterapii, należy pamiętać, że żaden ze stosowanych współcześnie leków przeciwcukrzycowych nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nowotworzenia (choć o takim ryzyku wspomniano w przypadku agonistów GLP-1 i raka rdzeniastego tarczycy). Nie mniej jednak należy zwrócić uwagę, że u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych metforminą ryzyko zachorowania na raka było mniejsze o 23% w porównaniu z chorymi stosującymi inne leki hipoglikemizujące. Powyższe obserwacje uruchomiły kaskadę badań retrospektywnych i prospektywnych badań klinicznych oceniających powyższą zależność. Wykazano między innymi, że u chorych na cukrzycę leczonych metforminą ryzyka rozwoju raka trzustki, HCC oraz sutka było mniejsze o odpowiednio 62%, 80% i 56%. Taki wpływ związany jest najpewniej ze zwiększeniem insulinowrażliwości (a tym samym mniejszego stężenia insuliny), hamowaniem proliferacji komórkowej (via białkowa kinaza zależna od monofosforanu adenozy (AMPK), jak również poprzez wpływ antyhiperglikemiczny (hiperglikemia, jako źródło energii dla gwałtownie dzielących się komórek, jest potencjalnym czynnikiem zarówno wzrostu nowotworów jak również ich oporności na chemioterapię).

Jeżeli chory wymaga intensywnej insulinoterapii należy wykorzystywać raczej insuliny analogowe krótkodziałające. Wynika to ze współistnienia często z chemioterapią nudności, wymiotów i braku łaknienia (co ogranicza podaż pokarmów). Nowoczesne insuliny analogowe mogą być podawane nawet po posiłku (co do którego istnieje pewność, że został spożyty). W trakcie chemioterapii nasilają się procesy kataboliczne, łatwiej dochodzi do kwasicy ketonowej, zespołu hiperglikemiczno-hipermolarnego czy hipoglikemii – zatem insuliny o nieco lepszym profilu działania i mniejszym ryzyku hipoglikemii (przede wszystkim w przypadku długodziałających insulin analogowych) wydają się być lepszym wyborem. Należy przy tym pamiętać, że w tej grupie chorych dobową dawkę insuliny jest z reguły większa (0,3 j/kg m.c./d) z czego 40-50% to baza, a wstrzyknięcia okołoposiłkowe 50-60%; oraz że intensywność leczenia hipoglikemizującego powinna ściśle zależeć od rokowania chorego (im gorsze rokowanie tym mniejsza intensywność) – docelowe wartości glikemii powinny oscylować w granicach 180-200 mg/dl.

Reasumując, należy pamiętać, że:

- U chorych na cukrzycę ryzyko zachorowania na choroby nowotworowe jest o 20-30% większe
- Lekarzy musi obowiązywać większa czujność onkologiczna (przewód pokarmowy, sutek, narządy rodne) u chorych na cukrzycę
- Nie wykazano, by współczesne leki przeciwcukrzycowe zwiększały ryzyko zachorowania na raka
- U chorych na cukrzycę typu 2 i współistniejącą chorobę nowotworową stosowanie metforminy jest korzystne
- Analogi insuliny wykazują większy profil bezpieczeństwa i efektywności u chorych na nowotwory

Bibliografia:

1. Gallagher EJ, Leroith D. Minireview: IGF, insulin, and cancer. *Endocrinology* 2011; 152:2546-2551
2. Landman G.W., Kleefstra N., van Hateren K.J., et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care*, 2010; 33:322-326
3. Han G, Gong H, Wang Y et al.: AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell. *Cancer Biol Ther* 2015; 16:77-87
4. Eikawa S, Nishida M, Mizukami S, et al. Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112:1809-1814
5. Duan W, Shen X, Lei J, et al. Hyperglycemia, a Neglected Factor during Cancer Progression *BioMed Res Int* 2014;2014:461917 doi: 10.1155/2014/461917
6. Dąbrowski M. Diabetes and cancer. *Diabetologia Praktyczna* 2010; 11(2):54-63
7. Zi F, Zi H, Li Y et al. Metformin and cancer. An existing drug for cancer prevention and therapy. *Oncol Lett*. 2018; 15:683-690
8. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330:1304-1305
9. Bodmer M, Meier Ch, Krähenbühl S, et al. Long-Term Metformin Use Is Associated With Decreased Risk of Breast Cancer *Diabetes Care* 2010; 33:1304-1308
10. Li D, Yeung S, Hassan M, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 137:482-488
11. Donadon V, Balbi M, Mas M, et al. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2010; 30:750-758
12. Libby G, Donnelly L, Donnan P, et al. 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