

Podporuje diabetes vývoj onkologických ochorení?

Does diabetes support cancer development?

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Súhrn

Diabetes a rakovina sú dnes bežnými ochoreniami s významným ovplyvnením zdravia ľudí v celom svete. Epidemiologické údaje naznačujú, že u diabetikov je významne zvýšené riziko vzniku viacerých onkologických ochorení. Diabetes a rakovina majú mnohé spoločné rizikové faktory pre svoj vývoj, ale potenciálnemu biologickému prepojeniu oboch ochorení dnes dobre nerozumieme. Isté údaje z observačných štúdií poukazujú na to, že niektoré antidiabetické liečivá asociujú so zvýšeným a iné so zníženým rizikom vzniku rakoviny. Pokúsili sme sa získať informácie pre nasledovné otázky: Jestvuje asociácia medzi diabetom a incidenciou či prognózou rakoviny? Ktoré rizikové faktory sú spoločné diabetu a rakovine? Aké je biologické prepojenie oboch ochorení? Ovplyvňujú antidiabetické lieky riziko vývoja rakoviny a jej prognózu? Naše odpovede z literatúry sú: Diabetes asociuje so zvýšeným rizikom u niektorých onkologických ochorení a so zníženým rizikom v prípade rakoviny prostaty. Asociácia medzi diabetom a rakovinou je sčasti pre spoločný výskyt istých rizikových faktorov (vyšší vek, obezita, diéta). Možnými mechanizmami priameho prepojenia oboch ochorení sú hyperinzulinémia, hyperglykémia a zápal. Diabetici majú byť podrobení skríningu rakoviny. Zdá sa že metformín asociuje s nižším rizikom rakoviny a exogénny inzulín so zvýšeným rizikom (podľa údajov z literatúry). Mnoho otázok však stále ostáva nezodpovedaných.

Kľúčové slová: antidiabetiká – diabetes – rakovina – rizikové faktory rakoviny

Summary

Diabetes and cancer are common diseases with tremendous impact on health worldwide. Epidemiologic evidence suggests that diabetics are at significantly higher risk for many forms of cancer. Type 2 diabetes and cancer share many risk factors, but potential biologic links between the two diseases are incompletely understood. Evidence from observational studies suggests that some medications used to treat hyperglycemia are associated with either increased or reduced risk of cancer. We tried to gain information for the following questions: Is there a meaningful association between diabetes and cancer incidence and prognosis? What risk factors are common to both diabetes and cancer? What are possible biologic links here? Do diabetes treatments influence risk of cancer or its prognosis? Our answers from the literature are: Diabetes is associated with increased risk for some cancers and with reduced risk of prostate cancer. The association is partly due to shared risk factors (age, obesity, diet). The possible mechanisms for a direct link include hyperinsulinemia, hyperglycemia and inflammation. Diabetics should undergo cancer screenings. Evidence suggests that metformin is associated with a lower risk of cancer and that exogenous insulin is associated with an increased cancer risk. Many questions still remain.

Key words: antidiabetic drugs – cancer – cancer risk factors – diabetes

✉ **prof. MUDr. Ján Murín, CSc.** | jan.murin@gmail.com | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie | Received 30. 5. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 27. 9. 2020

Úvod

Diabetes mellitus (DM) a rakovina sú bežnými ochoreniami, v klinickej praxi ale majú významný vplyv na morbiditu a mortalitu, rehospitalizácie, na vývoj komplikácií a na kvalitu života. Isté epidemiologické štúdie naznačujú, že diabetici majú vyššie riziko vývoja viacerých typov rakoviny [1]. Diabetes i rakovina majú mnoho spoločných rizikových faktorov, ale ich „biologické prepojenie“ nie je dobre definované či prebádané. Sú i informácie z klinickej praxe a zo sledovaní v štúdiách či registroch, že aj antidiabetiká by mohli ovplyvňovať vývoj rakoviny (niektoré vývoj redukovat', iné akcelerovat') [2]. A tak aj z praktického hľadiska stojíme v tejto oblasti s nezodpovedanými otázkami: Jestvuje asociácia medzi DM a rakovinou čo do nárastu incidencie alebo i prognózy rakoviny? Aké rizikové faktory sú spoločné DM a rakovine? Aké sú „biologické prepojenia“ medzi DM a rakovinou? Ovplyvňuje diabetická liečba riziko vzniku rakoviny či prognózu chorého s rakovinou? Nuž, pohľad z literatúry na tieto otázky je predmetom článku.

