

İki Eski Dost: Diyabet ve Kanser

Sadi Kerem Okutur

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

ÖZ

Diabetes mellitus (DM) ve kanser tüm dünyada önemli morbidite ve mortaliteden sorumlu en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Mevcut veriler DM ile kanserin ortak patogenetik mekanizmaları kullandığını ve DM'li bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla bazı kanser tiplerinin daha sık görüldüğünü desteklemektedir. Bunun yanında DM tedavisinde kullanılan bazı ajanların da kanser riskini arttırdığına dair bulgular mevcuttur. Bu makalede DM ile kanser arasındaki ilişkinin moleküler ve klinik temelleri literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: diabetes mellitus, insülin direnci, kanser

ABSTRACT

Two Old Friends: Diabetes and Cancer

Diabetes mellitus (DM) and cancer are among the most important health problems that cause significant mortality and morbidity in the world. Current data indicated that DM and cancer share same pathogenetic mechanisms and some cancers are more common in diabetic patients. Moreover, there is an evidence that some anti-diabetic agents increase risk of cancer. In this review molecular and clinical features of the relationship between DM and cancer were discussed in the light of literature.

Keywords: cancer, diabetes mellitus, insulin resistance

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), prevalansı giderek artan ve insan sağlığını ciddi şekilde tehdit eden en önemli kronik hastalıklardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün istatistiklerine göre 2000 yılında tüm dünyada 171 milyon olarak bildirilen DM'li hasta sayısı günümüzde 400 milyona ulaşmıştır ve 2030'da bu rakamın 552 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Komplikasyonları ile önemli morbiditeye neden olmasının yanı sıra tüm mortalite nedenleri arasında 7. sıradadır ve görülme sıklığındaki artışın mortalite ve morbidite oranlarını önemli ölçüde etkileyeceği düşünülmektedir⁽¹⁻³⁾.

DM'a benzer şekilde kanser prevalansı da gün geçtikçe artmaktadır ve mortalite sıralamasında 2. basamakta yer almaktadır⁽⁴⁾. Her iki hastalık arasındaki ilişkiye dair ilk bulgu 1934'te DM'li hastalarda pankreas kanseri sıklığının DM'u olmayan bireylere kıyasla daha yüksek olduğunun fark edilmesi ile elde edilmiştir⁽⁵⁾. Sonrasında çeşitli klinik ve epidemiyolojik araştırmalarda DM'li bireylerde çeşitli solid ve hematolojik malinitelerin riskinde

artış tespit edilmiştir. Risk artışı pankreas, karaciğer ve endometrium kanserinde en yüksek olmakla birlikte, kolorektal kanser, meme kanseri, jinekolojik kanserler, böbrek ve mesane tümörleri sıklığı da DM'li bireylerde daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın prostat kanseri riski DM'li hastalarda daha düşüktür⁽⁶⁾. Çok sayıda epidemiyolojik veri bulunmasına karşın DM ve kanser riski ilişkisinin temel nedenleri konusunda soru işaretleri bulunmaktadır. DM'li hastalarda artmış kanser sıklığı her iki hastalığın benzer patogenetik özellikleri paylaşmasından mı kaynaklanmaktadır, yoksa DM'la birlikte bulunan obezite, hiperlipidemi, insülin direnci gibi metabolik bozukluklar kanser gelişme riskinden asıl sorumlu olan faktörler midir? DM tedavisinde kullanılan bazı ajanların kanser gelişme riski üzerindeki etkileri ve bunun tersi şekilde bazı antitümöral ajanların diyabetojenik etkileri mevcut ilişkinin yorumunu ve etyopatogenezini daha karmaşık hâle getirmektedir. Birçok çalışma ve meta-analiz tip 1 DM'un çeşitli kanserler için risk faktörü olmadığını desteklediğinden bu makalede yalnızca tip 2 DM'dan söz edilecektir.

Alındığı Tarih: 05.05.2015

Kabul Tarihi: 15.07.2015

Yazışma adresi: Dr. Sadi Kerem Okutur, Büyükdere Cad. No:40, Acıbadem Maslak Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Polikliniği, 34457, Maslak-İstanbul
e-posta: keremokutur@gmail.com

DM ve KANSER BENZER BİYOLOJİK MEKANİZMALARI KULLANIR

a) İnsülin direnci ve hiperinsülinemi

İnsülin direnci tip 2 DM’lu hastalarda siktir ve hiperinsülinemi bunun bir sonucudur. İnsülinin, sinyal iletimini sağlayan 2 tip reseptörü mevcuttur: İnsülin reseptörü (IR)-A ve IR-B. IR-A’nın IGF-1 ve IGF-2’ye affinitesi daha yüksektir; IR-B ise başlıca glukoz homeostazının sağlanmasında rol oynamaktadır. İnsülin hücre büyümesi ve proliferasyonu üzerindeki etkilerini IR-B’ye bağlanarak gerçekleştirmektedir. Ayrıca insülin insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörünün (IGF-1R) hepatik ekspresyonunu ve IGF-bağlayıcı proteinin hepatik klirensini artırarak kandaki serbest ve dolayısıyla aktif IGF-1 düzeyini artırır. IGF-1’in IGF-1R’ne bağlanması sonucu hücre büyümesi stimüle olur. Aslında insülin IGF-1 reseptörüne bağlanarak da etki göstermektedir ama IR-A’ya affinitesi, IGF-1 reseptöründen 1000 kat daha fazladır. IR-A ve IGF-1 tümör hücrelerinde sık eksprese edilmektedir⁽⁷⁾. Deneysel modellerde her iki reseptörün down-regülasyonunun tümöral büyümeyi inhibe ettiği gösterilmiştir^(8,9). İnsülin/IGF aksının aktivasyonu sonrası 2 önemli sinyal yolağı uyarılır. Bunlardan ilki karsinogenezde, tümöral hücre büyümesinde ve proliferasyonunda rol alan temel sinyal yolağı olan fosfoinozitol 2 kinaz (PI3K)/protein kinaz B (Akt)/Mammalian target of rapamycin (mTOR), fokhead box O ve Ras/MAPK yolağıdır. Diğer ise özellikle kemoterapötiklere dirençten sorumlu olan β -catenin sinyal yolağı aktivasyonudur⁽¹⁰⁾. İnsülin direnci ile karakterize tüm durumlarda (tip 2 DM, obezite, metabolik sendrom gibi) ortaya çıkan hiperinsülineminin tüm bu mekanizmalar sonucu kanser gelişimi ve progresyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. İnsülinin direkt etkileri dışında obez ve tip 2 DM’lu bireylerde karsinogeneze katkısı olduğu düşünülen diğer faktörler arasında yağ dokusu kökeni sitokinler [rezistin, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6)], serbest yağ asitleri ve bazı vasküler faktörler bulunur⁽¹¹⁾.

