

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ»

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ Λ. ΚΑΠΕΡΔΑ

A.M 20160026

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν. ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ

ΑΘΗΝΑ ΕΤΟΣ 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν. ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Κ. ΜΑΚΡΥΛΑΚΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α. ΚΟΚΚΙΝΟΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ:

13.09.2018

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με αφορμή την παρούσα διπλωματική εργασία στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο «Σακχαρώδης Διαβήτης και Παχυσαρκία» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω τον υπεύθυνο Καθηγητή κ. Ν. Τεντολούρη καθώς και όλο το ανθρώπινο δυναμικό που μας βοήθησε να εμβαθύνουμε στο γνωστικό αντικείμενο του Σακχαρώδους Διαβήτη.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την ηθική της στήριξη καθ' όλη την διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών και της εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Τέλος, αφιερώνω την διπλωματική μου εργασία στον σύζυγό μου Γιώργο και στον γιό μου Τάσο με την ελπίδα μεγαλώνοντας να αγαπήσει την γνώση ανεξάρτητα από το πεδίο που θα επιλέξει στην ζωή του.

Αθήνα, 2018

Αικατερίνη Λ. Καπέρδα

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5- 6
----------------	------

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ	7
-----------------------------	---

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΟΡΙΣΜΟΣ- ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ- ΔΙΑΓΝΩΣΗ Σ.Δ	9-14
2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	15- 21
3. ΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	22- 32
4. ΑΣΥΝΗΘΕΙΣ ΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ Σ.Δ	33- 40

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ	42- 43
2. ΜΕΘΟΔΟΙ	44
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	45- 87
3.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	45- 59
3.2 ΤΥΠΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ Σ.Δ	59- 74
3.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ Σ.Δ ΚΑΙ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ	74- 87
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	88- 93
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	94- 104

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι η διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, η οποία οφείλεται σε έλλειψη ινσουλίνης με κύρια έκφρασή της την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Διακρίνεται σε Σ.Δ τύπου 1, τύπου 2, κύησης και άλλους. Παγκοσμίως ο Σ.Δ είναι η 12^η αιτία θανάτου πιθανότατα λόγω των επιπλοκών του. Οι συνήθεις χρόνιες επιπλοκές του διακρίνονται σε μακροαγγειακές και μικροαγγειακές. Προκαλεί βέβαια και ορισμένες ασυνήθεις επιπλοκές όπως άνοια, οστεοπόρωση, βαρηκοΐα, άπνοια ύπνου, ψυχιατρικές διαταραχές, περιοδοντίτιδα και μεταξύ αυτών και καρκίνο.

Παρόλα αυτά δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο αν η σχέση του Σ.Δ και του καρκίνου είναι άμεση λόγω υπεργλυκαιμίας, υπερινσουλιναιμίας και χρόνιας φλεγμονής ή έμμεση λόγω κοινών παραγόντων κινδύνου όπως είναι η ηλικία, το φύλο, η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή, η διατροφή, το κάπνισμα και το αλκοόλ.

Αποτελέσματα μελετών και μετα-αναλύσεων δείχνουν ότι ο Σ.Δ αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για καρκίνο του παγκρέατος, ήπατος, ενδομητρίου, ορθοκολικό, μαστού και ουροδόχου κύστεως ενώ με τα μέχρι τώρα δεδομένα φαίνεται να προστατεύει από τον καρκίνο του προστάτη.

Τέλος, αξιοσημείωτο πεδίο μελέτης αποτελεί η επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στην επίπτωση και θνητότητα του καρκίνου. Τα δεδομένα που έχουμε στην διάθεσή μας είναι αντικρουόμενα και σε αρκετές περιπτώσεις αμφισβητούμενα όσον αφορά τις σουλφονουλιδίες, τους DPP-4 αναστολείς, τους GLP- 1 αγωνιστές, τους SGLT2 αναστολείς και τις ινσουλίνες ενώ τα αποτελέσματα είναι λίγο πιο ξεκάθαρα για την μετφορμίνη, που ασκεί προστατευτική δράση και ως προς την εμφάνιση αλλά και

την θνητότητα του καρκίνου, και την πιογλιταζόνη, που φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο ουροδόχου κύστεως.

SUMMARY

“Diabetes Mellitus and Cancer”

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disorder of carbohydrates, fatty acids and proteins, caused by deficiency of insulin. DM is characterized by increased blood glucose levels and is classified into type 1, type 2, gestational diabetes etc. Worldwide, DM is the 12th leading cause of death probably because of its complications. The most common chronic complications are divided into macro- and micro- angiopathies. DM also causes unusual complications such as dementia, osteoporosis, hearing loss, sleeping apnea, psychiatric disorders, periodontitis and cancer.

However, it is unclear whether the association between DM and cancer is direct due to hyperglycemia, hyperinsulinemia and chronic inflammation or indirect due to their common risk factors such as age, sex, obesity, physical inactivity, diet, smoking and alcohol.

Several studies and meta- analysis indicate that DM increases the risk of pancreatic, liver, endometrium, colorectal, breast and bladder cancer while it has a protective effect on prostate cancer.

Finally, the effect of antidiabetic drugs on cancer incidence and mortality seems to be a remarkable field of research. The data about sulfonylureas, DPP- 4 inhibitors, GLP- 1 agonists, SGLT2 inhibitors and insulin are conflicting and controversial while metformin probably has protective effect on cancer incidence and mortality. Pioglitazone seems to increase the risk of bladder cancer.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, η οποία οφείλεται σε έλλειψη ινσουλίνης. Η έλλειψη μπορεί να είναι πλήρης ή μερική ή σχετική. Ως σχετική χαρακτηρίζεται η έλλειψη ινσουλίνης, όταν, παρά τα αυξημένα επίπεδά της στο αίμα, δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του μεταβολισμού, λόγω παρεμπόδισης της δράσης της στους περιφερικούς ιστούς (αντίσταση στην ινσουλίνη). Η κύρια έκφραση της διαταραχής του μεταβολισμού στο ΣΔ είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα^[1].

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ο ΣΔ μπορεί να ταξινομηθεί στις παρακάτω γενικές κατηγορίες:

1. ΣΔ τύπου 1 (οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων, που συνήθως οδηγεί σε απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης)
2. ΣΔ τύπου 2 (οφείλεται σε προοδευτική απώλεια της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα συνήθως σε υπόστρωμα αντίστασης στην ινσουλίνη)
3. ΣΔ κύησης (διαβήτης που διαγιγνώσκεται στο 2^ο ή στο 3^ο τρίμηνο της κύησης και δεν ήταν έκδηλος διαβήτης πριν την κύηση)
4. Ειδικοί τύποι διαβήτη που οφείλονται σε άλλα αίτια όπως σύνδρομο μονογονιδιακού διαβήτη (νεογνικός διαβήτης, MODY), παθήσεις της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (όπως κυστική ίνωση και παγκρεατίτιδα) και διαβήτη προκαλούμενος από φάρμακα ή χημικές ουσίες (όπως γλυκοκορτικοειδή).

Ο τύπου 1 και ο τύπου 2 διαβήτης είναι ετερογενή νοσήματα των οποίων η κλινική εκδήλωση και η πρόοδος της νόσου μπορεί να ποικίλει. Η ταξινόμηση είναι σημαντική

για τον καθορισμό της θεραπείας αλλά κάποιοι ασθενείς δεν είναι εφικτό να ταξινομηθούν σαν τύπου 1 ή τύπου 2 από την στιγμή της διάγνωσης. Η κλασσική θεώρηση ότι Σ.Δ. τ2 εμφανίζουν μόνο οι ενήλικες και τ.1 μόνο τα παιδιά δεν ισχύουν απόλυτα πλέον καθώς και οι δύο τύποι μπορούν να εμφανιστούν και στις δύο ηλικιακές ομάδες. Τα παιδιά με Σ.Δ τ.1 τυπικά παρουσιάζονται με πολυουρία/πολυδιψία και σχεδόν το 1/3 με διαβητική κετοξέωση. Η έναρξη του τύπου 1 στους ενήλικες ποικίλει και είναι πιθανό να μην παρουσιάζονται με τα κλασσικά συμπτώματα που συναντώνται στα παιδιά. Περιστασιακά, ασθενείς με τύπου 2 μπορεί να εμφανίσουν διαβητική κετοξέωση.

Και στους δύο τύπους διαβήτη, ποικίλοι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες ευθύνονται για την προοδευτική απώλεια της μάζας των β-κυττάρων γεγονός που εκδηλώνεται σαν υπεργλυκαιμία.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του Σ.Δ.τ.1 έχουν προσδιοριστεί πολύ καλύτερα σε σχέση με τον Σ.Δ τ.2. Είναι πλέον γνωστό από μελέτες σε πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με Σ.Δ. τ. 1 ότι η επίμονη παρουσία δύο ή περισσότερων αντισωμάτων είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας κλινικής υπεργλυκαιμίας και διαβήτη. Ο ρυθμός προόδου σε κλινική νόσο εξαρτάται από την ηλικία της πρώτης ανίχνευσης των αντισωμάτων, τον αριθμό τους, την ειδικότητα τους καθώς και τον τίτλο των αντισωμάτων. Η γλυκόζη και η τιμή της HbA1c παρουσιάζουν αύξηση λίγο πριν την κλινική έναρξη του διαβήτη, κάνοντας την διάγνωση εφικτή ακόμα και πριν την εμφάνιση διαβητικής κετοξέωσης. Υπάρχουν 3 διακριτά στάδια του Σ.Δ τ.1 τα οποία συνοψίζονται στον πίνακα 1.1.

Πίνακας 1.1- Στάδια Σ.Δ τ.1

	Στάδιο 1	Στάδιο 2	Στάδιο 3
Χαρακτηριστικά	Αυτοανοσία Νορμογλυκαιμία Προσυμπτωματικός	Αυτοανοσία Δυσγλυκαιμία Προσυμπτωματικός	Εμφάνιση υπεργλυκαιμίας Συμπτωματικός
Διαγνωστικά κριτήρια	Πολλαπλά αντισώματα Χωρίς IGT ή IFG	Πολλαπλά αντισώματα Δυσγλυκαιμία: IGT ή/και IFG FPG: 100- 125 mg/dl (5.6- 6.9 mmol/L) 2-h PG 140-199 mg/dl (7.8- 11.0 mmol/L) HbA1c 5.7- 6.4% ή 10% αύξηση της HbA1c	Κλινική συμπτωματολογία Διαβήτης βασισμένος στα κριτήρια

Τα μονοπάτια της απόπτωσης και της δυσλειτουργίας του β-κυττάρου είναι λιγότερα καλά καθορισμένα στον τύπου 2 διαβήτη αλλά η ανεπαρκής έκκριση ινσουλίνης συχνά στην βάση της αντίστασης στην ινσουλίνη φαίνεται να είναι ο κοινός παρονομαστής. Ο Σ.Δ. τ.2 συνδέεται κυρίως με ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης σχετιζόμενη με φλεγμονή και μεταβολικό stress μεταξύ άλλων παραγόντων συμπεριλαμβανομένων των γενετικών^[2].

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα κριτήρια για την διάγνωση του Σ.Δ είναι τα εξής:

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας ≥ 126 mg/dL (νηστεία: μη λήψη τροφής για τουλάχιστον 8 ώρες)

- Γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών (κατά την δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη 75gr.) ≥ 200 mg/dL
- Τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dL σε ασθενή με τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμική κρίση (Ως συμπτώματα υπεργλυκαιμίας θεωρούνται η πολυουρία, η πολυδιψία, η πολυφαγία και η ανεξήγητη απώλεια βάρους)

Η ADA προτείνει ακόμη ως μέθοδο διάγνωσης την τιμή της HbA1c $\geq 6.5\%$, υπό την προϋπόθεση ότι η μέτρηση γίνεται με μέθοδο αναφοράς αυτή που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη DCCT και είναι πιστοποιημένη από το NGSP και το εργαστήριο που την εκτελεί είναι επίσης πιστοποιημένο με έλεγχο ποιότητας. Επιπρόσθετα, δεν θα πρέπει να υπάρχουν καταστάσεις που καθιστούν την μέτρηση της HbA1c αναξιόπιστη (π.χ αιμοσφαιρινοπάθειες, νεφρική ανεπάρκεια, αιμολυτική αναιμία κ.λπ.). Τιμές HbA1c $< 6.5\%$ δεν αποκλείουν την ύπαρξη Σ.Δ.