Existuje asociácia medzi diabetom a rakovinou (jej incidenciou či prognózou)?

Incidencia DM i rakoviny vo svete, ale i u nás neustále stúpa. Najčastejšími onkologickými ochoreniami sú tie, čo postihujú pľúca/bronchy, prsník a kolorektálnu oblasť a najčastejšou príčinou úmrtí je onkologické ochorenie pľúc, žalúdka a pečene [3]. Aj výskyt DM neustále stúpa a pohybuje sa medzi 7–10 % [4] a 95 % prípadov ochorenia je DM 2. typu (DM2T) [1].

Rakovina a diabetes u tej istej osoby sa vyskytujú častejšie, než by to odpovedalo len náhode i pri zohľadnení veku osoby, a ich asociáciu potvrdili viaceré klinické štúdie aj ich metaanalýza [2]. Výskyt väčšiny rakovinných ochorení býva obvykle u diabetikov vyšší oproti nediabetikom a len u rakoviny prostaty je to naopak [2]. Relatívne riziko (RR) vplyvu diabetu na výskyt rakoviny je 2,0 v prípadoch rakoviny pečene, pankreasu, endometria, v prípadoch rakoviny oblasti kolorektálnej, prsníka a močového mechúra je RR 1,2–1,5 a iné ochorenia (napr. rakovina pľúc) u diabetikov nie sú vo vyššom riziku a u niektorých ochorení je málo údajov (napr. rakovina obličiek, nonHodgkinov lymfóm), aby sa dala otázka zodpovedať [2].

Inzulín je produkovaný v pankreatických B-bunkách a následne je transportovaný portálnou žilou do pečene – teda pečeň a pankreas sú preto exponované vysokým koncentraciám inzulínu. Aj steatóza pečene, non-alkoholické tukovatenie pečene (NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) a cirhóza (častejšie u diabetikov) zvyšujú citlivosť pečene k vzniku rakoviny. Niečo

ťažšie sa to dokladuje pre rakovinu pankreasu (platí to pre prípady chorých, u ktorých pred rakovinou pankreasu dlho trvalo ochorenie diabetom) [5]. Len v prípade rakoviny prostaty diabetes riziko ochorenia redukuje (aj pri adjustácii pre PSA – Prostate-Specific Antigen) a vysvetľuje sa to redukovanou hladinou sérového testosterónu pri diabete [6].

Niektoré epidemiologické štúdie naznačujú, že diabetes môže významne zvyšovať mortalitu u pacientov s rakovinou [7] a príkladom je súbor chorých s rakovinou prsníka (jestvujú 5-ročné údaje o mortalite), podľa ktorých RR úmrtia malo u diabetikov hodnotu 1,39 oproti nediabetikom [8], no a zdá sa, že to podobne platí i pre kolorektálny karcinóm [9].

Isté nejasné otázky sú nasledovné: Je vzťah asociácie diabetes a rakovina priamy, t. j. prostredníctvom hyperglykémie? Alebo je diabetes len „markerom“ biologického procesu, ktorý podporuje vývoj rakoviny? Je asociácia diabetes a rakovina nepriama pre spoločné rizikové faktory oboch ochorení? Na tieto otázky zodpovedia iba randomizované klinické štúdie, alebo dobre vedené a analyzované dlhodobé registre klinickej praxe. Ale uvedené štúdie iste otvoria i nové otázky.

Aké rizikové faktory sú spoločné u diabetikov a u rakoviny?