b) Hiperglisemi

Hiperglisemi dolaşımda normalin üstünde glukoz konsantrasyonu olarak tanımlanır ve DM’in karakteristik bulgusudur. Tip 2 DM’da hipergliseminin temel

nedeni pankreatik β hücrelerinde yetersiz insülin yapımı iken, tip 2 DM’de asıl neden insülin direncidir. Artmış glukoz kullanımı malign hücrelerin iyi bilinen bir özelliğidir. Kanser hücrelerinde artmış glukoz metabolizması “Warburg etkisi” olarak bilinir ve 1956’da Warburg tarafından tümöral hücrelerde anaerobik glikolizin ileri düzeyde arttığı gösterilmesi ile tanımlanmıştır⁽¹²⁾. Bu açıdan bakıldığında hiperglisemi tümöral hücreler için âdeta bir “yakıt pompası” görevi yaparak daha hızlı proliferasyonu uyarmaktadır. Bazı deneysel çalışmalarda da hipergliseminin tümöral büyümeyi ve proliferasyonu arttırdığı ve insülin tedavisinin bu durumu tersine çevirdiği görülmüştür⁽¹³⁾. Buna karşın pankreatik β hücre harabiyeti ile tip 1 DM ve buna bağlı hiperglisemi oluşturulmuş deneysel çalışmalarda tümöral büyümenin tersine azaldığı saptanmıştır⁽¹⁴⁾. Bu durum hipergliseminin tek başına değil, ancak ortamda bulunan insülin varlığında karsinogeneze katkıda bulunduğunu düşündürmektedir, ancak bu hipotez henüz doğrulanmamıştır. Aşırı miktarda şeker alımının hücre proliferasyonunu arttırdığı ve dolaşımdaki yüksek glukoz düzeylerinin kanserli hastalarda kötü prognostik faktör olduğuna dair veriler mevcuttur⁽¹⁵⁾. Buna karşın son yapılan bir metaanaliz, tümör hücrelerinin kandaki glukoz düzeyinden bağımsız olarak yüksek oranda glukoz kullanımına devam ettiklerini ve diyabetik hastalarda daha iyi glisemik kontrolün kanser riskini azaltmadığını ortaya koymuştur⁽¹⁶⁾. Hipergliseminin karsinogenezde rol oynayan anahtar yollardaki moleküller (epidermal büyüme faktörü, protein kinaz C, peroksizom proliferatör-aktif reseptörler, siklin-bağımlı kinaz 2, siklin A ve E, RET geni), antiapoptotik mekanizmalar (hipoksiyle-uyarılan faktör-1 α , sitokrom-c), hücrel migrasyon ve invazivlik (epitelyal-meenkimal transizyon, E-cadherin, reaktif oksijen radikalleri, çinko) ve epigenetik değişiklikler[fruktoz-1.6 bifosfataz enziminin epigenetik sessizleşmesi, nuklear faktör- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) ve “hiperglisemik bellek”] üzerinden kanser biyolojisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir⁽¹⁵⁾.

c) Kronik inflamasyon

İnflamasyonun kanser gelişimini ve progresyonunu tetiklediğine dair bilgiler tutarlıdır. Kronik inflamasyon genetik instabiliteye yol açarak malign transformasyona eğilimi ve kanser gelişim riskini arttırmaktadır^(17,18). Non-steroid anti-inflamatuarların (NSAİ) bazı kanserlerin gelişim riskini azalttığı

gösterilmesi bu bulguyu desteklemektedir (19-21). İnflamatuar yolakların elemanları olan IL-6, TNF- α , siklooksijenaz-2, C-reaktif protein ve NF- κ B tümör baskılayıcı fonksiyonları azaltmakta ve onkogen ekspresyonunu arttırmaktadır (22). DM kronik inflamasyonla seyreden hastalıkların bir “prototip”idir ve diyabete bağlı komplikasyonların tümünde inflamasyonun rol oynadığı bilinmektedir. DM’da inflamasyonla yan yana giden bir diğer kronik faktör ise oksidatif strestir ve inflamatuvar sürecin tüm evrelerine eşlik etmektedir. Reaktif oksijen radikalleri protein ve lipid yapılarına ve DNA’ya zarar vererek karsinogenezi başlatmaktadır. Tip 2 DM’daki insülin direnci ve hiperinsülinemi subklinik pro-inflamatuar bir kaskadı başlatarak uzun vadede kanser gelişimine eğilimi artırabilir (23).

d) Diğer faktörler

Hiperinsülinemi seks hormon-bağlayıcı proteinin hepatik yapımını azaltarak dolaşımdaki biyoaktif östrojen düzeyini arttırabilir (24). Postmenopozal kadınlarda östrojenin temel yapım yeri yağ dokusudur. Obezite ile birlikte vücut yağ kitlesinin artışı ve gelişen hiperinsülinemi östrojen düzeyini arttırarak kanser gelişimine eğilimi arttırabilir. Ayrıca obezitede artmış adipositlerden açığa çıkan TNF- α ve IL-6 inflamatuvar sürece katkıda bulunur (25). Obezitede artmış leptin düzeyi hem hiperinsülinemiye yol açarak hem de direkt olarak proliferatif, antiapoptotik ve angiogenik etki göstermektedir (26). Bir antiinflamatuvar molekül olan adiponektin de obez bireylerde sıklıkla düşüktür ve kanser gelişimi ilişkilidir (27).