Η διάγνωση μπορεί να τεθεί με τρεις διαφορετικούς τρόπους, αλλά το θετικό διαγνωστικό αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί και μία άλλη ημέρα (κατά προτίμηση με την ίδια εξέταση), εκτός αν συνυπάρχει κλινική συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας. Αν δεν επιβεβαιωθεί με την δεύτερη εξέταση ο ασθενής επανεκτιμάται σε τρείς μήνες . Επειδή κάθε μία από τις διαδικασίες αντιπροσωπεύει διαφορετικά φυσιολογικά φαινόμενα, η κάθε εξέταση αναγνωρίζει διαφορετικό ποσοστό του πληθυσμού με Σ.Δ. Συγκεκριμένα, η αυξημένη γλυκόζη νηστείας αντιπροσωπεύει κυρίως αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του ήπατος, η αυξημένη γλυκόζη στις 2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη αντιπροσωπεύει κυρίως ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη στο επίπεδο του λιπώδους και μυϊκού ιστού, ενώ η αυξημένη HbA1c αντικατοπτρίζει τη μέση γλυκαιμία των προηγούμενων 2-3 μηνών. Με τα προαναφερόμενα διαχωριστικά όρια,

η OGTT αναγνωρίζει πολύ περισσότερα άτομα ως άτομα με Σ.Δ ενώ η HbA1c τα λιγότερα.

Μια άλλη κατάσταση που οφείλουμε να αναγνωρίσουμε εγκαίρως είναι ο «προδιαβήτης», ένας όρος που χρησιμοποιείται για άτομα των οποίων τα επίπεδα γλυκόζης δεν πληρούν τα κριτήρια για την διάγνωση του διαβήτη αλλά είναι αρκετά υψηλά για να θεωρηθούν φυσιολογικά. Ο προδιαβήτης δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σαν ξεχωριστή κλινική οντότητα αλλά κυρίως σαν παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου. Υπάρχουν δύο κατηγορίες διαταραγμένης ομοιοστασίας της γλυκόζης, η ενδιάμεση κατάσταση της Διαταραγμένης Γλυκόζης νηστείας (IFG- γλυκόζη πλάσματος νηστείας 110-125 mg/dL) και η ενδιάμεση κατάσταση της Διαταραγμένης Ανοχής στην Γλυκόζη (IGT- γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών κατά την δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη 75gr. 140-199 mg/dL). Η ADA θεωρεί επίσης ότι τιμή της HbA1c 5.7%- 6.4% ισούται με προδιαβήτη πάντοτε βέβαια με τις προαναφερθείσες επιφυλάξεις όσον αφορά την μέτρησή της.

Παρακάτω παρουσιάζονται τα κριτήρια προσυμπτωματικού ελέγχου για διαβήτη ή προδιαβήτη:

1. Έλεγχος οφείλει να γίνεται σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ($BMI \geq 25$ kg/m²) ενήλικες που έχουν έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου:

- Συγγενή πρώτου βαθμού με διαβήτη
- Εθνικότητα/ φυλή υψηλού κινδύνου (π.χ Αφροαμερικάνοι, Λατίνοι κ.λπ.)
- Ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- Υπέρταση ($\geq 140/90$ mmHg ή υπό αντιυπερτασική αγωγή)
- HDL χοληστερόλη < 35 mg/dL ή/και τριγλυκερίδια > 250 mg/dL

- Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
 - Ελλιπή φυσική δραστηριότητα
 - Άλλες κλινικές καταστάσεις σχετιζόμενες με αντίσταση στην ινσουλίνη (π.χ νοσογόνος παχυσαρκία, μελανίζουσα ακάνθωση)
2. Ασθενείς με προδιαβήτη ($HbA1c \geq 5.7\%$, IGT ή IFG) πρέπει να ελέγχονται ετησίως
 3. Γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί με Σ.Δ κύησης πρέπει να ελέγχονται εφ' όρου ζωής τουλάχιστον κάθε 3 χρόνια
 4. Ηλικία > 45 έτη
 5. Αν τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά, ο έλεγχος πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε 3 χρόνια, με πιθανότητα πιο συχνού ελέγχου ανάλογα με τα αρχικά αποτελέσματα και τους παράγοντες κινδύνου.

2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του Σ.Δ τ.2 περιλαμβάνει τόσο από του στόματος δισκία όσο και ενέσιμη αγωγή. Η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος πρέπει να γίνεται με βάση:

- ο την αποτελεσματικότητα (αξιολογείται και η διάρκεια της επίτευξης των γλυκαιμικών στόχων)
- ο την ασφάλεια και τις ανεπιθύμητες ενέργειες
- ο τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας
- ο την επίδραση στο σωματικό βάρος
- ο τον μηχανισμό δράσης
- ο τις ενδεχόμενες ευεργετικές επιδράσεις πέρα της αντιυπεργλυκαιμικής ιδίως στο καρδιαγγειακό σύστημα
- ο την ευκολία χορήγησης
- ο την νεφρική λειτουργία
- ο την τυχόν ύπαρξη καρδιακής ή ηπατικής ανεπάρκειας
- ο το κόστος για τον ασθενή όσο και για το σύστημα υγείας^[1].

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας γίνεται βάση συγκεκριμένων γλυκαιμικών στόχων οι οποίοι καθορίζονται εξατομικευμένα λαμβάνοντας υπόψιν πολυάριθμους παράγοντες όπως η ηλικία, η ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία, η διάρκεια του ΣΔ και η ύπαρξη τυχόν επιπλοκών, το προσδόκιμο επιβίωσης, οι συννοσηρότητες, η εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος, η συμπεριφορά του ασθενούς ως προς την νόσο του καθώς και η υποστήριξη από το περιβάλλον και το σύστημα υγείας^[2].

Επιδιωκόμενος στόχος κατά την ρύθμιση της γλυκαιμίας στο ΣΔ για τους περισσότερους είναι η επίτευξη και διατήρηση τιμής HbA1c < 7.0%. Πιο αυστηρός στόχος δηλαδή HbA1c < 6.5% προτείνεται σε επιλεγμένους ασθενείς με μικρή διάρκεια

ΣΔ, μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης, χωρίς συννοσηρότητες ή εμφανή ΚΑΝ με την προϋπόθεση βέβαια ότι μπορεί να επιτευχθεί χωρίς σοβαρές υπογλυκαιμίες και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πολυφαρμακία)^[2]. Λιγότερο αυστηρός είναι ο στόχος δηλαδή HbA1c 7.0- 7.5% για ασθενείς με ιστορικό ανεπίγνωστων υπογλυκαιμιών, μικρό προσδόκιμο επιβίωσης, σημαντικού βαθμού επιπλοκές, σοβαρές συννοσηρότητες ή προχωρημένη ηλικία. Η μέτρηση της HbA1c για ασθενείς εντός των θεραπευτικών στόχων γίνεται κάθε 6μηνο ενώ για ασθενείς χωρίς καλή ρύθμιση ή με εντατικοποιημένο θεραπευτικό σχήμα οφείλει να γίνεται κάθε 3 μήνες ή ακόμα και λιγότερο.

Για την επίτευξη HbA1c< 7.0% πρέπει η γλυκόζη τριχοειδικού αίματος στην SMBG (Self- monitoring of Blood Glucose) να είναι προγευματικά< 130mg/dL και μεταγευματικά< 180mg/dL. Για αυστηρότερους στόχους (HbA1c< 6.5%) χρειάζεται γλυκόζη νηστείας≤ 110mg/dL και μεταγευματική γλυκόζη 24ώρου≤ 140mg/dL.

Πρωταρχικής σημασίας στην αντιμετώπιση του ΣΔ τ.2 είναι η δίαιτα και η άσκηση που απαιτούν συστηματική και συνεχή εκπαίδευση των ασθενών. Σε άτομα που η γλυκαιμική τους ρύθμιση βρίσκεται εγγύς των στόχων μπορεί η παρέμβαση να περιοριστεί αρχικά σε οδηγίες μόνο για αλλαγή του τρόπου ζωής, υπό την προϋπόθεση ότι διαπιστώνεται διάθεση του ασθενούς για την τήρηση των οδηγιών. Έπειτα ανάλογα με την HbA1c και την ύπαρξη καταβολικών συμπτωμάτων γίνεται έναρξη φαρμακευτικής αγωγής.

Το πρώτο βήμα για HbA1c< 8.5% είναι η χορήγηση μετορμίνης με δόση έναρξης 500mg, η οποία αυξάνεται προοδευτικά ανά 7-15 ημέρες μέχρι την επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων ή μέχρι την μέγιστη ανεκτή δόση.

Επί δυσανεξίας ή αντένδειξης χορήγησής της, μπορεί αντ' αυτής να χορηγηθούν ως μονοθεραπεία πιογλιταζόνη, σουλφονουλουρία, αναστολέας DPP- 4 (η αλογλιπτίνη δεν

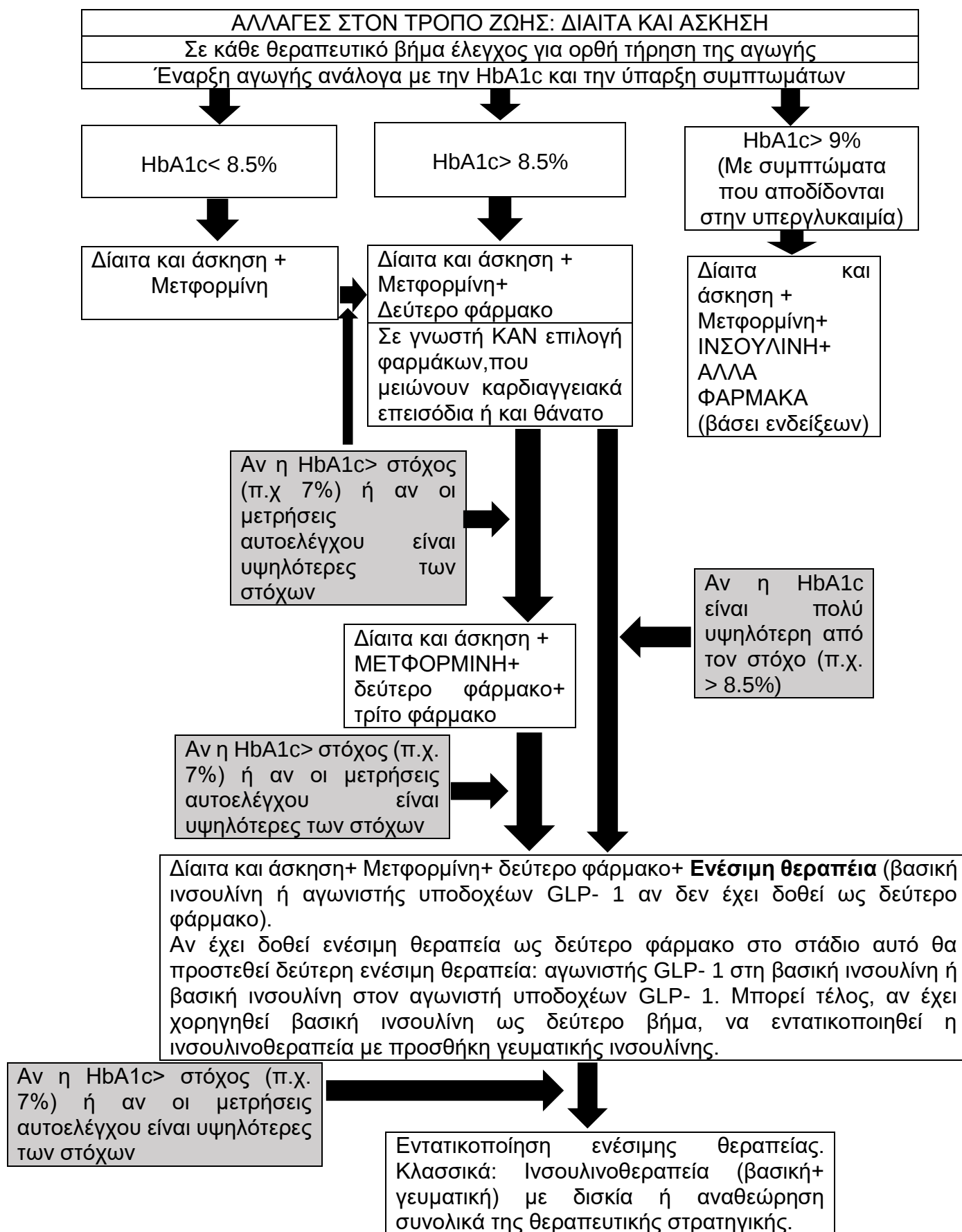
έχει ένδειξη ως μονοθεραπεία επί του παρόντος), αναστολέας SGLT- 2 και λιραγλουτίδη. Εάν δεν επιτευχθεί ο στόχος με την ανωτέρω αγωγή (μέτρηση HbA1c μετά από 3 μήνες) ή επί HbA1c > 8.5% αρχικά, τότε προστίθεται και δεύτερο αντιυπεργλυκαιμικό φάρμακο. Σε άτομα με ΣΔ τ.2 όχι καλά ρυθμισμένο, μακρά διάρκεια νόσου και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, η χορήγηση των αναστολέων SGLT- 2 (εμπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη) ή των αγωνιστών υποδοχέων GLP- 1 (λιραγλουτίδη) επιπρόσθετα του προϋπάρχοντος θεραπευτικού σχήματος μειώνει τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Η εμπαγλιφλοζίνη και η λιραγλουτίδη επιφέρουν μείωση και του καρδιαγγειακού θανάτου.