Najprv sa zmienime o **nemodifikovateľných faktoroch**: **vek** – s vekom rastie incidencia diabetu 2. typu i rakovinných ochorení. Asi 78 % novodiagnostikovaných foriem rakoviny býva u osôb ≥ 55 rokov [5]. **Pohlavie** – muži bývajú skôr a častejšie postihnutí rakovinou a zdá sa, že u mužov je diabetes silnejším podporujúcim faktorom vzniku rakoviny [1]. **Etnikum** (úlohu tu hrá prevalencia rizikových faktorov, genetiky, zdravotníctvo so skríningom ochorení a iné faktory) – v USA sú na tom s rakovinou najhoršie afroameričania, potom belosi (nonhispánci), potom hispánci a až potom pôvodní obyvatelia Ameriky (ale aj aziati) [10]. A to poradie vo výskyte diabetu je nasledovné: afroameričania, pôvodní obyvatelia Ameriky, hispánci, aziati a belosi (ale iste tu hrajú úlohu i socio-ekonomické faktory) [1].

A teraz pridajme aj **modifikovateľné faktory**: **nadváha/obezita** zvyšujú u diabetikov riziko vývoja mnohých onkologických ochorení (oproti osobám s normálnym BMI, t. j. 18,5–25). Sem patria: karcinóm prsníka (postmenopauzálna ženy), kolorektálny karcinóm, karcinóm endometria, pankreasu, ezofagu, obličiek, žlčníka a pečene [11]. Pribratie zvyšuje riziko karcinómu prsníka [12]. Nadváha a obezita podporujú i vývoj DM2T a inzulínovej rezistencie [13]. Redukcia nadváhy/obezity redukuje riziko vývoja diabetu ale i riziko vývoja onkologického ochorenia [14]. Bariatrické zákroky redukovujú

výskyt diabetu ale v oblasti redukcie (?) výskytu onkologických ochorení je zatiaľ menej údajov [15]. **Diéta** s nižším príjmom červeného mäsa a s vyšším príjmom zeleniny a ovocia asociuje s nižším rizikom viacerých onkologických ochorení [12,16], ale tiež s redukciovým vývojom diabetu (zlepšením inzulínovej senzitivity) [17]. **Fyzická aktivita** – jej vyššia aktivita redukuje výskyt rakoviny hrubého čreva, prsníka v menopauze a endometria [12,18], ale aj diabetu [19]. **Fajčenie** podporuje vývoj rakoviny trachey, bronchov a pľúc (tieto ochorenia zvyšuje asi o 70 %), ale aj laryngu, obličiek a močového mechúra, pankreasu, pečene, žalúdka, uteru (cervix) i leukémie [20], ale aj diabetu [21]. **Zvýšená konzumácia alkoholu** podporuje riziko vzniku rakoviny dutiny ústnej, faryngu, laryngu, ezofagu, pečene, kolorekta a prsníka u žien [12] a vysoká konzumácia podporuje aj vývoj diabetu [23]. Oveľa menej poznania je o tom, ako modifikovateľné rizikové faktory ovplyvňujú prognózu rakoviny.

Aké sú biologické prepojenia medzi diabetom a onkologickými ochoreniami?

Karcinogéza je zložitý proces. Normálne bunky musia podstúpiť viaceré genetické „úrazy“ (poškodenia), kým sa z nich stanú onkologické bunky s typickým rastom, inváziou a metastazovaním. Je to proces malígnej transformácie. Isté faktory túto transformáciu podporujú a sú zodpovedné za incidenciu aj za mortalitu onkologických ochorení. A sem patrí aj diabetes pôsobiaci prokancerogénne viacerými mechanizmami – hyperinzulinémiou (endogénne či exogénne vyniknutou), hyperglykémiou a chronickou inflamáciou.