DM’LU HASTALARDA ÇEŞİTLİ KANSERLERİN GÖRÜLME RİSKİ ARTMIŞTIR

1. Pankreas kanseri: Yalnızca prospektif çalışmaları içeren bir meta-analizde dolaşımdaki glukoz düzeyindeki her 0.56 mmol/L artışın pankreas kanseri sıklığını %14 arttırdığı bildirilmiştir (28). DM’un pankreas kanser için bağımsız bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir, ancak bu çalışmaların hepsi retrospektiftir. Yakın zamandaki bir meta-analizde DM, pankreas kanseri riskinde artışla ilişkili bulunmuştur [rölatif risk (RR) 1.97] (29). Erken DM’da (tanı sonrası ilk 1 yıl) risk en yüksek iken (RR 6.69) iken, uzun vadede (DM tanısından sonraki 10. yılda) risk azalmaktadır (RR 1.36). Meta-analizlerdeki temel

sorun mevcut çalışmalar arasında ileri derecede heterojenite olmasıdır. Bir diğer önemli sorun ise DM’un pankreas kanserinin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunun netleştirilememesidir (“ters nedensellik”). Pankreas kanserinde gelişen DM, pankreatik β hücre yetersizliğine ve en önemlisi de periferik insülin direncine bağlıdır. Buna karşın tip 2 DM’deki hiperinsülinemi sonucu pankreatik duktal hücreler, adacık hücrelerine yakınlıklarından dolayı yüksek derecede insüline, dolayısıyla da insülinin mitojenik etkisine maruz kalmaktadır. Meta-analizlerin altgrup analizlerinde DM ile pankreatik kanser arasındaki ilişkinin vücut kitle indeksi (BMI) ve insülin direncinden (ve dolayısıyla da metabolik sendromdan) bağımsız olduğu belirtilmiştir (30,31). Ancak son bir meta-analizde BMI ile pankreatik kanser riski arasında ilişki saptanmıştır (32). Öte yandan çalışmalarda daha önceden mevcut olan ve yeni tespit edilen DM’un birbirinden kesin sınırlarla ayırt edilememesi diğer bir karıştırıcı faktördür. Birçok çalışmadaki hasta gruplarında tip 1 DM ve tip 2 DM ayırımı yapılmamıştır. Tüm bu nedenler nedensellik konusunda kesin yorumda bulunmayı güçleştirmektedir.

2. Karaciğer kanseri: DM ile kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda en yüksek risk hepatosellüler karsinoma (HCC) aittir. Birçok epidemiyolojik çalışmada, tip 2 DM’un HCC gelişme riskini 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir (33-35). Risk non-alkolik steatohepatit, hepatit C ve hepatit B’li olgularda en yüksektir (36,37). Karaciğer portal ven yoluyla endojen insüline en fazla maruz kalan organlardan biridir ve hiperinsülinemi durumunda uyarılan IGF-1’in karaciğerde hücre proliferasyonu arttırarak apoptozu inhibe ettiği ve karsinogenezi tetiklediği in vitro, in vivo ve epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (38-40). Bunun yanında insülin direnci sonucu ortaya çıkan inflamatuvar sitokinler hepatosteatoza yol açarak HCC’ye zemin hazırlamaktadır (41).

3. Kolorektal kanser: Kohort çalışmaları içeren birçok meta-analizde tip 2 DM’lu hastalarda kolorektal kanser riskinin arttığı gösterilmiştir (RR 1.2-1.3 arasıdır) (42-45). İki meta-analizde ise DM’lu hastalarda kolorektal kansere bağlı mortalitenin daha yüksek ve hastaliksız-sağkalımın daha kısa olduğu bildirilmiştir (46,47). DM’e bağlı risk artışı cinsiyet, coğrafi farklılıklar, BMI, fiziksel aktivite, sigara öyküsü, tümör lokalizasyonu ve diyabetin süresinden bağımsız

görünmektedir. Buna karşın çalışmaların tümünde ailede kolorektal kanser öyküsü, multivitamin ve NSAİ kullanımı, diyet özellikleri gibi confounding faktörlerin tümüyle dışlanmadığı unutulmamalıdır. Diyabetik hastalarda kolorektal kanser riskinin artışı açıklayan olası nedenler hiperinsülinemi ve IGF-1'in mitojenik etkisi, diyabetik hastalarda sık gözlenen yavaşlamış bağırsak peristaltizmi ve konstipasyona sekonder uzamış bağırsak transit zamanına bağlı olarak bağırsak mukozasına daha fazla karsinojen ve toksin maruziyetidir (48,49). Ayrıca çok sayıda gözlemsel çalışma ve meta-analiz DM'lu hastalarda insülin tedavisinin kolorektal kanser riskini arttırdığını bildirmiştir (50-52).

4. Meme kanseri: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kanser ölümlerinin ikinci en sık nedenidir. DM ve meme kanserinin her ikisi de yaş ve obezite gibi risk faktörlerini paylaşmaktadır (53). Birçok metaanalizde tip 2 DM'un meme kanseri riskini ve kanser-spesifik mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (54-56). Bunlar içerisinde son yayımlanan ve 40 çalışmayı içeren meta-analizde DM'un meme kanseri riskini %20 arttırdığı belirtilmiştir (56). Çalışmaların çoğunda DM'un tipinin belirtilmemiş olması, antitiglisemik tedavilerin (en önemlisi insülin ve metformin) ve BMI' inkarıştırıcı (confounding) etkisinin dışlanamaması kesin ilişkiyi yorumlamayı sınırlandıran faktörlerdir. Meme kanseri dokusunda insülin ve IGF ile uyarılan yüksek oranda IR-A eksprese edilmektedir (57). Gerek in vitro, gerekse in vivo çalışmalarda insülinin normal meme dokusu hücrelerinde ve meme kanseri hücrelerinde proliferasyonu uyardığı gösterilmiştir (58). Hiperinsülinemi seks hormon bağlayıcı protein düzeyini düşürerek serbest, biyoaktif östrojen düzeyini ve bunun yanında östrojen reseptörü ekspresyonunu arttırmaktadır (24). İnsülin direnciyle ilişkili medyatorlar olan TNF α ve IL-6 da normal ve meme kanseri hücrelerinde proliferasyona yol açmaktadır (59). Tip 2 DM'lu hastalarda sık görülen bir özellik olan obezite, özellikle postmenopozal kadınlarda yağ dokusu kaynaklı östrojen üretimi yoluyla meme kanseri riskini arttırmaktadır (60).