Επί μη επίτευξης του στόχου ξανά, προστίθεται και τρίτο φάρμακο ή αντικαθίσταται το δεύτερο με άλλο άλλης κατηγορίας. Εάν η HbA1c συνεχίζει να είναι πολύ υψηλότερη από τον στόχο προστίθεται μετά το δεύτερο φάρμακο ενέσιμη θεραπεία (βασική ινσουλίνη ή αγωνιστής υποδοχέων GLP- 1).

Στην περίπτωση HbA1c > 9% με παρουσία συμπτωμάτων υπεργλυκαιμίας εξ' αρχής προστίθεται στο θεραπευτικό σχήμα βασική ινσουλίνη μαζί με την δίαιτα, την άσκηση, την μετφορμίνη.

Το τελικό θεραπευτικό βήμα είναι η εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας (βασική και γευματική) με δισκία. Στο διάγραμμα 2.1 που ακολουθεί φαίνονται συνοπτικά τα προαναφερθέντα βήματα^[1,2].

Διάγραμμα 2.1^[1]



Όσον αφορά την θεραπευτική αντιμετώπιση του Σ.Δ τ.1 αποσκοπεί στην αναπλήρωση της παντελώς ελλείπουσας ενδογενούς ινσουλίνης. Επιδιώκεται καθ' όλο το 24ωρο, χαμηλό και κατά το δυνατόν σταθερό επίπεδο ινσουλιναϊμίας (βασική ινσουλιναϊμία-basal) η οποία επιτυγχάνεται με τα σκευάσματα ινσουλίνης μέσης και μακράς δράσης. Τα τρία κύρια γεύματα καλύπτονται με την χορήγηση δόσεων εφόδου (bolus) σκευασμάτων ινσουλίνης ταχείας δράσης. Δόσεις εφόδου μπορεί να χορηγηθούν εκτάκτως για την αντιμετώπιση εξαιρετικά αυξημένων τιμών γλυκόζης.

Η δόση της βασικής ινσουλίνης αναπροσαρμόζεται ανά 2-3 ημέρες με βάση το πρωινό σάκχαρο νηστείας και στόχο 80- 130 mg/dL. Στόχος τιμής γλυκόζης προγευματικά είναι 80- 130mg/dL και μεταγευματικά 140- 160mg/dL. Η χορήγηση ινσουλίνης πέρα της μεθόδου των πολλαπλών ενέσεων ημερησίως, μπορεί να γίνει με συνεχή υποδόρια έγχυση με φορητή αντλία^[1].

Τα βασικά χαρακτηριστικά των κύριων φαρμακευτικών κατηγοριών συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 2.1^[1,2]

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΚΥΡΙΑ ΔΡΑΣΗ	ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΚΟΣΤΟΣ
ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ	Υψηλή	Μείωση ηπατικής νεογλυκογένεσης. Ευόδωση έκκρισης ινκρετινών. Δράση στο έντερο	Όχι υπογλυκαιμίες. Ουδέτερη ή και ευνοϊκή δράση στο ΣΒ. Ευνοϊκή δράση σε ΚΑ παράγοντες κινδύνου. Μεγάλη εμπειρία. Χαμηλό κόστος. Καρδιαγγειακά οφέλη (UKPDS).	ΓΕΣ διαταραχές Μείωση επιπέδων Β12. Σπάνια γαλακτική οξέωση. Αντένδειξη σε eGFR<30ml/min.	Πολύ χαμηλό.

ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟ ΥΡΙΕΣ (2 ^{ης} γενιάς)	Υψηλή αλλά πρόσκαιρη	Αύξηση έκκρισης ινσουλίνης από τα β- κύτταρα.	Ταχεία επίτευξη ευγλυκαιμίας. Χαμηλό κόστος, μεγάλη εμπειρία.	Υπογλυκαιμίες (κυρίως με γλιβενκλαμίδη, λιγότερες με γλιμεπιρίδη και ακόμα λιγότερες με γλικλαζίδη). Σε χαμηλό eGFR προσοχή στις υπογλυκαιμίες. Αύξηση ΣΒ.	Χαμηλό
ΘΕΙΑΖΟΛΙΝΕΔΙ ΟΝΕΣ (ΠΙΟΓΛΙΤΑΖΟΝ Η)	Υψηλή	Μείωση της αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη. Αύξηση της λιπογένεσης	Όχι υπογλυκαιμίες. Διατήρηση γλυκαιμικών στόχων. Βελτίωση διαβητικής δυσλιπιδαιμίας. Θετική δράση στην λιπώδη διήθηση ήπατος. Καρδιαγγειακό όφελος (PROACTIVE, IRIS).	Οιδήματα Κατάγματα Καρδιακή ανεπάρκεια Αύξηση ΣΒ (όχι όμως μεταβολικά δυσμενής) Πιθανή αύξηση καρκίνου κύστεως.	Χαμηλό- μέσο
DPP-4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ	Μέση	Γλυκοζοεξα ρτώμενη έκκριση ινσουλίνης και αναστολή έκκριση γλυκαγόνης.	Όχι υπογλυκαιμίες. Όχι αύξηση ΣΒ. ΚΑ ασφάλεια (όχι σαξαγλιπτίνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια) (TECOS, SAVOR, EXAMINE). Φάρμακα επιλογής σε νεφρική ανεπάρκεια.	Όχι ισχυρά φάρμακα. Ανησυχίες για παγκρεατίτιδα. Σπάνια αρθραλγίες.	Υψηλό
GLP-1 ΜΙΜΗΤΙΚΑ	Μεγάλη	Γλυκοζοεξα ρτώμενη έκκριση ινσουλίνης και αναστολή έκκριση γλυκαγόνης.	Όχι υπογλυκαιμίες Μείωση του ΣΒ. ΚΑ όφελος (με λιραγλουτίδη, μελέτη LEADER) Καρδιαγγειακή ασφάλεια (μελέτη ELIXA με λιξισενατίδη)	ΓΕΣ διαταραχές (ναυτία, έμετοι). Ανησυχία για παγκρεατίτιδα. Όχι σε eGFR< 50ml/min πλην της λιραγλουτίδης και της εξενατίδης που χορηγούνται με προσοχή σε eGFR έως 30ml/min.	Πολύ υψηλό
SGLT-2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ	Μέση (Μεγάλη σε υψηλότερες HbA1c)	Αναστολή νεφρικής επαναπρόσ ληψης γλυκόζης.	Όχι υπογλυκαιμίες. Μείωση ΣΒ. Μη ινσουλινοεξαρτώμενος τρόπος δράσης. Μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (εμπαγλιφλοζίνη).	Δεν χορηγείται σε ΧΝΝ. Λοιμώξεις ουρογεννητικού. Ευγλυκαιμική ΔΚΟ. Προσοχή σε αφυδάτωση ιδίως σε ηλικιωμένους. Προσοχή σε νεφρική ανεπάρκεια: Πλήρης δόση σε eGFR> 60ml/min, μειωμένη δόση για εμπαγλιφλοζίνη και καναγλιφλοζίνη σε eGFR 45-60ml/min.	Υψηλό

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΤΥΠΟΥ	Υψηλή	Αναπλήρωση η ελλείπουσας ενδογενούς ινσουλίνης.	Ουδέτερη επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.	Αύξηση ΣΒ. Μεγαλύτερος κίνδυνος υπογλυκαιμιών με την ανθρώπινη ινσουλίνη σε σχέση με τα ανάλογα. Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης	Χαμηλό
	ΑΝΑΛΟΓΑ					Υψηλό

3. ΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι χρόνιες επιπλοκές του Σ.Δ είναι το αποτέλεσμα της βλάβης των μεγάλων αγγείων (διαβητική μακρο-αγγειοπάθεια) και των μικρών αγγείων (διαβητική μικρο-αγγειοπάθεια).

Μακρο-αγγειοπάθεια

Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση αθηροσκληρυντικών αλλοιώσεων στις αρτηρίες μεγάλου διαμετρήματος. Προσβάλλει τις στεφανιαίες αρτηρίες, τις καρωτίδες, τις εγκεφαλικές αρτηρίες και τις αρτηρίες των κάτω άκρων και εξελισσόμενη οδηγεί στην εμφάνιση κλινικών οντοτήτων όπως:

- Η στεφανιαία νόσος (ισχαιμία και έμφραγμα του μυοκαρδίου)
- Το αγγειακό εγκεφαλικό (θρομβοεμβολικό) επεισόδιο
- Η περιφερική αποφρακτική αρτηριακή νόσος

Παθολογοανατομικά, οι βλάβες των αγγείων στην μακροαγγειοπάθεια δεν διαφέρουν από εκείνες που παρατηρούνται στην αθηροσκλήρωση των μη διαβητικών. Στην περιφερική αρτηριακή νόσο των διαβητικών παρατηρείται συχνά, επιπλέον των τυπικών αθηροσκληρυντικών αλλοιώσεων αποτίτάνωση του μέσου χιτώνα των αρτηριών (σκλήρυνση Monckeberg).

Επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι διαβητικοί παρουσιάζουν αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις των μεγάλων αγγείων σε πολύ μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Στους διαβητικούς άνδρες η συχνότητα αυτή είναι 2-8 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με την συχνότητα στους μη διαβητικούς. Στις γυναίκες η συχνότητα είναι επίσης μεγαλύτερη από την αντίστοιχη στις μη διαβητικές γυναίκες, όχι όμως τόσο μεγαλύτερη όσο των ανδρών, αλλά μετά την εμμηνόπαυση αυξάνει ραγδαία, σε βαθμό που να αγγίζει τη συχνότητα των διαβητικών ανδρών. Οι

ασθενείς με Σ.Δ τ.2 εμφανίζουν μακροαγγειοπάθεια σε σημαντικό ποσοστό ήδη κατά την διάγνωση του Σ.Δ^[2].

- Στεφανιαία νόσος : Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και για τα δύο φύλα αυξάνει ισότιμα λόγω του Σ.Δ ή λόγω ιστορικού εμφράγματος μυοκαρδίου και προφανώς και τα δύο δρουν συνεργικά. Επίσης ο Σ.Δ τ.2 σχετίζεται με επιμέρους παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ. Μεταξύ των ενηλίκων με Σ.Δ τ.2 η επίπτωση της υπέρτασης φθάνει 75% με 85%, της αυξημένης LDL 70% με 80% και 60% με 70% της παχυσαρκίας. Η ΚΑΝ αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου για τους ασθενείς με Σ.Δ τ.2 και ο διαβήτης σχετίζεται με 2- 4 φορές αυξημένη θνητότητα λόγω στεφανιαίας νόσου. Επίσης, παρατηρείται αυξημένη θνησιμότητα μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου και χειρότερη συνολικά πρόγνωση με ΚΑΝ.

Η μελέτη ACCORD σχεδιάστηκε για να διερευνήσει κατά πόσον η θεραπεία με στόχο κοντά στον φυσιολογικό γλυκαιμικό έλεγχο μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων στον Σ.Δ τ.2. Περισσότεροι από 10.000 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες είτε με συμβατική θεραπεία με στόχο HbA1c μεταξύ 7.0%- 8.0% είτε εντατικοποιημένη θεραπευτική στρατηγική με στόχο HbA1c < 6.0%. Η μέση HbA1c με την συμβατική θεραπεία ήταν 7.5% ενώ με την εντατικοποιημένη ήταν 6.4%. Εν τέλει, η εντατικοποιημένη στρατηγική συσχετίστηκε με 22% αύξηση της θνητότητας από όλες τις αιτίες και η μελέτη διεκόπη μετά από follow- up 3.4 έτη.

Στην μελέτη ADVANCE τυχαιοποιήθηκαν 11.140 άτομα σε εντατικοποιημένο γλυκαιμικό έλεγχο (με αρχική θεραπεία σουλφονουλουρία γλικλαζίδη και επιπρόσθετες θεραπευτικές αγωγές ώστε να επιτευχθεί HbA1c < 6.5%) και σε γλυκαιμικό έλεγχο βάσει των στόχων των εκάστοτε τοπικών guidelines. Η μέση HbA1c στο εντατικοποιημένο και στο άλλο group ήταν αντίστοιχα 6.3% και 7.0%. Η εντατικοποιημένη θεραπεία σχετίστηκε με μείωση 10% του αρχικού καταληκτικού

σημείου των μείζονων μακροαγγειακών και μικροαγγειακών συμβαμάτων (HR 0.90; 95% CI, 0.82- 0.98 P=0.01), αρχικά σαν αποτέλεσμα της μείωσης της νεφροπάθειας. Παρόλα αυτά, όταν τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα μελετήθηκαν ξεχωριστά δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση (HR 0.94; 95% CI 0.84- 1.06 P= 0.32).