Os inzulín – IGF

Väčšina rakovinových buniek vytvára na svojom povrchu inzulínové a receptory IGF1 (inzulínu podobný rastový faktor – Insulin-like Growth Factor), a ak sú tieto receptory aktivované, tak podporujú mitogézu [24,25], ale aj proliferáciu onkologických buniek a ich metastázovanie [26]. Väčšina onkologických buniek významne odoberá z cirkulácie glukózu (a nie je to dokonca závislé od spolupôsobenia inzulínu), ktorou „živí“ onkologický proces (dostupnosťou potrebnej energie) [26]. Aktivované inzulínové receptory (na onkologických bunkách) sú fosforylované a spúšťa sa následne intracelulárny signálny proces podpory proliferácie bunky, proces protekcie bunky pred stimulmi apoptózy, proces invázie a metastázovania mnohých onkologických buniek. Inou cestou vývoja onko-procesu je skutočnosť, že inzulín redukuje hepatálnu produkciu IGF väzobného proteínu (typ 1 a typ 2), čím stúpa v cirkulácii voľná frakcia IGF1 – a ten je vtedy potentnejším mitogénom s potentnejšími

antiapoptotickými aktivitami, než je to vlastné samotnému inzulínu. Tiež netreba zabúdať, že IGF1 je aj rastovým stimulátorom [24]. U rakoviny prsníka hrá úlohu aj sérová hladina estrogénov a množstvo estrogénových receptorov na rakovinových bunkách [27].

Vplyv inzulínémie na iné hormóny

Zvýšená koncentrácia inzulínu v sére má aj viacero nepriamych účinkov, včítane redukcie hepatálnej syntézy globulínu (viažuceho pohlavné hormóny v sére), a preto býva nárast koncentrácie sérového estrogénu (u oboch pohlaví) a tiež testosterónu (u žien), pričom syntéza testosterónu v ováriách a v nadobličke je podporená hyperinzulinémiou u premenopauzálnych žien. Tieto zmeny podporujú vývoj rakoviny prsníka (postmenopauzálna), endometria a možno i ďalších onkologických ochorení [28].

Vplyv hyperglykémie

Aj glykémia je pravdepodobným relevantným mediátorom vývoja onkologického ochorenia. Warburgova hypotéza hovorí o tom, že mnohé rakovinové bunky sú závislé pri svojej činnosti a pri svojom vývoji od energie, ktorú bunke dodáva práve glykolýza [29], a pre príjem glukózy do rakovinových buniek nie je potrebné spolupôsobenie inzulínu [30].

Prozápalové cytokíny

Tukové tkanivo je dnes preskúmaným aktívnym endokrinným orgánom produkujúcim voľné masťné kyseliny, IL6 (interleukín 6), monocytový proteín s chemoatrakciou, PAI-1, adiponektín, leptín a TNFalfa [31]. Každý zo spomenutých cytokínov môže hrať úlohu v regulácii malígnej transformácie a v progresii rakovinového procesu [32,33].

Ovplyvňuje antidiabetická liečba riziko vzniku rakoviny a prognózu onkologického ochorenia?

Zlepšenie glukózovej kontroly je centrálnym cieľom efektívnej liečby diabetu, ktorá redukuje u diabetikov ich morbiditu aj mortalitu. Služi k tomu edukácia (o diéte, o telesnej aktivite, o vylúčení fajčenia a alkoholu, o prevencii úrazov, o infekcii) a potom antidiabetická liečba (starými i novšími antidiabetikami, inzulínová liečba). Riešime vždy aj iné kardiovaskulárne rizikové faktory (hypertenziu, sérovú dyslipidémiu, hyperurikémiu), ale pri výbere liečby diabetu treba tiež uvažovať o prevencii onkologického ochorenia.

Stručné komentovanie antidiabetickej liečby z pohľadu kancerogézy:

Metformín (najčastejší liek, samotný či v kombinácii). Laboratórne práce preukázali, že metformín in-

hibuje proliferáciu buniek, redukuje tvorbu „bunkových kolónií“ a zapríčiňuje v rakovinových bunkových líniiach parciálne spomalenie (až zastavenie) prebiehajúceho bunkového cyklu [34]. Metformín aktivuje AMPK (AMP-proteinkinázu) v onkologickej bunke, čo zastavuje jej rast a spoluúčastní sa na tom i redukcia glykémie [35]. Isté štúdie hovoria o tom, že metformín redukuje riziko vzniku rakoviny a aj mortality pri rakovine [36,37].