5. Prostat kanseri: DM ile prostat kanseri riski arasında ters orantılı bir ilişki mevcuttur. Son yayımlanan bir metaanalizde 24 olgu-kontrol ve 32 kohort çalışmayı içeren 140.000 prostat kanserli hasta ve 8000000 olgu incelenmiş, DM'lu hastalarda prostat

kanseri riski için RR 0.88 bulunmuştur (61). İlginç olarak risk coğrafi açıdan farklılıklar göstermektedir (Asyalılarda risk yüksek bulunmuş [RR 1.72], buna karşın Amerika ve Avrupalılarda düşük risk [RR sırasıyla 0.82 ve 0.86] saptanmıştır). Bir diğer meta-analizde ise DM'un prostat kanseri için koruyucu etkisinin hastalığın farklı evreleri ve gradları için de geçerli olduğu bildirilmiştir (düşük-gradlı ve lokalize hastalığı olanlarda DM'un koruyucu etkisi biraz daha yüksektir) (62). DM'lu hastalarda prostat kanseri riski daha düşük gibi görünmesine karşın, prognoz açısından aynı şeyi söylemek olası değildir. DM'li prostat kanserli hastalarda DM'u olmayan hastalara kıyasla rekürrens, tedavi başarısızlığı, hastalığa-spesifik mortalite ve tüm nedenlere bağlı-mortalite daha yüksek bulunmuştur (63). DM'un prostat kanserinden koruyuculuğunu açıklayan olası mekanizmalar (1) DM'lılarda prostat kanseri için bir büyüme faktörü olan testosteron düzeyinin daha düşük olması, (2) diyabetin prostat taraması ve dolayısıyla prostat boyutu ve PSA üzerindeki etkileri, (3) antidiyabetik ajanların (metformin) koruyucu etkisi ve (4) diyabete bağlı vasküler hasarın prostatta kanser gelişimi üzerindeki koruyucu etkisidir (64).

6. Böbrek ve mesane kanseri: DM ile böbrek kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaları içeren iki meta-analizin sonuçları, DM'un böbrek kanseri riskini arttırdığını göstermiştir. Bunlardan ilkinde, DM'lu hastalarda böbrek kanseri riski DM'u olmayanlara göre %40 daha yüksek bulunmuştur (65). Risk azaltımı cinsiyet, BMI, sigara ve alkol kullanımından bağımsızdır (risk azaltımı kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir). Diğer meta-analizde de benzer şekilde DM'lılarda risk %42 daha yüksektir (66). Pozitif risk renal hücreli karsinoma spesifik değildir ve tüm böbrek kanserleri için geçerlidir. Bununla birlikte, mortalitede artış saptanmamıştır. Diğer birçok meta-analizde olduğu gibi burada da DM'lu hastalar arasında tip ayırımı yapılmamış olması, çalışmaların tümünün gözlemsel oluşu ve genellikle renal hücreli karsinoma odaklanması (seçim biası) nedenselliğin yorumunu güçleştirmektedir. DM ile böbrek kanseri riskindeki artışın olasılıkla hiperinsülinemi ve IGF-1'in mitojenik etkisi, DM'da sık görülen hipertansiyon ve diyabetik nefropati/renal yetersizliğe bağlı olarak artan karsinojen ve reaktif oksijen radikallerinin böbrek üzerindeki karsinojenik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (67,68). Yirmi yedi kohort

ve 9 olgu-kontrol çalışmasını içeren bir meta-analizde DM'lu bireylerde mesane kanseri riski %35 daha yüksek bulunmuştur. Pozitif ilişki yalnızca erkeklerde mevcuttur (RR 1.38) ⁽⁶⁹⁾. Buna karşın, bir diğer meta-analizde risk yalnızca kadınlarda yüksektir (RR 1.23) ⁽⁷⁰⁾. Hiperinsülinemi ve diyabetik hastalarda sık görülen üriner infeksiyonlar mesane kanseri riskinin artışından sorumlu tutulan mekanizmalardır ^(70,71).

7. Diğer kanserler: On yedi prospektif ve 12 retrospektif çalışmayı içeren bir meta-analizde DM, endometrial kanser için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (RR 1.89) ⁽⁷²⁾. Bir diğer meta-analizde de benzer sonuç bildirilmiştir, buna karşın her iki meta-analizde de DM'un mortalite üzerindeki etkisi tartışmalıdır ⁽⁷³⁾. DM'un endometrial kanser riskini artırıcı etkisinde meme kanserine benzer mekanizmalar geçerli görünmektedir. Over kanseri riski üzerindeki etkisi ise daha düşüktür (RR 1.17) ⁽⁷⁴⁾. DM'un mide kanseri riski üzerindeki etkisine dair çeşitli meta-analizlerde RR 1.14 ile 1.60 arasında değişmektedir ⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾. Risk kadınlarda ve doğu Asyalılarda daha belirgindir. Mide kanseri özellikle diyetel faktörler, obezite ve en önemlisi helicobakter pilori ile yakın ilişkilidir. DM'lularda H. pilori infeksiyonu sağlıklı bireylere göre daha sık görülmektedir ve diyabetiklerde artmış reaktif oksijen radikalleri H. pilorinin yol açtığı DNA hasarını ve epitelyal hücre proliferasyonunu arttırmaktadır ⁽⁷⁸⁾. Akciğer kanseri açısından değerlendirildiğinde ise son yayınlanan bir meta-analiz DM'un akciğer kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir (RR 1.11), ancak risk artışı yalnızca kadınlarda mevcuttur ⁽⁷⁹⁾. İlginç olarak kadınlarda aynı miktarda sigara içen erkeklere göre risk daha yüksektir, bu da hormonal farklılıkların akciğer kanseri riski üzerindeki etkilerini akla getirmektedir. DM'lu hastalarda hematolojik malinite riski de artmıştır. Meta-analiz sonuçları non-hodgkin lenfoma (özellikle periferik T-hücreli lenfoma), miyelom ve lösemi riskinin riskinin arttığını bildirmektedir ⁽⁸⁰⁾.

ANTİDİYABETİK AJANLARIN KANSER RİSKİ ÜZERİNDE ETKİSİ OLABİLİR Mİ?