Εν κατακλείδι, ο γενικός στόχος HbA1c < 7% φαίνεται να είναι ικανοποιητικός για την πρόληψη της μακροαγγειακής νόσου (ACC/AHA, Class IIb recommendation; Level of Evidence A). Για κάποιες ομάδες ασθενών, χαμηλότερος στόχος HbA1c είναι ίσως ευεργετικός στην προσπάθεια μείωσης των μικροαγγειακών επιπλοκών (χαμηλός κίνδυνος υπογλυκαιμιών, μικρή διάρκεια Σ.Δ, μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης, χωρίς ΚΑΝ). Αντίθετα, σε ομάδες ασθενών με μεγάλη διάρκεια Σ.Δ, γνωστό ιστορικό βαριάς υπογλυκαιμίας, εκσεσημασμένης αθηροσκλήρωσης, προχωρημένης ηλικίας και χαμηλού προσδόκιμου επιβίωσης, οι κίνδυνοι από τον αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο υπερτερούν σε σχέση με τα οφέλη. Εδώ υψηλότερος στόχος HbA1c είναι προτιμότερος (7.5%- 8.0% ή ακόμα και λίγο υψηλότερος)^[13].

- Αγγειακό εγκεφαλικό (θρομβοεμβολικό) επεισόδιο: Οι τύποι των εγκεφαλικών επεισοδίων που εμφανίζουν συχνότερα οι διαβητικοί ασθενείς διαφέρουν από εκείνους που εμφανίζουν οι μη διαβητικοί. Οι ασθενείς με Σ.Δ εμφανίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό ισχαιμικά ΑΕΕ σε σύγκριση με τα αιμορραγικά ενώ τα κενотоπιώδη έμφρακτα (lacunar infarcts) είναι ο πιο κοινός τύπος εγκεφαλικού επεισοδίου. Αυτό εξηγείται λόγω αυξημένης συχνότητας μικροαγγειακής νόσου και της συνυπάρχουσας αρτηριακής υπέρτασης στους ασθενείς αυτούς. Η πρόγνυσή τους επίσης διαφέρει ανάλογα με την συνύπαρξη Σ.Δ. καθώς ο διαβήτης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για επόμενο ΑΕΕ, μεγαλύτερη λειτουργική αναπηρία, μακρύτερη νοσηλεία και αυξημένη θνητότητα. Έχει ακόμη συσχετιστεί με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης άνοιας μετά από ΑΕΕ^[14].

Μελέτη με 17380 συμμετέχοντες, 5300 διαβητικούς και 12080 προδιαβητικούς με μέσο όρο ηλικίας 52.6 ± 10.9 έτη και follow-up 6.9 έτη, στόχο είχε να δείξει την σχέση της πρωτεϊνουρίας με τον κίνδυνο για ΑΕΕ. Με βάση το dipstick ούρων της αρχικής επίσκεψης και 2 χρόνια μετά, προέκυψαν οι εξής κατηγορίες συμμετεχόντων: 1) χωρίς πρωτεϊνουρία 2) διαλείπουσα πρωτεϊνουρία 3) παροδική και 4) επίμονη πρωτεϊνουρία. Κατά την διάρκεια της παρακολούθησης 751 συμμετέχοντες εμφάνισαν ΑΕΕ. Ο κίνδυνος βρέθηκε αυξημένος για τους ασθενείς με επίμονη πρωτεϊνουρία (HR 1.64%; 95% CI, 1.18- 2.30), με παροδική (HR 1.52; 95% CI, 1.22- 1.89) και με διαλείπουσα (HR 1.42; 95% CI, 1.01-2.02) σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που δεν εμφάνισαν πρωτεϊνουρία. Η επίμονη πρωτεϊνουρία φάνηκε να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο για ΑΕΕ στους προδιαβητικούς συμμετέχοντες (HR 2.58; 95% CI, 1.58- 4.22) σε σχέση με τους ήδη διαβητικούς (HR 1.35; 95% CI, 0.86- 2.12). Τέλος η μείωση της πρωτεϊνουρίας συνέβαλλε στην μείωση της επίπτωσης των εγκεφαλικών επεισοδίων (HR 0.88; 95% CI, 0.81- 0.95)^[15].

- Περιφερική αποφρακτική αρτηριακή νόσος: Είναι η κύρια εκδήλωση της αθηροσκλήρωσης και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας και θνητότητας από όλα τα αίτια. Ακόμη, αυξάνει τον κίνδυνο λειτουργικής αναπηρίας, επαναγγείωσης του κάτω άκρου και ακρωτηριασμού. Η περιφερική αρτηριακή νόσος είναι κοινή επιπλοκή στους διαβητικούς τ.2 ασθενείς, με τριπλάσιο κίνδυνο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Επίσης τείνει να εξελίσσεται ταχύτερα και με χειρότερη πρόγνωση στους ασθενείς αυτούς. Βιοδείκτες ενδεικτικοί φλεγμονής ή/και πήξης όπως η CRP, D-dimers, ινωδογόνο, ίσως σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για περιφερική αρτηριακή νόσο ή/και με χειρότερη πρόγνωση.

Το κυριότερο σύμπτωμά της αποτελεί η διαλείπουσα χλωρότητα, η οποία χαρακτηρίζεται συνήθως ως ένα παροδικό συσφιγκτικού τύπου άλγος που εμφανίζεται

με την βάδιση, το οποίο υφίεται με την ανάπαυση και διαρκεί περισσότερο των 2 εβδομάδων. Η εντόπιση του άλγους εξαρτάται ανάλογα από την ανατομική θέση της βλάβης. Η ταξινόμηση κατά Fontaine περιλαμβάνει 4 στάδια: Στάδιο 1 Ασυμπτωματική νόσος, Στάδιο 2 διαλείπουσα χωλότητα (2Α χωλότητα για απόσταση βαδίσματος > 200 μέτρα, 2Β χωλότητα για απόσταση βαδίσματος < 200 μέτρα), Στάδιο 3 άλγος ηρεμίας, Στάδιο 4 απώλεια ιστού (ισχαιμικό έλκος, γάγγραινα).

Στην μελέτη BARI 2D, με 1479 διαβητικούς ασθενείς συμμετέχοντες χωρισμένους σε 2 ομάδες βάση θεραπευτικής στρατηγικής (IS insulin- sensitizing, IP insulin- providing) με ABI (ankle- branchial index) αρχικής επίσκεψης 0.91- 1.30 και follow- up 4.6 έτη, 303 συμμετέχοντες εμφάνισαν περιφερική αρτηριακή νόσο. Η ηλικία, το φύλο και οι καπνιστικές συνήθειες σχετίστηκαν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την αρτηριακή νόσο. Η διαστρωμάτωση έδειξε ότι αλλαγές στο BMI, LDL, HDL, στην συστολική αρτηριακή πίεση και στην παλμική πίεση ήταν σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες στην IS στρατηγική, ενώ αλλαγές στην HbA1c ήταν σημαντικότερες στην IP στρατηγική όσον αφορά την εμφάνιση περιφερικής αρτηριακής νόσου^[16].

Μικρο-αγγειοπάθεια

Προσβάλλονται τα τριχοειδικά και προτριχοειδικά αγγεία με αποτέλεσμα την πρόκληση κλινικών οντοτήτων όπως:

- Διαβητική νεφροπάθεια: Ο Σ.Δ είναι σήμερα η πρώτη αιτία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας. Η ΧΝΝ διαγιγνώσκεται από την επίμονη παρουσία αυξημένης απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα, χαμηλού eGFR ή άλλων ευρημάτων χαρακτηριστικών νεφρικής βλάβης. Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝΦ) εμφανίζεται σε ποσοστό 20- 40% των ασθενών με διαβήτη, συνήθως με διάρκεια νόσου 10 έτη για τους τύπου 1 ενώ στους τύπου 2 μπορεί να συνυπάρχει και κατά την διάγνωση.

Τουλάχιστον μία φορά κατ' έτος πρέπει να γίνεται μέτρηση του λόγου λευκωματίνης (αλβουμίνης)/ κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων πίνακας (πίνακας 3.1), της κρεατινίνης στον ορό καθώς και υπολογισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR). Ο προσδιορισμός του ρυθμού απέκκρισης λευκωματίνης στην συλλογή ούρων 24/ωρου επίσης χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της νεφρικής βλάβης, αποτελεί βέβαια χρονοβόρα και φορτική για τον ασθενή διαδικασία^[17].

Πίνακας 3.1 Ορισμός κατηγοριών απέκκρισης λευκωματίνης

Λόγος λευκωματίνης (αλβουμίνης) προς κρεατινίνη ούρων mg/g	
Φυσιολογική	<30
Ήπια αύξηση της αποβαλλόμενης λευκωματίνης	30- 300
Σημαντική αύξηση της αποβαλλόμενης λευκωματίνης	>300

* Για την διάγνωση της λευκωματινουρίας πρέπει να είναι θετικές τουλάχιστον 2 από 3 μετρήσεις σε διάστημα 3- 6 μηνών^[1].

Όσον αφορά την διάγνωση της ΔΝΦ, είναι συνήθως κλινική βασιζόμενη στην παρουσία αλβουμινουρίας ή/και μειωμένου eGFR με απουσία σημείων και συμπτωμάτων άλλων πρωταρχικών αιτιών νεφρικής βλάβης. Η τυπική εμφάνιση της ΔΝΦ σχετίζεται με αυξημένη διάρκεια Σ.Δ, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, αλβουμινουρία χωρίς αιματουρία και σταδιακή επιδείνωση της νεφρικής νόσου. Παρόλαυτα, σημεία ΧΝΝ μπορεί να είναι εμφανή στην διάγνωση ή χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια στον Σ.Δ. τ.2 ενώ έχει παρατηρηθεί μειωμένο eGFR χωρίς λευκωματινουρία και στους δύο τύπους διαβήτη.

Το ενεργό ίζημα ούρων (που περιλαμβάνει ερυθρά αιμοσφαίρια ή πυοσφαίρια), η ταχέως επιδεινούμενη αλβουμινουρία ή το νεφρωσικό σύνδρομο, η οξεία μείωση του eGFR ή η απουσία αμφιβληστροειδοπάθειας είναι ενδεικτικά νεφροπάθειας μη διαβητικής αιτιολογίας. Για τους ασθενείς αυτούς η παραπομπή σε νεφρολόγο για περαιτέρω διερεύνηση και πιθανότατα βιοψία νεφρού κρίνεται απαραίτητη^[17].

Πίνακας 3.2 Πρόγνωση εξέλιξης της ΧΝΝ ανάλογα με το GFR και την λευκωματινουρία (αλβουμινουρία) ούρων (KDIGO 2012)

CKD Classification and Staging				Kidney damage stage Urine albumin/creatinine ratio Description and range		
Green: Low risk (LR) Yellow: Moderate risk (MR) Orange: High risk (HR) Red: Very high risk (VHR)				A1	A2	A3
				Normal to mild increase <30mg/g	Moderate increase 30-300 mg/g	Severe increase >300mg/g
Kidney function stage GFR (ml/min/1.73m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥ 90	LR	MR	HR
	G2	Mild decrease	60-89	LR	MR	HR
	G3a	Mild to moderate decrease	45-59	MR	HR	VHR
	G3b	Moderate to severe decrease	30-44	HR	VHR	VHR
	G4	Severe decrease	15-29	VHR	VHR	VHR
	G5	Kidney failure	< 15	VHR	VHR	VHR

- Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια: Η ΔΑ αποτελεί την συχνότερη μικροαγγειακή επιπλοκή του Σ.Δ. Προσβάλλει τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς (αρτηριακό και φλεβικό σκέλος, τριχοειδή). Είναι η κύρια αιτία απώλειας της όρασης στις ηλικίες 20-74 ετών. Το 2010, από τους περίπου 285 εκατομμύρια ασθενείς με διαβήτη παγκοσμίως, πάνω από το 1/3 έχουν σημεία ΔΑ ενώ το 1/3 έχει εμφανίσει σοβαρή μη παραγωγική ΔΑ ή παραγωγική ΔΑ ή οίδημα ωχράς κηλίδας διαβητικής αιτιολογίας. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με προοδευτική απώλεια της όρασης περιλαμβάνουν την διάρκεια του διαβήτη, την υπεργλυκαιμία και την υπέρταση^[19].

Ανάλογα με το είδος των βλαβών την κατατάσσουμε σε:

1. Μη παραγωγική (Ήπια- Μέτρια – Σοβαρή μορφή), η οποία χαρακτηρίζεται από

την εμφάνιση μικροανευρισμάτων, σκληρών και μαλακών εξιδρωμάτων,

στικτών ή κηλιδόμορφων

αιμορραγιών στον

αμφιβληστροειδή,

διαταραχές στο εύρος και

την πορεία των φλεβών

καθώς και τον σχηματισμό

αρτηριοφλεβικών

αναστομώσεων εντός του **Μη παραγωγική ΔΑ. 51 ετών διαβητικός ασθενής με μικροανευρίσματα^[18].**

αμφιβληστροειδούς (Intra Retinal Microvascular Abnormalities- IRMA).



