

## Bölüm 13

### DİYABET VE KANSER

Ersen KARAKILIÇ1

#### GİRİŞ

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda kanser sıklığının diyabetik kişilerde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca diyabetik bireylerin kanser olduklarında sağkalımlarının daha kısa olduğu da gösterilmiştir. Diyabetiklerde artan kanser sıklığına hipergliseminin, hiperinsülineminin, artmış IGF-1 etkisinin, artmış inflamasyonun ya da seks hormonların artmış etkisinin yol açabileceği öne sürülmüştür. Çoğu kez bu faktörler diyabetik bireylerde bir arada bulunabildiğinden asıl nedeni anlamak zordur. Epidemiyolojik çalışmalarda artan kanser tipi farklılık gösterebilse de özellikle meme, kolon, endometrium, pankreas, karaciğer, non-hodgkin lenfoma gibi bazı tip kanserlerde bu artış belirgindir(1).

#### MEKANİZMALAR

Normal hücreler kanser hücresine karmaşık bir süreç sonucunda dönüşürler. DNA hasarı meydana gelir, hücre büyümesi uyarılır ve sonrasında daha agresif büyüme, anjiogenez ve metastazlar oluşur. Diyabet ile ilişkili faktörler bu aşamalardan bir ya da birkaçını etkiliyor olabilir(2-4).

#### HİPERGLİSEMİ

Hiperglisemi serbest radikallerin ve diğer reaktif moleküllerin artışına yol açar ki bu da DNA'nın oksidatif hasarına ve tümör supresör genlerin hasarlanmasına ya da onkogenlerin oluşumuna yol açabilir(5). Bazı çalışmalar artmış HbA1C düzeylerinin veya hipergliseminin diğer belirteçlerinin kanser artışıyla ilişkili olabileceğini göstermiştir ancak bu çalışmaların birçoğu insülin düzeylerini kontrol etmemiştir(6-8). Kan şekeri yüksekliği sıklıkla artmış insülin düzeyleri ya da artmış yağ dokusuyla birlikte olabileceği için hipergliseminin kanser sıklığı üzerindeki saf etkisi anlamak zordur. Yapılan hayvan çalışmalarında hiperinsülinemi olmadan hipergliseminin artmış tümöral büyüme ile ilişkili olmadığı da

<sup>1</sup> Doktor Öğretim Üyesi, Çanakkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı E-posta: ersenkarakilic@comu.edu.tr

## SONUÇ

Diyabet sıklığı tüm dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır ve önemli bir halk sağlığı problemine dönüşmüştür. Diyabetin toplumdaki en önemli ölüm nedeni olan kalp damar hastalıkları ile ilişkisi iyi bilinmektedir, bunun yanında diğer en önemli ölüm nedeni olan kanser ile ilişkisine yönelik kanıtlar son yıllarda artmaktadır ve oldukça ilgi çekicidir. Diyabet-kanser ilişkisinin nedenlerine yönelik yeni çalışmalar bize hem diyabet hem de kanser konularında yeni ufuklar açabilir. Ayrıca diyabetli bireyler bilinen geleneksel komplikasyonlar dışında kanser riski yönünden de takip edilmelidirler.

## KAYNAKÇA

1. Handelsman Y, Leroith D, Bloomgarden ZT, et al. Diabetes and cancer-an AACE/ACE consensus statement. *Endocr Pract.* 2013; Jul-Aug;19(4):675-93
2. Shikata K, Ninomiya T, Kiyohara Y: Diabetes mellitus and cancer risk: review of the epidemiological evidence. *Cancer Sci* 2013; 104:9-14
3. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:207-221
4. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, D.C., American Institute for Cancer Research, 2007
5. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al: Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-1123
6. Stattin P, Bjor O, Ferrari P, et al: Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care* 2007; 30:561-567,
7. Joshi CE, Prizment AE, Dlugniewski PJ, et al. Glycated hemoglobin and cancer incidence and mortality in the Atherosclerosis in Communities (ARIC) Study, 1990-2006. *Int J Cancer* 2012;131:1667-1677
8. Collins KK. The diabetes-cancer link. *Diabetes Spectr.* 2014 Nov;27(4):276-80
9. Frasca F, Pandini G, Vigneri R, Goldfine ID. Insülin and hybrid insülin/IGF receptors are major regulators of breast cancer cells. *Breast Dis.* 2003;17:73-89.
10. Sciacca L, Prisco M, Wu A, et al. Signaling differences from the A and B isoforms of the insülin receptor (IR) in 32D cells in the presence or absence of IR substrate-1. *Endocrinology.* 2003; 144:2650-2658
11. Yun J, Rago C, Cheong I, Pagliarini R, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science.* 2009 Sep 18;325(5947):1555-9. doi: 10.1126/science.1174229
12. Imamoglu S, Satman I, Akalin S, Salman S, Yilmaz C. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Yayınları, 2015
13. Zhang H, Fagan DH, Zeng X, et al. Inhibition of cancer cell proliferation and metastasis by insülin receptor downregulation. *Oncogene.* 2010;29: 2517-2527
14. Arteaga CL, Kitten LJ, Coronado EB, et al. Blockade of the type I somatomedin receptor inhibits growth of human breast cancer cells in athymic mice. *J Clin Invest.* 1989;84: 1418-1423
15. Frasca F, Pandini G, Scalia P, et al. Insülin receptor isoform A, a newly recognized,

- high-affinity insülin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol Cell Biol.* 1999;19:3278-3288
16. Druesne-Pecollo N, Touvier M, Barrandon E, et al. Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135: 647-654
  17. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371:569-578
  18. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, et al. Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1240-1244.
  19. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol.* 2013;63:800-809
  20. Becker S, Dossus L, Kaaks R: Obesity related hyperinsülinemia and hyperglycaemia and cancer development. *Arch Physiol Biochem* 2009;115:86–96,
  21. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007;121:856-862
  22. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1679-1687
  23. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2007;50:1365-1374.
  24. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer.* 2005;92:2076-2083.
  25. El-Seraq HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:369-380
  26. Mitri J, Castillo J, Pittas AG. Diabetes and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care.* 2008;31:2391-2397
  27. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2006;49:2819-2823.
  28. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2056-2062
  29. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* 1990;132:895-901
  30. 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;99:241-9
  31. Campbell PT, Newton CC, Patel AV, et al. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. Adults. *Diabetes Care.* 2012;35: 1835-1844
  32. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, et al. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes Care.* 2012;35:299-304
  33. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, et al. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res.* 2007 Nov 15;67(22):10804-12
  34. Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell.* 2008 Apr 25;30(2):214-26
  35. 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
36. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2012;184:E675-E683
  37. Erdmann E, Song E, Spanheimer R, et al. Pioglitazone and bladder malignancy during observational follow-up of PROactive: 6-year update. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Jan;16(1):63-74
  38. 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
  39. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141:150-156
  40. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*. 2010; Apr;151(4):1473-86
  41. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:313-327
  42. Scafoglio C, Hirayama BA, Kepe V, et al. Functional expression of sodium-glucose transporters in cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jul 28;112(30):E4111-9
  43. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319-328
  44. Currie CJ, Gale EA, Poole CD. Cancer incidence is influenced by insulin dose and metformin in type 2 diabetes. *Value Health*. 2010;13:A26