Sıkı glisemik kontrol DM'lu hastalarda temel tedavi hedeflerinden biridir ve diyabetik komplikasyonların sıklığını ve mortalite/morbiditeyi azalttığı bilinmektedir. Zaman içinde çok sayıda ve farklı etki meka-

nizmalarına sahip antidiyabetik ajanlar geliştirilmiştir ve günümüzde her hastada bireyselleştirilmiş tedavi prensipleri çerçevesinde farklı tedaviler kullanılmaktadır. Bu nedenlerden dolayı antidiyabetik tedavilerin kanser riski üzerindeki etkisini belirlemek ve epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarını yorumlamak güçtür.

Sülfonilüreler: Sülfonilüreler pankreatik beta hücrelerini uyararak endojen insülin salınımını arttırlar ve kan şekerini düşürürler. Daha önce söz edildiği gibi hiperinsülineminin kanser gelişimi açısından risk faktörü olduğu düşünülürse sülfonilürelerin bu riski arttıracığı varsayılabilir. Gerçekten de birçok çalışmada sülfonilürelerin çeşitli kanserlere ait riski arttırdığı bildirilmiştir ^(81,82). Yakın zamanda yayınlanan ve sülfonilürelerin kullanıldığı 18 çalışmayı içeren bir meta-analizde sülfonilüre kullanımının kanser riskini arttırdığı belirtilmiştir (RR 1.55) ⁽⁸²⁾. Ancak, tüm sülfonilürelerin kanser riskini artırıp arttırmadığı konusu belirsizdir. Bir çalışmada, gliklazid ve glibenklamidin, aksine, riski azalttığı, glipizidin ise etkisi olmadığı bildirilirken ⁽⁸³⁾, bir diğer çalışmada gliklazidin antineoplastik etkisi olduğu ve tümör gelişimini engellediği belirtilmiştir ⁽⁸⁴⁾. Sülfonilürelerin risk yanında kansere bağlı mortaliteyi de arttırdığını ileri süren çalışmalar mevcuttur ^(85,86).

Metformin: Bir biguanid olan metforminin kanser riskini azalttığını ve antitümöral etkileri olduğunu gösteren çok sayıda güçlü kanıt mevcuttur. Bir antidiyabetik ajan olarak insülin duyarlılığını artırarak insülin direncini azaltması ve dolaşımdaki insülin/IGF-1 seviyelerini düşürmesi yanında, in vitro çalışmalarda karsinogenezde rol oynayan yollarda yer alan Akt, mTOR, siklin-D1, p53 ve protein kinaz B gibi önemli hedefler üzerindeki etkileriyle bir antineoplastik ajan gibi davrandığı, reaktif oksijen radikallerini azaltarak bir antioksidan olarak görev yaptığı ve kanser hücrelerinin metastaz yapabilme özelliğini kendilerine kazandıran epitelyal-mezenkimal transizyonu önlediği gösterilmiştir ^(7,11,87,88). Bununla birlikte, çalışmaların bazılarında metforminin insülin-duyarlılaştırıcı ajanlar dışındaki diğer antidiyabetiklere kıyasla kanser riskini azalttığı bildirilirken, bazı çalışmalarda da etkisi olmadığı belirtilmiştir ^(81,89-91). Risk azaltımı özellikle meme, karaciğer, akciğer ve kolorektal kanserde daha belirgin görünmektedir. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde metforminin kanser riskini

%31, kansere bağlı mortaliteyi %34 oranında azalttığı bildirilmiştir⁽⁹²⁾. Sonuç olarak, mevcut veriler ışığında metforminin kanser riskini azalttığını, en azından riski arttırmadığını söylemek yanlış olmayacaktır.

İnsülin: Endojen hiperinsülineminin karsinogenezdeki rolüne yönelik tutarlı hipotezlere rağmen, diyabetiklerde eksojen insülin kullanımının kanser riski üzerindeki etkisi tartışmalıdır. 2009'da yayınlanan bir retrospektif çalışmada, insülin glarjin'in kanser riskini %9 arttırdığını ve doz arttıkça riskinde arttığını bildirmişlerdir⁽⁹³⁾. Ancak bu çalışma kısa izlem süresi ve metodolojisi nedeniyle eleştirilmiş ve takibindeki çalışmalarda glarjin'le artmış risk gösterilememiştir⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾. Son yapılan bir retrospektif çalışmada, glarjin ve diğer insülin analoglarıyla standart insan insüliniyle karşılaştırıldığından kanser riski daha düşük bulunmuştur, yalnızca glargin insülin kullanan hastalarda meme kanseri riskinde artış görülmüştür⁽⁹⁷⁾. Bunu yanında yoğun anti-gliseremik tedavinin etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda da yüksek doz insülin kullanımının kanser insidensini arttırmadığı görülmüştür⁽⁹⁸⁾. Sonuç olarak, bazı in vitro çalışmalarda uzun-etkili analog insülinlerin kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve büyümesini arttırdığında dair bulgular olsa da⁽⁹⁹⁾, bu bulguları destekleyen sağlam klinik ve epidemiyolojik veriler mevcut değildir ve şu an için analog insülinlerin rekombinant insan insülinine kıyasla kanser riskini arttırdığına dair kanıt bulunmamaktadır.