Tiazolidíndióny (pioglitazon, rosiglitazon). In vitro štúdie u nich preukázali viaceré antirakovinné aktivity (inhibícia rastu, indukcia apoptózy a bunkovej diferenciácie) [38–40]. Sú však i práce s opačným (proonkogénnym) pôsobením [41]. Veľmi málo bolo klinických štúdií s nejasným efektom na potlačenie kancerogenézy.

Inzulínové sekretagóga (sulfonylurea, rýchlo účinkujúce glinidy). Menší počet observačných štúdií preukázal vyššie onkologické riziko takto liečených diabetikov v porovnaní s diabetikmi liečenými metformínom [42]. Ale skúseností s týmito liečivami v oblasti onkológie je veľmi málo.

Inkretíny (GLP1 a ich receptorové agonisty a inhibítory DPP4). Máme málo údajov v onkológii u ľudí. Ale nie sú údaje, žeby podporovali karcinogénu. U potkanov a myší liraglutid ľahko zvyšoval riziko medulárneho karcinómu štítnej žľazy.

Inzulín a jeho analógy. Isté epidemiologické štúdie naznačili možnú asociáciu medzi inzulínovou liečbou a zvýšeným rizikom rakoviny u diabetikov [43,44,45]. Ale táto asociácia zatiaľ nie je jasne potvrdená. Inzulín často užívajú diabetici 2. typu s ťažšou a dlhšie trvajúcou formou diabetu.

V oblasti asociácie antidiabetickej liečby s onkologickými ochoreniami je však stále veľa otázok a nejasností. Iste ďalší výskum niektoré nejasnosti vyrieši, ale iné otázky asi vytvorí.

Aký je záver pre klinickú prax?

DM2T asociuje so zvýšením rizika onkologických ochorení (pečeň, pankreas, endometrium, hrubé črevo, konečník, močový mechúr a prsník), ale s nižším výskytom rakoviny prostaty.

Asociácia sa dá sčasti vysvetliť podobnými rizikovými faktormi u diabetu i u onkologického ochorenia (vyšší vek, diéta, fajčenie, obezita, alkohol). Priamy vplyv u diabetikov pre vývoj onkologického ochorenia majú hyperinzulinémia, hyperglykémia a inflamácia.

Pacienti s DM2T by mali byť podrobení skríningu pre onkologické ochorenie.

V liečbe diabetu sa javí byť výborný antikancerogénny efekt metformínu, a naopak inzulínová liečba je (možno) proonkogénna.

Ale stále je mnoho otázok nevyjasnených a otvorených.

Literatúra

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367(9524): 1747–1757. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68770-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68770-9)>.
2. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(4): 1103–1123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1677/ERC-09-0087>>.
3. Boyle P, Bernard L (eds). *World Cancer Report 2008*. Cedex (France), World Health Organization, International Agency for Research on Cancer 2010. ISBN 978-92-832-0423-7.
4. IDF Diabetes Atlas. 4th ed. International Diabetes Federation: Brussels (Belgium) 2009. Dostupné z WWW: <<https://idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/21-atlas-4th-edition.html>>.
5. Garcia M, Jemal A, Ward EM et al. *Global Cancer Facts & Figures 2007*. American Cancer Society: Atlanta, GA 2007. Dostupné z WWW: <<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/global.html>>.
6. Ma J, Li H, Giovannucci E et al. Prediagnostic body-mass index, plasma C-peptide concentration, and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: a long-term survival analysis. *Lancet Oncol* 2008; 9(11): 1039–1047. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70235-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70235-3)>.
7. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(23): 2754–2764. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2008.824>>.
8. Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B et al. The impact of diabetes on survival following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(2): 389–395. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10549-007-9654-0>>.
9. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Chan AT et al. Insulin, the insulin-like growth factor axis, and mortality in patients with nonmetastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(2): 176–185. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.17.9945>>.
10. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4): 225–249. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3322/caac.20006>>.
11. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625–1638. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021423>>.
12. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: AICR 2007. ISBN 978-0-9722522-2-5. Dostupné z WWW: <https://www.researchgate.net/publication/32888870_Food_Nutrition_Physical_Activity_and_the_Prevention_of_Cancer_a_Global_Perspective>.
13. Schienkiewitz A, Schulze MB, Hoffmann K et al. Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(2): 427–433. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/84.1.427>>.
14. Eliassen AH, Colditz GA, Rossner B et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006; 296(2): 193–201. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.2.193>>.
15. Renehan AG. Bariatric surgery, weight reduction, and cancer prevention. *Lancet Oncol* 2009; 10(7): 640–641. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70170-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70170-6)>.
16. Kushi LH, Byers T, Doyle C et al. American Cancer Society 2006 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2006;