2. Παραγωγική (Ήπια- Μέτρια- Σοβαρή μορφή), η οποία χαρακτηρίζεται από

νεοαγγείωση στο οπτικό νεύρο και στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς και



Παραγωγική ΔΑ με νεοαγγείωση του οπτικού δίσκου^[18].

η οποία μπορεί να οδηγήσει

σε υποτροπιάζουσα

ενδοϋαλοειδική αιμορραγία

καθώς και ανάπτυξη ινώδους

ιστού με επακόλουθη έλξη και

αποκόλληση του

αμφιβληστροειδούς, η οποία

οδηγεί τελικά σε τύφλωση.

3. Ωχροπάθεια, η οποία χαρακτηρίζεται από εστιακό ή διάχυτο οίδημα της ωχράς κηλίδας, με αποτέλεσμα τη σημαντικού βαθμού μείωση της οπτικής οξύτητας^[1].



Διαβητικό οίδημα ωχράς κηλίδας με υποφλοιώδες οίδημα και εξιδρώματα^[18].

Στους ασθενείς με Σ.Δ τ.2 πρέπει να

γίνεται εξέταση του βυθού κατόπιν μυδρίασης κατά την διάγνωση ενώ στους τ.1 ηλικίας άνω των 10 ετών, πέντε χρόνια μετά την διάγνωση. Εάν κατά την πρώτη βυθοσκόπηση δεν υπάρχουν ευρήματα, αυτή επαναλαμβάνεται μετά από ένα έτος, και ακολούθως κάθε 2 έτη, εκτός εάν εμφανιστούν βλάβες οπότε ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται ανά εξάμηνο ή και συχνότερα ανάλογα με την βαρύτητα των βλαβών.

- Διαβητική νευροπάθεια: Η διαβητική νευροπάθεια (ΔΝ) είναι μία διάγνωση εξ' αποκλεισμού καθότι νευροπάθειες μη διαβητικής αιτιολογίας (όπως αλκοολική, έλλειψη βιταμίνης B12, σύνδρομο παγίδευσης νεύρων) μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με Σ.Δ και οι οποίες είναι συνήθως ιάσιμες. Η συχνότητα της ΔΝ υπολογίζεται περίπου 30% ενώ πάνω από το 50% των διαβητικών ασθενών θα αναπτύξει ΔΝ κατά την διάρκεια της νόσου του^[20].

Δεν υπάρχει ομοφωνία στην διεθνή βιβλιογραφία για την ταξινόμηση της ΔΝ. Κατά την πιο πρακτική από κλινικής πλευράς ταξινόμηση, η ΔΝ διακρίνεται σε:

1. Συμμετρική αισθητικοκινητική ή Περιφερική Νευροπάθεια (ΣΠΝ)
2. Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΝΑΝΣ)
3. Ειδικά Σύνδρομα.
 - Μονονευροπάθεια εστιακή ή πολυεστιακή

- Επώδυνη Νευροπάθεια
- Διαβητική Μυατροφία
- Θωρακοκοιλιακή Νευροπάθεια
- Οξεία Νευροπάθεια λόγω ταχείας ρύθμισης της γλυκαιμίας.

Μερικές μορφές ΔΝ εμφανίζονται οξέως και είναι αναστρέψιμες, ενώ οι συχνότερες είναι προοδευτικές μορφές και χρόνιες, με λανθάνουσα έναρξη όπου δεν παρατηρείται επάνοδος της λειτουργίας των νευρικών στελεχών στα φυσιολογικά επίπεδα, δηλαδή οι βλάβες είναι μη αναστρέψιμες^[1].

Όσον αφορά την παθογένεια της ΔΝ δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη αλλά σ' αυτή συμμετέχουν διαταραχές του μεταβολισμού και της αιμάτωσης των νευρών. Η υπεργλυκαιμία

αποτελεί τον κύριο μηχανισμό της ΔΝ.

Στον τύπο 2 διαβήτη, η

υπερλιπιδαιμία

παίζει επίσης

πολύ σημαντικό

ρόλο. Τα μειωμένα

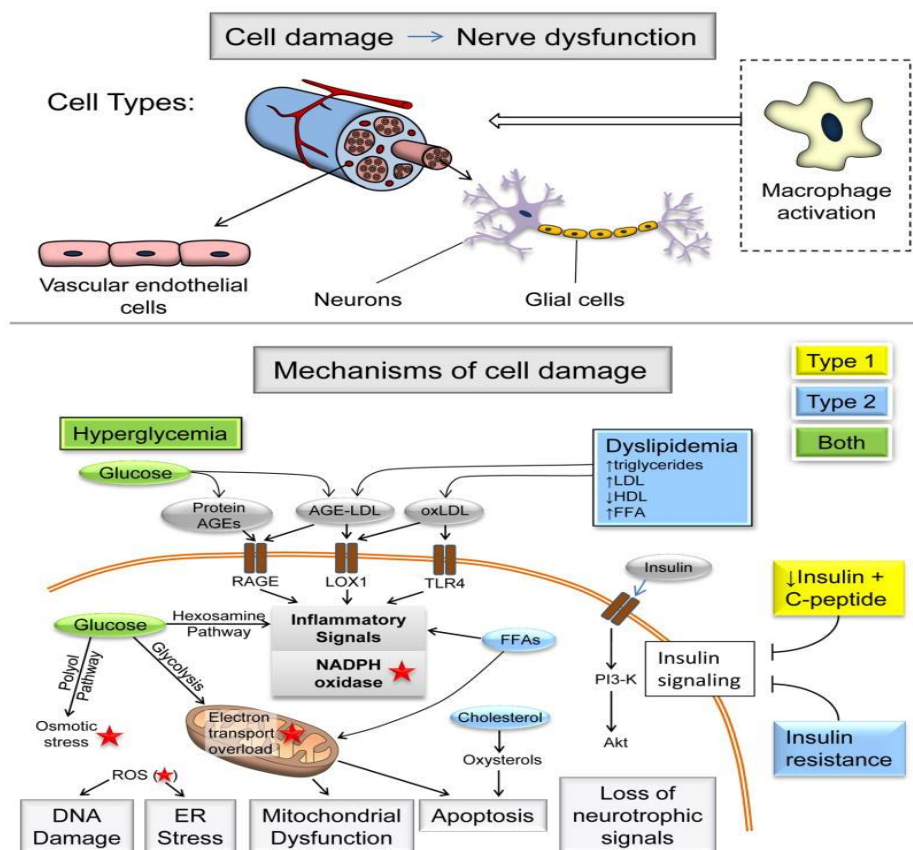
επίπεδα

ινσουλίνης και του

C- πεπτιδίου στον

τύπου 1 Σ.Δ και η **Εικόνα 3.1**^[20]

μειωμένη ευαισθησία στη ινσουλίνη των νευρώνων στον Σ.Δ τ.2 θεωρούνται ότι



συμβάλλουν στην παθογένεση της ΔΝ. Στην εικόνα 3.1 φαίνονται σχηματικά οι παθογενετικοί μηχανισμοί της ΔΝ^[20].

Η συμμετρική περιφερική πολυνευροπάθεια (ΣΠΝ) είναι ο πιο κοινός τρόπος εκδήλωσης της ΔΝ. Προσβάλλει τα περιφερικά νεύρα συμμετρικά κυρίως των κάτω άκρων και ειδικότερα των άκρων ποδών με κατανομή «κάλτσας» αλλά σε προχωρημένα στάδια και των άνω άκρων με κατανομή «γαντιών». Είναι κατά κύριο λόγο αισθητικού τύπου αλλά προϊόντος του χρόνου μπορεί να εμφανισθούν και βλάβες κινητικού τύπου.

Τα συνήθη συμπτώματα (όταν υπάρχουν) περιλαμβάνουν παραισθησίες, υπεραισθησίες, αιμωδίες, καυσαλγίες, αίσθημα θερμότητας και επώδυνη αίσθηση στην επαφή με τα κλινοσκεπάσματα (αλλοδυνία), διαξιφιστικά άλγη, άλγος στον άκρο πόδα και τις κνήμες. Όλα τα είδη του νευροπαθητικού πόνου εμφανίζουν επίταση συνήθως κατά την νύκτα.

Τα συνήθη σημεία περιλαμβάνουν μείωση ή κατάργηση των αχίλλειων αντανακλαστικών, μείωση της αίσθησης του πόνου (έλεγχος με νυγμό), της αίσθησης της πίεσης (έλεγχος με μονοϊνίδιο 10gr.), της αίσθησης της αφής (έλεγχος με τολύπιο βάμβακος), της εν τω βάθει αισθητικότητας (έλεγχος της παλλαισθησίας με διαπασών 128 Hz) και της αίσθησης θερμού- ψυχρού (έλεγχος με θερμό- ψυχρό αντικείμενο). Η διαπίστωση δύο τουλάχιστον παθολογικών σημείων και αφού αποκλεισθεί η πιθανότητα ύπαρξης άλλης αιτιολογίας νευροπάθειας, θέτει την διάγνωση της ΔΝ.

Ο έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται κατά την διάγνωση του Σ.Δ τ.2 ή ακόμα και σε άτομα με προδιαβήτη που έχουν συμπτώματα ΣΠΝ. Στους ασθενείς με τ.1 Σ.Δ γίνεται έλεγχος 5 έτη μετά την διάγνωση και στη συνέχεια και στους δύο τύπους τουλάχιστον κάθε χρόνο^[1].

4. ΑΣΥΝΗΘΕΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

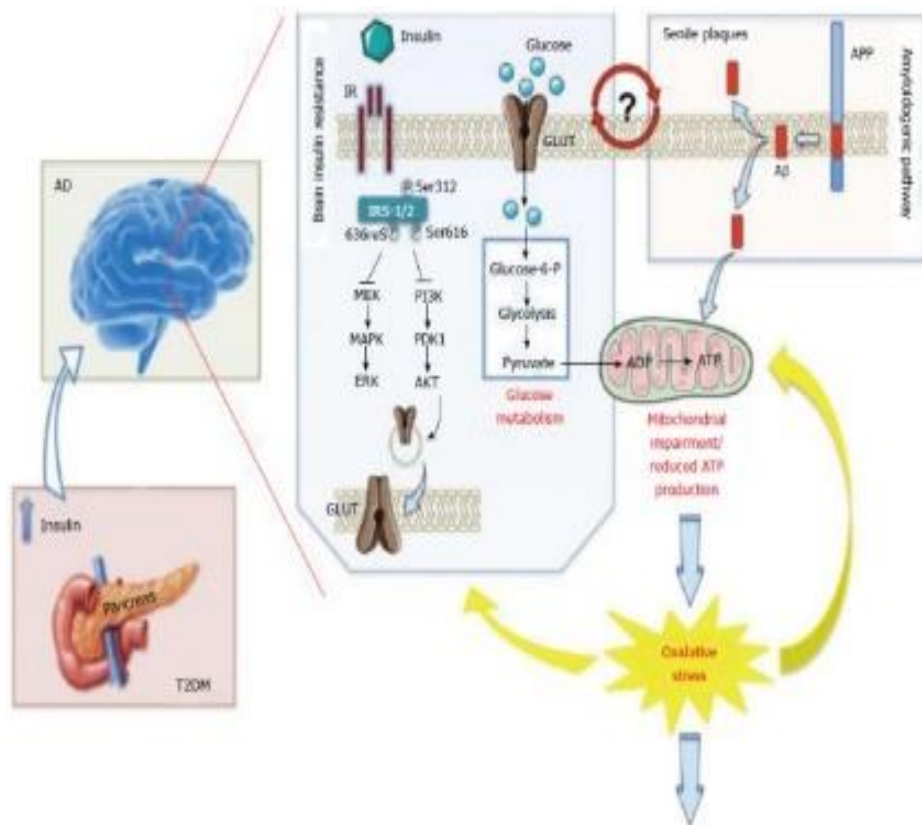
Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι ανάμεσα στις παθήσεις με τις περισσότερες επιπλοκές οι οποίες μάλιστα επηρεάζουν σημαντικά προς το χειρότερο την ποιότητα ζωής των ασθενών. Καθώς είναι μία συστηματική νόσος φαίνεται ότι εκτός από τις προαναφερθείσες συνήθεις μικρο- και μακρο-αγγειακές επιπλοκές, συχνά συνδυάζεται και με ασυνήθεις επιπλοκές όπως ο καρκίνος, η άνοια, η οστεοπόρωση, η βαρικοΐα, η άπνοια ύπνου, ψυχιατρικές διαταραχές όπως διατροφικές διαταραχές, κατάθλιψη-αγχώδεις διαταραχές και τέλος περιοδοντίτιδα.

Η γνωσιακή δυσλειτουργία με το ευρύ φάσμα της, από ήπια βαθμού έως άνοια είναι μία από τις χρόνιες επιπλοκές του Σ.Δ. Και οι δύο εμφανίζονται συνήθως σε ηλικιωμένους. Υπάρχει ισχυρή ένδειξη ότι ο Σ.Δ. τ. 2 αυξάνει τον κίνδυνο άνοιας με τη μορφή της αγγειακής άνοιας, της νόσου Alzheimer και της μικτού τύπου άνοιας. Ακόμα και στην προδιαβητική κατάσταση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ν. Alzheimer και άνοιας που δεν σχετίζεται με την μελλοντική ανάπτυξη διαβήτη. Περίπου 80% των ασθενών με ν. Alzheimer έχουν διαβήτη ή IFG.

Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου φαίνεται να είναι η ηλικία έναρξης του διαβήτη πριν τα 65 έτη, ή η διάρκεια της νόσου πάνω από 10 χρόνια, η θεραπεία με ινσουλίνη και η παρουσία διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Σύμφωνα με δεδομένα της μελέτης ACCORD φάνηκε ότι η γνωσιακή δυσλειτουργία ήταν αναμενόμενη επιπλοκή σε ασθενείς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια οι οποίοι μάλιστα διαπιστώθηκε ότι είχαν χαμηλότερο Mini- Mental State Examination(MMSE).

Όσον αφορά την παθοφυσιολογική σύνδεση της γνωσιακής έκπτωσης και του διαβήτη φαίνεται ότι ρόλο κλειδί διαδραματίζει η δυσλειτουργία της ινσουλίνης που προκαλεί την νευροεκφύλιση στους διαβητικούς ασθενείς. Οξεία αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης πλάσματος συνδέεται με αύξηση των επιπέδων στο ENY και ενδοκυττάρια.

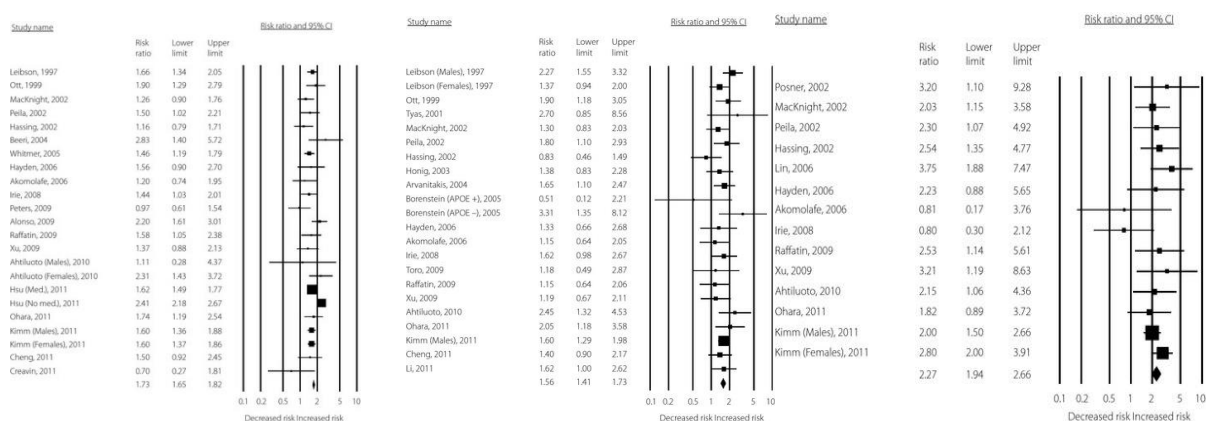
Επίσης έχει φανεί
 ότι η χρόνια
 υπερινσουλιναιμία
 προκαλεί μείωση
 των υποδοχέων
 ινσουλίνης στον
 αιματοεγκεφαλικό
 φραγμό με
 συνέπεια την
 μείωση των
 επιπέδων
 ινσουλίνης στον



εγκέφαλο και συνεπώς πυροδοτεί ή επιδεινώνει την νευρική γήρανση και την νευροεκφύλιση. Μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερινσουλιναιμία προκαλεί αύξηση στα επίπεδα β-αμυλοειδούς και στους παράγοντες φλεγμονής και μεταβάλλουν το αμυλοειδές στον εγκέφαλο. Άλλοι μηχανισμοί που συμβάλουν στην εμφάνιση γνωσιακής δυσλειτουργίας είναι η αθηροσκλήρωση και η νόσος των μικρών αγγείων, η χρόνια φλεγμονή και γενετικοί παράγοντες (ιδίως το αλληλίο ApoE4)^[3].

Τέλος, βάσει των αποτελεσμάτων μετα-ανάλυσης 28 προοπτικών μελετών παρατήρησης (follow up 2-30 έτη, 1.148.041 συμμετέχοντες- 89.708 διαβητικοί, 1.058.333 μη διαβητικοί) που διερεύνησε την σχέση μεταξύ διαβήτη και όλων των τύπων άνοιας, της ν. Alzheimer και της αγγειακής άνοιας φάνηκε ότι υπάρχει 73% αυξημένος κίνδυνος για όλους τους τύπους άνοιας, 56% για την ν. Alzheimer και 127%

για αγγειακή άνοια στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με τους μη-διαβητικούς^[4].

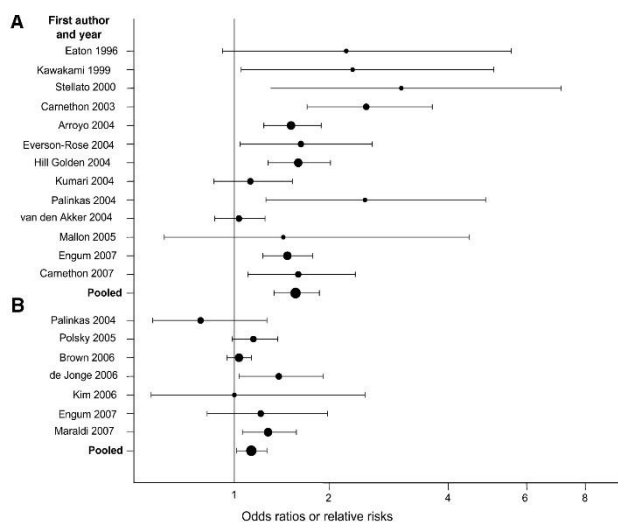


Ανάμεσα τώρα στις ψυχιατρικές επιπλοκές του διαβήτη αξίζει να αναφερθούν η κατάθλιψη- αγχώδης διαταραχή και οι διατροφικές διαταραχές .

Η κατάθλιψη σχετίζεται συνήθως με επιβλαβείς συμπεριφορές υγείας όπως κάπνισμα, ελλιπή φυσική δραστηριότητα οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο για τύπου 2 διαβήτη. Επίσης σχετίζεται με κεντρική παχυσαρκία, πιθανότατα με επηρεασμένη ανοχή στην γλυκόζη και με παθοφυσιολογικές καταστάσεις όπως ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος- υπόφυση- επινεφρίδια, του συμπαθητικού συστήματος και προ-φλεγμονωδών κυτοκινών που μπορούν να προκαλέσουν αντίσταση στην ινσουλίνη και να συμβάλλουν στον κίνδυνο για διαβήτη.

Ο διαβήτης από την άλλη είναι πιθανό να αυξάνει τον κίνδυνο κατάθλιψης λόγω της αίσθησης της απειλής και της απώλειας που σχετίζονται με την διάγνωση και τις ουσιώδεις αλλαγές στον τρόπο ζωής που είναι απαραίτητες ώστε να αποφευχθούν οι απώτερες επιπλοκές. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η σχέση έκθεσης/ έκβασης μεταξύ αυτών των δύο συνθηκών είναι αμφίδρομη.

Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης 18 προοπτικών μελετών (11 από τις οποίες διερευνούν την σχέση της προϋπάρχουσας κατάθλιψης με την εμφάνιση διαβήτη, 5 την αντίστροφη σχέση δηλαδή την εμφάνιση κατάθλιψης σε διαβητικούς ασθενείς και 2 και



τις δύο σχέσεις) δείχνουν ότι η κατάθλιψη σχετίζεται με 60% αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης τύπου 2 διαβήτη ενώ ο Σ.Δ.τ. 2 σχετίζεται με μέτριο (15%) κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης^[5].

Διατροφικές διαταραχές όπως το σύνδρομο υπερφαγίας (BED) και

νυκτερινής υπερφαγίας (NES) συχνά εμφανίζονται σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα. Το BED χαρακτηρίζεται από βρώση μεγάλων ποσοτήτων τροφής με απώλεια του ελέγχου για μια περίοδο 2 ωρών. Το NES χαρακτηρίζεται από καθυστέρηση του κιρκάδιου ρυθμού της σίτισης με τρόπο τέτοιο ώστε $\geq 25\%$ της ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων επισυμβαίνει μετά το δείπνο ή/και υπάρχουν τουλάχιστον 3 νυκτερινές αφυπνίσεις ανά εβδομάδα που συνοδεύονται με φαγητό.

Το BED συναντάται συχνά σε τύπου 2 διαβήτη. Μελέτες δείχνουν μεγάλη απόκλιση της επίπτωσής του σε ασθενείς με Σ.Δ.τ. 2 που κυμαίνεται από 2,5%- 25.6% με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Τα ποσοστά του υποκλινικού BED κυμαίνονται από 7% έως 14%. Οι διαβητικοί ασθενείς με BED διαφέρουν αρκετά από τους διαβητικούς χωρίς σύνδρομο υπερφαγίας. Τείνουν να είναι νεότεροι ηλικιακά, έχουν υψηλότερο BMI, έχουν συχνότερα καταθλιπτική συμπτωματολογία και γενικά περισσότερη ψυχοπαθολογία. Ο γλυκαιμικός έλεγχος και τα επίπεδα της HbA1c δεν διαφέρουν σε καμία μελέτη μεταξύ ασθενών με και χωρίς BED.

Το NES σχετίζεται με μειωμένη συμμόρφωση στην δίαιτα, στην άσκηση και στον γλυκαιμικό έλεγχο. Φαίνεται να υπάρχει αυξημένος σχετικός κίνδυνος για παχυσαρκία, τιμές HbA1c $> 7\%$ και εμφάνιση δύο ή περισσότερων επιπλοκών του διαβήτη^[5].

Μία άλλη χρόνια επιπλοκή του διαβήτη που μελετάται παγκοσμίως όλο και περισσότερο είναι η οστεοπόρωση. Ο διαβήτης μπορεί να επηρεάσει τα οστά με διάφορους μηχανισμούς μερικοί από τους οποίους έχουν αντικρουόμενη επίδραση. Η παχυσαρκία, κοινή στο Σ.Δ τ.2 σχετίζεται ισχυρά με αυξημένη οστική πυκνότητα (BMD- Bone Mass Density), πιθανά λόγω ορμονικών παραγόντων όπως η ινσουλίνη, τα οιστρογόνα και η λεπτίνη. Τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης με την πρόοδο του Σ.Δ τ.2 μπορεί να προκαλέσουν μείωση του BMD. Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αλληλοεπιδρούν με διάφορες πρωτεΐνες με αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις τελικών προϊόντων υψηλής μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) στο κολλαγόνο που επηρεάζουν αρνητικά την υγεία των οστών. Μία άλλη έμμεση επίδραση της υπεργλυκαιμίας είναι η γλυκοζουρία που προκαλεί ασβεστιουρία. Αυτό έχει σαν επίπτωση μειωμένα επίπεδα ασβεστίου και ταχύτατη απώλεια οστικής μάζας. Επίσης ο επηρεασμένος μεταβολισμός της βιταμίνης D οδηγεί σε διαβητική οστεοπενία. Οι μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη προκαλούν μειωμένη ροή αίματος στα οστά και ίσως συμβάλλουν στην απώλεια της οστικής μάζας.

Παρόλα αυτά σωστότερο θα ήταν να επικεντρωθούμε στον κίνδυνο κατάγματος βάση συνδυασμού παραγόντων και όχι τόσο στο T- score (φυσιολογικό BMD ≥ -1 , οστεοπενία $-1 \leq \text{T- score} \leq -2.5$, οστεοπόρωση $\text{T- score} \leq -2.5$). Οι παράγοντες κινδύνου για κάταγμα ισχίου ανεξάρτητα από τον BMD περιλαμβάνουν την ηλικία, ατομικό αναμνηστικό καταγμάτων, οικογενειακό ιστορικό καταγμάτων ισχίου, κάπνισμα, μειωμένο σωματικό βάρος, χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, αλκοόλ, μειωμένη φυσική δραστηριότητα, λήψη κορτικοστεροειδών για περισσότερο από 3 μήνες και άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο πτώσης όπως υποθυρεοειδισμός, υπογοναδισμός, Σ.Δ, ρευματοειδής αρθρίτις, μειωμένα επίπεδα οιστραδιόλης κ.λπ. Στους ασθενείς με Σ.Δ τ.2 ο κίνδυνος πτώσης είναι

αυξημένος λόγω περιφερικής νευροπάθειας, υπογλυκαιμιών και προβλημάτων όρασης. Γι' αυτό ο φυσιολογικός BMD υποεκτιμά τον κίνδυνο κατάγματος στους διαβητικούς ασθενείς και όχι μόνον^[7].