Diğer ajanlar: Nukleusta yer alan peroksizom proliferatör-aktivatör gamma reseptörlerine bağlanarak gen transkripsiyonunu düzenleyen ve bu yolla metformin gibi insülin duyarlılığını artırarak insülin direncini ve endojen insülin düzeylerini azaltan tiazolidinlerle kanser riskinde artış saptanmamıştır; yalnızca pioglitazon ile mesane kanser riskinde kullanılan kümülatif doza ve kullanım süresine bağlı artış belirlenmiştir (2 yıldan uzun süre kullanımda RR 1.40 ve 28.000 mg'dan fazla kullanımda RR 1.46)⁽¹⁰⁰⁾. Bunun dışında, diğer tiazolidinlerle (özellikle rosiglitazonla) kanser riskinde artış saptanmadığı gibi, meme ve akciğer kanseri riskinde azalma görülmüştür^(101,102). Sülfonilüreler gibi endojen insülin salınımını uyaran bir grup insülin salgılatıcı ajan olan meglitinidlerle ilgili veriler sınırlıdır, ancak risk sülfonilürelere kıyasla daha küçük görünmektedir⁽¹⁰³⁾. Alfa glukozidaz inhibitörleriyle (akarboz ve miglitol) ilgili veriler yetersiz

olmasına karşın, kanser riskini arttırdığına dair herhangi bir bulgu yoktur^(104,105). Bağırsaktan salgılanan hormonlar olan inkretinler (en önemlisi glukagon-benzeri peptid-1 [GLP-1]) oral glukoz alımına yanıt olarak salgılanan, hızlı etkili ve kısa yarı-ömürlü (hızla dipeptidil peptidaz-IV [DPP-IV] enzimi tarafından yıkılırlar) moleküllerdir, bu nedenle inkretin-mimetik ajanların (GLP-1 agonistleri ve DPP-IV inhibitörleri) hipoglisemi gibi yan etkileri yoktur. Kilo alımına yol açmazlar ve olasılıkla olumlu kardiyovasküler etkileri mevcuttur⁽⁸⁸⁾. Tüm bu olumlu etkilerine rağmen, inkretin-temelli tedavilerle tiroid ve pankreas kanseri riskinde artış saptanmıştır⁽¹⁰⁶⁾. Bunu tersine, son veriler bazı kanser tiplerinde inkretinlerin prevantif ve terapötik etkileri olduğunu göstermektedir^(107,108). İnkretinlerin olumlu etkileri düşünüldüğünde risk/yarar durumu tartışma konusu olmaya devam etmektedir, ancak bu ajanları uzun süreli kullanan hastaların özellikle meduller tiroid kanseri ve pankreas kanseri açısından dikkatli izlenmeleri ve bu tümörler açısından pozitif aile öyküsü bulunan hastalarda inkretinlerin kullanılmaması önerilmektedir.

SONUÇ

Kanser ve DM günümüzün her geçen gün büyüyen önemli sağlık sorunlarıdır. Epidemiyolojik veriler DM'lu hastalarda bazı kanser tiplerinin riskinin DM' u olmayan bireylere göre daha yüksek olduğunu işaret etmektedir. DM ile kanser arasındaki ilişkinin tüm süreçleri henüz bilinmemekle birlikte, muhtemel en önemli mekanizma insülin direnci ve hiperinsülinemidir. İnsülin direnci üzerinden etki gösteren oral antidiyabetik ajanlar (en önemlisi metformin) çeşitli kanser tiplerine ait riski azaltırken, insülin salgılatıcı ajanlar (en önemlisi sülfonilüreler) genellikle riski arttırmaktadır; insülin analoglarının ise etkisi nötral görünmektedir. Ancak tüm bu klinik yorumlar retrospektif çalışmalara ve meta-analizlere dayanmaktadır, bu nedenle prospektif çalışmalar gereksinim vardır. DM'li hastalarda sağlıklı popülasyona göre kanser sıklığı daha yüksek olduğundan, yararı kesin olarak gösterilmemiş olmasına rağmen özellikle meme, kolon ve endometrium kanseri gibi maligniteler açısından taramalara sağlıklı bireylere kıyasla daha erken başlamak akılcı olabilir. Kontrolsüz diyabet, özellikle komplikasyonları nedeniyle kanserli hastaların seyri ni olumsuz etkilediğinden kanserli hastalarda DM'un tedavisine özen gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rathmann W, Giani G, Wild SH, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(10):2568–2569.
2. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ionnidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* 2015;350:g7607.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g7607>
3. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):311–321.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.029>
4. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Osame K, Noda M. Latest insights into the risk of cancer in diabetes. *J Diabetes Investig* 2013;4:225–232.
<http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12068>
5. Marble A. Diabetes and cancer. *N Engl J Med* 1934;211:339–349.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM193408232110801>
6. Joost HG. Diabetes and cancer: Epidemiology and potential mechanisms. *Diab Vasc Dis Res* 2014;11:390–394.
<http://dx.doi.org/10.1177/1479164114550813>
7. Gristina V, Cupri MG, Torchio M, et al. Diabetes and cancer: A critical appraisal of the pathogenetic and therapeutic links. *Biomed Rep* 2015;3(2):131–136.
8. Zhang H, Fagan DH, Zeng X, et al. Inhibition of cancer cell proliferation and metastasis by insulin receptor downregulation. *Oncogene* 2010;29(17):2517–2527.
<http://dx.doi.org/10.1038/onc.2010.17>
9. Heuson JC, 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 Research* 1972;32:226–232.
10. Alvino CL, Ong SC, McNeil KA, et al. Understanding the mechanism of insulin and insulin-like growth factor (IGF) receptor activation by IGF-II. *PLoS One* 2011;6(11):e27488.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0027488>
11. Xu CX, Zhu HH, Zhu YM. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. *World J Diabetes* 2014;5:372–80.
<http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v5.i3.372>
12. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123(3191):309–14.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.123.3191.309>
13. Yamasaki K, Hayashi Y, Okamoto S, Osanai M, Lee GH. Insulin-independent promotion of chemically induced hepatocellular tumor development in genetically diabetic mice. *Cancer Sci* 2010;101:65–72.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1349-7006.2009.01345.x>
14. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103–1123.
<http://dx.doi.org/10.1677/ERC-09-0087>
15. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J* 2014;38(5):330–6.
<http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2014.38.5.330>
16. Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011;54:25–31.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1933-3>
17. Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ. Inflammation and cancer: causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:504–508.
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2009.254>
18. Del Prete A, Allavena P, Santoro G, et al. Molecular pathways in cancer-related inflammation. *Biochem Med (Zagreb)* 2011;21:264–275.
<http://dx.doi.org/10.11613/BM.2011.036>
19. Brasky TM, Potter JD, Kristal AR, et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs and cancer incidence by sex in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort. *Cancer Causes Control* 2012;23:431–444.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10552-011-9891-8>
20. Setiawan VW, Matsuno RK, Lurie G, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian and endometrial cancer: the Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1441–1449.
<http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0390-T>
21. Silva MT, Galvao TF, Zimmerman IR, Pereira MG, Lopes LC. Non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs for the primary chemoprevention of non-gastrointestinal cancer: summary of evidence. *Curr Pharm Des* 2012;18:4047–4070.
<http://dx.doi.org/10.2174/138161212802083699>
22. Fernandes JV, Cobucci RN, Jatobá CA, et al. The Role of the Mediators of Inflammation in Cancer Development. *Pathol Oncol Res* 2015 Mar 5.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12253-015-9913-z>
23. Sciacca L, Vigneri R, Tumminia A, et al. Clinical and molecular mechanisms favoring cancer initiation and progression in diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23(9):808–815.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2013.05.006>
24. Le TN, Nestler JE, Strauss JF, Wickham EP. Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23(1):32–40.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2011.09.005>
25. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obesity Reviews* 2004;5:153–165.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789x.2004.00142.x>
26. Boonyaratanakornkit V, Pateetin P. The Role of Ovarian Sex Steroids in Metabolic Homeostasis, Obesity, and Postmenopausal Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Biomed Res Int* 2015;2015:140196. Epub 2015 Mar 19.
27. Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;21:57–74.
28. Liao WC, Tu YK, Wu MS, et al. Blood glucose concentration and risk of pancreatic cancer: systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ* 2015;349:g7371.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g7371>
29. Batabyal P, Van der Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann*