- 56(5): 254–281. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.56.5.254>>.
17. Kastorini CM, Panagiotakos DB. Dietary patterns and prevention of type 2 diabetes: from research to clinical practice; a systematic review. *Curr Diabetes Rev* 2009; 5(4): 221–227. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/157339909789804341>>.
18. Lee IM. Physical activity and cancer prevention—data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(11): 1823–1827. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1249/01.MSS.0000093620.27893.23>>.
19. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(9): 2102–2107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc06-0560>>.
20. Mackay J, Jemal A, Lee NC et al. The Cancer Atlas. 3rd ed. American Cancer Society: Atlanta, GA 2019. ISBN 978-1-60443-265-7. Dostupné z WWW: <https://canceratlas.cancer.org/wp-content/uploads/2019/10/ACS_CA3_Book.pdf>.
21. Foy CG, Bell RA, Farmer DF et al. Smoking and incidence of diabetes among U.S. adults: findings from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2005; 28(10): 2501–2507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.10.2501>>.
22. Secretan B, Straif K, Baan R et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group A review on human carcinogens. Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009; 10(11): 1033–1034. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70326-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70326-2)>.
23. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140(3): 211–219. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-140-6-200403160-00011>>.
24. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(12): 915–928. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrc2536>>.
25. Denley A, Carroll JM, Brierley GV et al. Differential activation of insulin receptor substrates 1 and 2 by insulin-like growth factor-activated insulin receptors. *Mol Cell Biol* 2007; 27(10): 3569–3577. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1128/MCB.01447-06>>.
26. Zhang H, Pelzer AM, Kiang DT et al. Down-regulation of type I insulin-like growth factor receptor increases sensitivity of breast cancer cells to insulin. *Cancer Res* 2007; 67(1): 391–397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1712>>.
27. Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA et al. Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(15): 1178–1187. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djm062>>.
28. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(8): 579–591. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrc1408>>.
29. Van der Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324(5930): 1029–1033. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.1160809>>.
30. Yun J, Rago C, Cheong I et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science* 2009; 325(5947): 1555–1559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.1174229>>.
31. van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(10): 2569–2578. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0372>>.
32. Ullisse S, Baldini E, Sorrenti S et al. The urokinase plasminogen activator system: a target for anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2009; 9(1): 32–71. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/156800909787314002>>.
33. Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(11): 798–809. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrc2734>>.
34. Alimova IN, Liu B, Fan Z et al. Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro. *Cell Cycle* 2009; 8(6): 909–915. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4161/cc.8.6.7933>>.
35. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG et al. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67(22): 10804–10812. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2310>>.
36. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330(7503): 1304–1395. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38415.708634.F7>>.
37. 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(2): 322–326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1380>>.
38. Ohta K, Endo T, Haraguchi K et al. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibit growth and induce apoptosis of human papillary thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 2170–2177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.5.7493>>.
39. Panigrahy D, Huang S, Kieran MW et al. PPAR gamma as a therapeutic target for tumor angiogenesis and metastasis. *Cancer Biol Ther* 2005; 4(7): 687–693. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4161/cbt.4.7.2014>>.
40. Ondrey F. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma pathway targeting in carcinogenesis: implications for chemoprevention. *Clin Cancer Res* 2009; 15(1): 2–8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0326>>.
41. Rubenstrunk A, Hanf R, Hum DW et al. Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771(8): 1065–1081. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbali.2007.02.003>>.
42. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 254–258. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1558>>.
43. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(9): 1766–1777. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1440-6>>.
44. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies – a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009; 52(9): 1745–1754. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1444-2>>.
45. 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(9): 1732–1744. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1418-4>>.