- Surg Oncol* 2014;21(7):2453-2462.
<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-3625-6>
30. Chow WH, Gridley G, Nyrén O, et al. Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:930-931.
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/87.12.930>
 31. Grote VA, Rohrmann S, Nieters A, et al. Diabetes mellitus, glycated haemoglobin and C-peptide levels in relation to pancreatic cancer risk: a study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Diabetologia* 2011;54:3037-3046.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2316-0>
 32. Larsson SC, Orsini N and Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2007;120:1993-1998.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.22535>
 33. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:109-122.
<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.1291>
 34. Yang WS, Va P, Bray F, et al. The role of pre-existing diabetes mellitus on hepatocellular carcinoma occurrence and prognosis: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2011;6:e27326.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0027326>
 35. Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2012;130:1639-1648.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26165>
 36. Balbi M, Donadon V, Ghersetti M, et al: Alcohol and HCV chronic infection are risk cofactors of type 2 diabetes mellitus for hepatocellular carcinoma in Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:1366-1378.
<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph7041366>
 37. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol* 2012;56:1384-1391.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.10.027>
 38. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al: Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-1123.
<http://dx.doi.org/10.1677/ERC-09-0087>
 39. Weng CJ, Hsieh YH, Tsai CM, et al. Relationship of insulin-like growth factors system gene polymorphisms with the susceptibility and pathological development of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1808-1815.
<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-009-0904-8>
 40. Wiencke JK. Impact of race/ethnicity on molecular pathways in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:79-84.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrc1257>
 41. Papa S, Bubicic C, Zazzeroni F, Franzoso G. Mechanisms of liver disease: cross-talk between the NF-kappaB and JNK pathways. *Biol Chem* 2009;390:965-976.
<http://dx.doi.org/10.1515/BC.2009.111>
 42. Deng L, Gui Z, Zhao L, Wang J, Shen L. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012;57:1576-1585.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10620-012-2055-1>
 43. Sun L, Yu S. Diabetes mellitus is an independent risk factor for colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2012; 57:1586-1597.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10620-012-2059-x>
 44. Wang JY, Chao TT, Lai CC. Risk of colorectal cancer in type 2 diabetic patients: a population-based cohort study. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:258-263.
<http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hys228>
 45. Wu L, Yu C, Jiang H. Diabetes mellitus and the occurrence of colorectal cancer: an updated meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:419-427.
<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2012.0263>
 46. De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:1421-1429.
<http://dx.doi.org/10.1002/bjs.9229>
 47. Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, Kelly TN, Gagliardi G. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2013;56:1304-1319.
<http://dx.doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182a479f9>
 48. Cannata D, Fierz Y, Vijayakumar A, et al. Type 2 diabetes and cancer: what is the connection? *Mt Sinai J Med* 2010;77:197-213.
<http://dx.doi.org/10.1002/msj.20167>
 49. Will JC, Galuska DA, Vinicor F, et al. Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *Am J Epidemiol* 1998;147:816-825.
<http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009534>
 50. Bu WJ, Song L, Zhao DY, Guo B, Liu J. Insulin therapy and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:301-309.
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12350>
 51. Yin S, Bai H, Jing D. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients: a systemic review and meta-analysis. *Diagn Pathol* 2014;9:91.
<http://dx.doi.org/10.1186/1746-1596-9-91>
 52. Wang L, Cai S, Teng Z, et al. Insulin therapy contributes to the increased risk of colorectal cancer in diabetes patients: a meta-analysis. *Diagn Pathol* 2013;8:180.
<http://dx.doi.org/10.1186/1746-1596-8-180>
 53. la Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B. Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle. *Oncologist* 2011;16:726-729.
<http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0050>
 54. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:856-862.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.22717>
 55. Liao S, Li J, Wei W, et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:1061-1065.
 56. Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:793-803.
<http://dx.doi.org/10.1530/ERC-12-0242>
 57. Sciacca L, Costantino A, Pandini G, et al. Insulin re-

- ceptor activation by IGF-II in breast cancers: evidence for a new autocrine/paracrine mechanism. *Oncogene* 1999;18:2471-2479.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1202600>
58. Novosyadlyy R, Lann DE, Vijayakumar A, et al. Insulin-mediated acceleration of breast cancer development and progression in a nonobese model of type 2 diabetes. *Cancer Research* 2010;70:741-751.
<http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2141>
 59. Purohit A, Newman SP, Reed MJ. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Research* 2002;4:65-69.
<http://dx.doi.org/10.1186/bcr425>
 60. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004;111:762-771.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.20315>
 61. Jian Gang P, Mo L, Lu Y, Runqi L, Xing Z. Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer: an update and cumulative meta-analysis. *Endocr Res* 2015;40:54-61.
<http://dx.doi.org/10.3109/07435800.2014.934961>
 62. Xu H, Jiang HW, Ding GX, et al. Diabetes mellitus and prostate cancer risk of different grade or stage: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99:241-249.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2012.12.003>
 63. Cai H, Xu Z, Xu T, Yu B, Zou Q. Diabetes mellitus is associated with elevated risk of mortality amongst patients with prostate cancer: a meta-analysis of 11 cohort studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31:336-343.
<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2582>
 64. Pierce BL. Why are diabetics at reduced risk for prostate cancer? A review of the epidemiologic evidence. *Urol Oncol* 2012;30:735-43.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.07.008>
 65. Bao C, Yang X, Xu W, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: A meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2013;27:357-364.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.01.004>
 66. Larsson SC, Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia* 2011;54:1013-1018.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2051-6>
 67. Sanfilippo KM, McTigue KM, Fidler CJ, et al. Hypertension and obesity and the risk of kidney cancer in 2 large cohorts of US men and women. *Hypertension* 2014;63:934-941.
<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02953>
 68. Russo P. End stage and chronic kidney disease: associations with renal cancer. *Front Oncol* 2012;2:28.
<http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2012.00028>
 69. Zhu Z, Wang X, Shen Z, et al. Risk of bladder cancer in patients with diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 36 observational studies. *BMC Cancer* 2013;13:310.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-13-310>
 70. Fang H, Yao B, Yan Y, et al. Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:914-922.
<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2013.0131>
 71. El-Mosalamy H, Salman TM, Ashmawey AM, Osama N. Role of chronic E. coli infection in the process of bladder cancer- an experimental study. *Infect Agent Cancer* 2012;7:19.
<http://dx.doi.org/10.1186/1750-9378-7-19>
 72. Liao C, Zhang D, Mungo C, Tompkins DA, Zeidan AM. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol Oncol* 2014;135:163-171.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.07.095>
 73. Zhang ZH, Su PY, Hao JH, Sun YH. The role of pre-existing diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:294-303.
<http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e31827b8430>
 74. Lee JY, Jeon I, Kim JW, et al. Diabetes mellitus and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:402-412.
<http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e31828189b2>
 75. Yoon JM, Son KY, Eom CS, Durrance D, Park SM. Pre-existing diabetes mellitus increases the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:936-945.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.936>
 76. Shimoyama S. Diabetes mellitus carries a risk of gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:6902-6910.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i40.6902>
 77. Tian T, Zhang LQ, Ma XH, Zhou JN, Shen J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of gastric cancer: a meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:217-223.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1297969>
 78. Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, et al. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by Helicobacter pylori infection: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2009;136:1234-1241.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.045>
 79. Lee JY, Jeon I, Lee JM, Yoon JM, Park SM. Diabetes mellitus as an independent risk factor for lung cancer: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer* 2013;49:2411-2423.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.025>
 80. Castillo JJ, Mull N, Reagan JL, Nemr S, Mitri J. Increased incidence of non-Hodgkin lymphoma, leukemia, and myeloma in patients with diabetes mellitus type 2: a meta-analysis of observational studies. *Blood* 2012;119:4845-4850.
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-06-362830>
 81. Soranna D, Scotti L, Zambon A, et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist* 2012;17:813-822.
<http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0462>
 82. Thakkar B, Aronis KN, Vamvini MT, Shields K, Mantzoros CS. Metformin and sulfonylureas in relation to cancer risk in type II diabetes patients: a meta-analysis using primary data of published studies. *Metabolism* 2013;62:922-934.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2013.01.014>

83. Yang X, So WY, Ma RC, et al. Use of sulphonylurea and cancer in type 2 diabetes-the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90:343-351. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2010.08.022>
84. Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol* 2009;46:279-284. <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-008-0083-2>
85. Baur DM, Klotsche J, Hamnvik OP, et al. Type 2 diabetes mellitus and medications for type 2 diabetes mellitus are associated with risk for and mortality from cancer in a German primary care cohort. *Metabolism* 2011;60:1363-1371. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2010.09.012>
86. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulphonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254-258. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1558>
87. Li C, Liu VW, Chan DW, Yao KM, Ngan HY. LY294002 and metformin cooperatively enhance the inhibition of growth and the induction of apoptosis of ovarian cancer cells. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:15-22. <http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182322834>
88. Ching Sun GE, Kashyap SR, Nasr C. Diabetes therapy and cancer risk: where do we stand when treating patients? *Cleve Clin J Med* 2014;81:620-628. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.81a.13140>
89. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010;33:322-326. <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1380>
90. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e33411. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0033411>
91. Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, et al. Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 2012;55:2593-2603. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2653-7>
92. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014;7:867-885. <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0424>
93. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732-1744. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1418-4>
94. Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009;52:1755-1765. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1453-1>
95. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-1777. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1440-6>
96. ORIGIN Trial Investigators; Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-328. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>
97. Ruitter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, et al. Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 2012;55:51-62. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2312-4>
98. Johnson JA and Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011;54:25-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1933-3>
99. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, Laron Z, Werner H. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:41-49. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.912>
100. Bosetti C, Rosato V, Buniato D, et al. Cancer risk for patients using thiazolidinediones for type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist* 2013;18:148-156. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0302>
101. Colmers IN, Bowker SL, Johnson JA. Thiazolidinedione use and cancer incidence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2012;38:475-484. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2012.06.003>
102. Lin HC, Hsu YT, Kachingwe BH, et al. Dose effect of thiazolidinedione on cancer risk in type 2 diabetes mellitus patients: a six-year population-based cohort study. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:354-360. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12151>
103. Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-488. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.013>
104. Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol* 2009;46:279-284. <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-008-0083-2>
105. Tseng CH. Diabetes and risk of bladder cancer: a study using the National Health Insurance database in Taiwan. *Diabetologia* 2011;54:2009-2015. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2171-z>
106. Tseng CH, Lee KY, Tseng FH. An updated review on cancer risk associated with incretin mimetics and enhancers. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2015;33:67-124. <http://dx.doi.org/10.1080/10590501.2015.1003496>
107. Ligumsky H, Wolf I, Israeli S, et al. The peptide-hormone glucagon-like peptide-1 activates cAMP and inhibits growth of breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:449-461. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-011-1585-0>
108. Nomiya T, Kawanami T, Irie S, et al. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, attenuates prostate cancer growth. *Diabetes* 2014;63:3891-3905. <http://dx.doi.org/10.2337/db13-1169>