Μετά τα προαναφερθέντα αξίζει να αναφερθεί η SOF (Study of Osteoporotic Fractures), μία μεγάλη προοπτική μελέτη με στόχο την ανάλυση της συσχέτισης μεταξύ Σ.Δ τ.2 με τον κίνδυνο καταγμάτων σε ηλικιωμένες γυναίκες. Στην μελέτη συμπεριέλαβαν 9654 γυναίκες ηλικίας πάνω από 65 έτη, εκ των οποίων οι 657 διαβητικές τ.2 με ηλικία διάγνωσης του Σ.Δ τα 40 έτη και πάνω, 106 από αυτές ινσουλινοθεραπευόμενες. Παρότι ο διαβήτης σχετίζεται με αυξημένο BMD, από την μελέτη φάνηκε ότι οι ασθενείς με διαβήτη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ορισμένα κατάγματα. Συγκρινόμενες με τις μη- διαβητικές, οι ασθενείς με διαβήτη που δεν λάμβαναν ινσουλίνη είχαν αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα ισχίου (RR, 1.82; 95% CI, 1.24- 2.69) και για εγγύς κάταγμα του βραχιονίου (RR, 1.94; 95% CI, 1.24- 3.02) σε πολυπαραγοντικά μοντέλα με βάση την ηλικία, τον BMI, την οστική πυκνότητα και άλλους παράγοντες που σχετίζονται με τα κατάγματα και τον διαβήτη. Ινσουλινοθεραπευόμενες διαβητικές ασθενείς είχαν πάνω από τον διπλάσιο κίνδυνο για κατάγματα κάτω άκρων (RR, 2.66; 95% CI, 1.18- 6.02) συγκρινόμενες με μη- διαβητικές^[8].

Στις ασυνήθεις επιπλοκές του διαβήτη περιλαμβάνονται ακόμη η υπνική άπνοια και η βαρηκοΐα. Ενώ η αποφρακτική υπνική άπνοια σαν παράγοντας κινδύνου για μεταβολικές διαταραχές έχει μελετηθεί εκτενώς, η πιθανότητα ύπαρξης και της αντίστροφης σχέσης είναι υπό διερεύνηση. Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με Σ.Δ τ.2 είναι πιθανότερο να αναπτύξουν αποφρακτική και κεντρική υπνική άπνοια. Μία αξιοσημείωτη παρατήρηση των μελετών αυτών είναι ότι η συνυπάρχουσα αυτόνομη νευροπάθεια αυξάνει την επίπτωση της αποφρακτικής και κεντρικής υπνικής

άπνοιας στους ασθενείς αυτούς. Ερευνητές από το Sleep Heart Health Study έδειξαν ότι ακόμα και μετά από διαστρωμάτωση για συγχυτικούς παράγοντες όπως η παχυσαρκία και η καρδιαγγειακή νόσος, οι μεσήλικες και ηλικιωμένοι ασθενείς με μακροχρόνιο Σ.Δ. τ.2 στην κοινότητα είναι πιθανότερο να αναπτύσσουν περιοδική αναπνοή κατά την διάρκεια του ύπνου. Παρόλα αυτά δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών στην συχνότητα της αποφρακτικής άπνοιας. Οι μηχανισμοί που προκαλούν αυξημένη επίπτωση της κεντρικής άπνοιας στους διαβητικούς δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητοί. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα με χημικώς προκαλούμενο διαβήτη δείχνουν ότι ίσως είναι μερικώς υπεύθυνη η παθολογική αναπνευστική απάντηση στην υποξία ή/και στην υπερκαπνία. Τέλος, ανοικτό παραμένει το ερώτημα αν ο διαβήτης συμβάλλει στις μηχανικές αλλαγές των ανώτερων αεραγωγών αυξάνοντας έτσι την ατελεκτασία τους κατά την διάρκεια του ύπνου^[9].

Όσον αφορά την βαρηκοΐα, πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει την σχέση μεταξύ διαβήτη και νευροαισθητήριας βαρηκοΐας. Με βάσει την εξέταση με ακοομετρία καθαρών τόνων ασθενών με Σ.Δ. τ.2 φάνηκε ότι η επίπτωση της νευροαισθητήριου βαρηκοΐας κυμαίνεται από 44% έως 69.7% ποσοστά που είναι 1.5 με 2.5 φορές υψηλότερα σε σχέση με υγιείς μάρτυρες ίδιας ηλικιακής ομάδας^[13]. Συνήθως είναι προοδευτικά επιδεινούμενη ιδίως στις υψηλές συχνότητες. Η ουδός ακοής αυξάνεται με την ηλικία και την διάρκεια του διαβήτη ενώ φαίνεται ότι δεν σχετίζεται με το φύλο. Επίσης, ασθενείς με φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο ($HbA1c \geq 8\%$) είχαν αυξημένη ακουστική ουδό^[11].

Αναφορικά τώρα με την περιοδοντίτιδα, είναι χρόνια λοιμώδης νόσος προκαλούμενη από ένα βακτηριακό biofilm οδοντικής πλάκας. Αυτό το biofilm οδηγεί σε σχηματισμό περιοδοντικών θυλάκων που εξελίσσονται σε διαμεσολαβούμενη από φλεγμονή απώλεια του συνδετικού ιστού, καταστροφή του φατνιακού οστού και τελικά σε

απώλεια του οδόντος. Μεγάλη πολυκεντρική διατομεακή μελέτη συμπεριέλαβε 620 ασθενείς με Σ.Δ. τ.2 ηλικίας 25- 81 ετών με σκοπό την διερεύνηση της σχέσης μεταξύ περιοδοντίτιδας και μικροαγγειακών επιπλοκών και γλυκαιμικού ελέγχου του Σ.Δ. τ.2. Μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες, η πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι η βαρύτητα της περιοδοντίτιδας σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με τον αριθμό των μικροαγγειακών επιπλοκών (OR 1.3, 95% όρια εμπιστευτικότητας 1.1- 1.6), με την $HbA1c \geq 8\%$ (OR 1.6, 95% όρια εμπιστευτικότητας 1.1- 2.3) και την ηλικία ≥ 50 έτη (OR 1.7, 95% όρια εμπιστευτικότητας 1.1- 2.6). Παρόλα αυτά, η επίπτωση της περιοδοντίτιδας δεν σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με τον αριθμό των μικροαγγειακών επιπλοκών αλλά σχετίζεται με το αρρεν φύλο, την υψηλή $HbA1c \geq 8\%$, την ηλικία ≥ 40 έτη, την διάρκεια του Σ.Δ. ≥ 15 έτη και λιγότερα δόντια ≤ 25 ^[12].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης και ο καρκίνος είναι κοινές παθήσεις των οποίων η επίπτωση είναι συνεχώς αυξανόμενη παγκοσμίως ενώ το μέσο ετήσιο κόστος θεραπείας τους είναι υπέρογκο. Χαρακτηριστικά αναφέρεται η 10ετής αναδρομική μελέτη διαβητικών ασθενών “The HERCULES Study” βάσει της οποίας το συνολικό ετήσιο κόστος ανά ασθενή για την διαχείριση του Σ.Δ τ.2 υπολογίστηκε σε 7,111 €, 48% του οποίου δαπανάται στις συννοσηρότητες, 35,9% στην φαρμακευτική αγωγή και μόλις 14,9% στην θεραπεία του διαβήτη *per se*^[21]. Όσον αφορά το ετήσιο άμεσο κόστος για την θεραπεία των πιο κοινών τύπων καρκίνου στις Η.Π.Α υπολογίστηκε σε \$124.6 δις. το 2010 και αναμένεται να φθάσει τα \$173 δις. το 2020, εκ των οποίων το μεγαλύτερο μέρος δαπανάται για την θεραπεία, τις έκτακτες νοσηλείες ιδίως τους τελευταίους μήνες της ζωής του ασθενούς και τέλος στις υψηλού κόστους απεικονιστικές εξετάσεις^[22].

Παγκοσμίως ο καρκίνος είναι η 2η αιτία θανάτου και ο διαβήτης η 12η. Επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι ασθενείς με Σ.Δ βρίσκονται σε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για διάφορους τύπους καρκίνου καθώς μοιράζονται πολλούς παράγοντες κινδύνου αλλά η πιθανή παθοφυσιολογική συσχέτισή τους δεν είναι πλήρως κατανοητή. Συνεπώς ακόμα μέχρι και σήμερα παραμένουν αναπάντητα ερωτήματα. Ένα κρίσιμο ερώτημα είναι κατά πόσον η σχέση μεταξύ διαβήτη και του κινδύνου για ορισμένους τύπους καρκίνου οφείλεται σε κοινούς παράγοντες κινδύνου (παχυσαρκία, κακή διατροφική συμπεριφορά, έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και η γήρανση) ή στον διαβήτη καθαυτό και στις μεταβολικές του παραμέτρους (όπως η υπεργλυκαιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναίμία). Επίσης είναι ακόμα υπό μελέτη αν η καρκινογένεση επηρεάζεται από την διάρκεια του διαβήτη ερώτημα που

περιπλέκεται από τις πολλαπλές θεραπευτικές αγωγές που απαιτούνται ορισμένες φορές για την αντιμετώπιση του διαβήτη^[23].

Βάσει δεδομένων από μελέτες παρατήρησης, μερικές από τις χρησιμοποιούμενες θεραπευτικές αγωγές του διαβήτη συσχετίζονται είτε με αυξημένο είτε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου^[23].

Γίνεται επομένως αντιληπτή η σημασία της αποσαφήνισης της συσχέτισης των δύο αυτών παγκόσμιων «επιδημιών» όσον αφορά την παθοφυσιολογία τους, την επίπτωση, την πρόγνωση αλλά και την επίδραση της θεραπευτικής τους αντιμετώπισης. Η παρούσα διπλωματική εργασία στόχο έχει την σε βάθος παρουσίαση των σχέσεων αυτών και την διαλεύκανση των παραπάνω ερωτημάτων.

2. ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί βιβλιογραφική ανασκόπηση που στόχο έχει να μελετήσει την σχέση του σακχαρώδους διαβήτη με τον καρκίνο ως προς την παθοφυσιολογική τους συσχέτιση, την ανατομική εντόπιση του καρκίνου και την επίδραση της αντιδιαβητικής αγωγής στην επίπτωση και πρόγνωση του καρκίνου.

Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων PubMed με έμφαση σε μελέτες, μετα-αναλύσεις και άρθρα τις τελευταίας 10ετίας. Συμπεριελήφθησαν μελέτες με μεγάλο δείγμα συμμετεχόντων και διάρκεια παρακολούθησης όπως και μετα-αναλύσεις που χρησιμοποίησαν μεγάλο αριθμό πρόσφατων μελετών.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί:

Είναι γνωστό ότι μεταξύ Σ.Δ και καρκίνου υπάρχουν κοινοί παράγοντες κινδύνου (τροποποιήσιμοι και μη) όπως η ηλικία, το φύλο, η παχυσαρκία, η φυσική δραστηριότητα, η διατροφή, το αλκοόλ και το κάπνισμα.

Η επίπτωση των περισσότερων καρκίνων αυξάνεται με την ηλικία. Στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες, το 78% των νεοδιαγνωσθέντων καρκίνων εμφανίζονται σε ασθενείς 55 ετών και άνω. Η επίπτωση του διαβήτη αυξάνεται επίσης με την ηλικία. Δεδομένα από τις Η.Π.Α δείχνουν ότι η επίπτωση του διαβήτη είναι 23.8% στις ηλικίες 60 ετών και άνω ενώ στις μικρότερες ηλικιακές ομάδες έχει σαφώς χαμηλότερη επίπτωση.

Όσο αφορά το φύλο, συνολικά η επίπτωση του καρκίνου είναι μεγαλύτερη στο ανδρικό φύλο όπως επίσης οι άνδρες έχουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη σε σχέση με τις γυναίκες.

Η συχνότητα του διαβήτη και του καρκίνου διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στους διάφορους πληθυσμούς. Αυτό οφείλεται στην μεταβλητότητα όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου, τους γενετικούς παράγοντες, τους κοινωνικοοικονομικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες καθώς επίσης την πρόληψη.

Αναφορικά με τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, τα υπέρβαρα ($BMI \geq 25$ και $<30 \text{ kg/m}^2$) και παχύσαρκα άτομα ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) έχουν αυξημένο κίνδυνο για διάφορους τύπους καρκίνου σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογικό BMI ($18.5-25 \text{ kg/m}^2$). Οι τύποι καρκίνου που σχετίζονται περισσότερο με αυξημένο BMI είναι ο καρκίνος του μαστού (σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες), του εντέρου/ ορθού, του ενδομητρίου, του παγκρέατος, το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου, του νεφρού, της

χοληδόχου κύστης και του ήπατος. Η παχυσαρκία μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο για ορισμένους καρκίνους όπως του προστάτη. Μελέτες δείχνουν ότι η περίμετρος μέσης σώματος, ο WHR και η απευθείας μέτρηση του σπλαγχνικού λίπους σχετίζονται με τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 και για συγκεκριμένους καρκίνους (π.χ. παχέος εντέρου) ανεξάρτητα από το BMI.

Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι τα υψηλά επίπεδα άσκησης σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο για καρκίνο παχέος εντέρου, μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού και ενδομητρίου. Επίσης έχει φανεί ότι η φυσική δραστηριότητα μετά την διάγνωση ορισμένων καρκίνων όπως του μαστού και του εντέρου μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση.

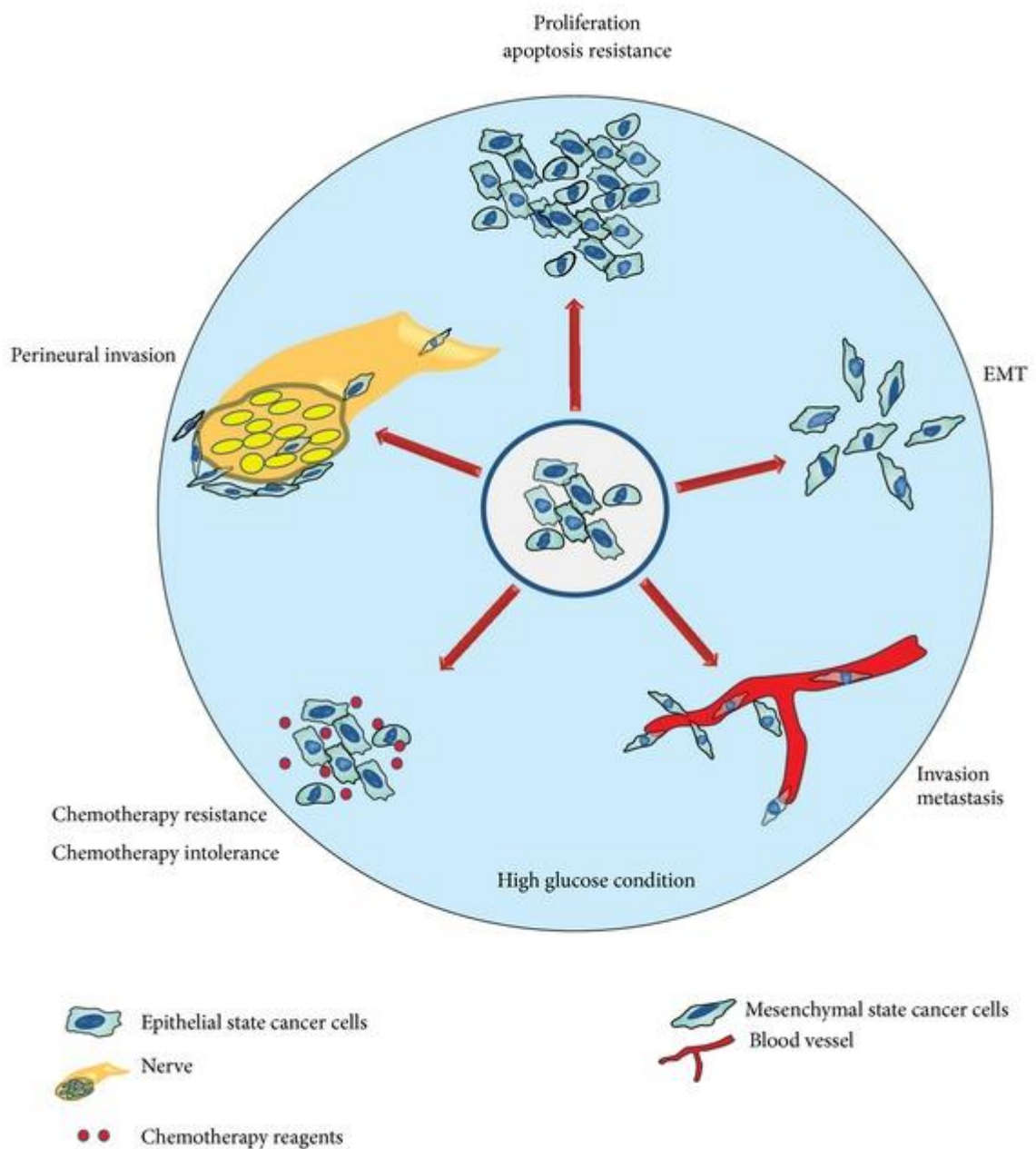
Το κάπνισμα είναι γνωστό ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη Σ.Δ. Επίσης υπολογίζεται ότι το κάπνισμα ευθύνεται για το 71% των θανάτων από καρκίνους της τραχείας, των βρόγχων και του πνεύμονα ενώ άλλοι τύποι που σχετίζονται ισχυρά με το κάπνισμα είναι του λάρυγγος, του ανώτερου πεπτικού, της ουροδόχου κύστης, των νεφρών, του παγκρέατος, η λευχαιμία, του ήπατος, του στομάχου και τέλος του τραχήλου της μήτρας.

Τελευταίος από τους τροποποιήσιμους παράγοντες είναι η κατανάλωση αλκοόλ. Η κατανάλωσή του έστω και σε μέτριες ποσότητες αυξάνει τον κίνδυνο για διάφορους καρκίνους όπως της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγος, του λάρυγγος, του οισοφάγου, του ήπατος, του εντέρου/πρωκτού και του μαστού στις γυναίκες. Ενώ η εκσεσημασμένη κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο για Σ.Δ, η μέτρια έχει φανεί ότι σχετίζεται με μικρότερη επίπτωση του Σ.Δ τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες^[24].

Είναι σημαντικό βέβαια μετά την διαπίστωση της ύπαρξης κοινών παραγόντων κινδύνου να καθοριστεί ποιοι είναι οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν τον σακχαρώδη διαβήτη με τον καρκίνο. Η καρκινογένεση είναι μία αρκετά σύνθετη διαδικασία. Τα φυσιολογικά κύτταρα πρέπει να υποστούν πολλαπλά γενετικά «χτυπήματα» πριν προκύψει ο πλήρης νεοπλασματικός φαινότυπος της αύξησης, της διήθησης και της μετάστασης. Η διαδικασία της κακοήθους μετατροπής μπορεί να χωρισθεί σε πολλά στάδια: έναρξη (μη αναστρέψιμο πρώτο βήμα), προαγωγή (διέγερση της αύξησης των κυττάρων του προηγούμενου βήματος) και η εξέλιξη (ανάπτυξη πιο επιθετικού φαινότυπου των κυττάρων του προηγούμενου βήματος). Οι παράγοντες που επηρεάζουν ένα ή περισσότερα βήματα αυτού του μονοπατιού σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνου. Ο Σ.Δ μπορεί να παρέμβει στην νεοπλασματική διαδικασία με διάφορους μηχανισμούς συμπεριλαμβανομένων της υπερινσουλιναίμιας (είτε της ενδογενούς λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη είτε της εξωγενούς), της υπεργλυκαιμίας και της χρόνιας φλεγμονής^[24].

- **Υπεργλυκαιμία:** Ξεκινώντας από την υπεργλυκαιμία, που καταγράφηκε πρώτη φορά σε ογκολογικούς ασθενείς το 1885, ο Warburg και συνεργάτες το 1920 έδειξαν ότι ο ιστός του όγκου απαιτεί μεγαλύτερη κατανάλωση γλυκόζης. Διάφορες ερευνητικές ομάδες έχουν περιγράψει ειδικούς κυτταρικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με την χρήση γλυκόζης σε κακοήθεις ιστούς. Οι περισσότεροι κακοήθεις ιστοί παρουσιάζουν αυξημένη πρόσληψη fludeoxyglucose (^{18}F) (^{18}F -FDG) που συνδέεται με αυξημένο ρυθμό γλυκόλυσης και μεταφοράς γλυκόζης. Η αύξηση της πρόσληψης της ^{18}F -FDG που παρατηρείται στους νεοπλασματικούς ιστούς σχετίζεται με την διαδικασία του πολλαπλασιασμού και τον αριθμό των βιώσιμων καρκινικών κυττάρων. Η υπεργλυκαιμία επίσης φαίνεται να συμβάλλει στην εμφάνιση του πλήρους νεοπλασματικού φαινότυπου των καρκινικών κυττάρων,

συμπεριλαμβανομένων του πολλαπλασιασμού, της αναστολής της απόπτωσης, της μετάστασης, της περινευρικής διήθησης, της αντίστασης στην χημειοθεραπεία και της δυσανεξίας στην χημειοθεραπεία.



i. Υπεργλυκαιμία και κυτταρικός πολλαπλασιασμός

Όπως είναι γνωστό η γλυκόζη είναι η πρωταρχική κινητήριος δύναμη για την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Η υπεργλυκαιμία είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικών αγγειακών επιπλοκών χαρακτηριζόμενων από παθολογική αγγειογένεση. Πολλές έρευνες καταγράφουν όχι μόνο την σχέση των επιπέδων γλυκόζης με την μικρο- και μακρο- αγγειοπάθεια αλλά και την ρύθμιση πολλών γονιδίων που σχετίζονται με την παθολογική αγγειογένεση. Ο καρκίνος είναι μία παθολογική κατάσταση άμεσα εξαρτώμενη από την αγγειογένεση. Η ρύθμιση της συχνά ελέγχεται από την έκφραση της πρωτεΐνης thrombospondin-1 (TSP-1) η οποία είναι μία από τους πιο ισχυρούς ενδογενείς αναστολείς της αγγειογένεσης. Σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας εμφανίζεται ιστο-ειδικό upregulation του microRNA 467 (miR-467) και διαμεσολαβούμενη από αυτό μεταφραστική αποσιώπηση της αντι-αγγειογενετικής πρωτεΐνης TSP-1. Γίνεται κατ' αυτό τον τρόπο αντιληπτό ότι το miR- 467 θα μπορούσε να αποτελεί έναν αρκετά ελκυστικό ιστο-ειδικό στόχο για την θεραπευτική αντιμετώπιση της παθολογικής αγγειογένεσης και της ανάπτυξης του καρκίνου στον σακχαρώδη διαβήτη^[25].

Επίσης η αυξημένη παραγωγή του ROS (reactive oxygen species) από τα μιτοχόνδρια είναι η κύρια αιτία των υπεργλυκαιμικών διαταραχών. Τα αυξημένα επίπεδα του ROS οδηγούν σε κυτταρικές μεταλλάξεις του DNA και κατ' αυτόν τον τρόπο παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη και την προαγωγή της καρκινογένεσης. Ακόμη ενεργοποιούν τον καταρράκτη του MAPK και την μετάφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του νεοπλασματος.

Η αυξημένη γλυκόζη μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), του EGFR και την μετάφραση του EGF συμβάλλοντας σε ποικίλες βιολογικές συμπεριφορές των καρκινικών κυττάρων. Τέλος, το

upregulation του GDNF επίσης διαμεσολαβούμενο από την υψηλή γλυκόζη εμπλέκεται σε διάφορες κυτταρικές διαδικασίες μέσω του GDNF/RET καταρράκτη.

ii. Υπεργλυκαιμία και κυτταρική απόπτωση

Η απόπτωση, μία γενετικά ρυθμιζόμενη διαδικασία βασική για την διατήρηση της ομοιοστασίας των οργανισμών, είναι εκτός ελέγχου στον καρκίνο. Η αντίσταση στην απόπτωση είναι ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων. Η υψηλή γλυκόζη προάγει την απόπτωση στα φυσιολογικά κύτταρα. Παρόλα αυτά, ο μεταβολισμός της γλυκόζης προστατεύει τα καρκινικά κύτταρα από την διαμεσολαβούμενη από το κυτόχρωμα C απόπτωση. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η υπερέκφραση των διαμεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης ευθύνεται για την διαφοροποίηση στον μεταβολισμό της στα καρκινικά κύτταρα. Οι αλλαγές στον μεταβολισμό της στους διάφορους όγκους προκαλούν αυξημένη παραγωγή γαλακτικού. Έτσι το αυξημένο γαλακτικό είναι ένδειξη αλλαγής της αερόβιας σε αναερόβια χρήση της γλυκόζης στα καρκινικά κύτταρα, φαινόμενο που αρχικά περιγράφηκε από τον Warburg το 1956. Η πρόσφατη θεώρηση της μοριακής βιολογίας οδήγησε σε αναδιατύπωση της θεωρίας του Warburg. Η μόνιμη αύξηση της αναερόβιας χρήσης της γλυκόζης στον πρωτοπαθή όγκο είναι χαρακτηριστικό των πιο επιθετικών καρκινικών κυττάρων. Η μειωμένη μιτοχονδριακή αναπνοή, η αυξημένη μετατροπή της γλυκόζης σε γαλακτικό και αυξημένη έκκριση του γαλακτικού σχετίζονται με την δημιουργία όξινου περιβάλλοντος του όγκου. Αυτή η συνθήκη αποτελεί πλεονέκτημα για τα καρκινικά κύτταρα που αποκτούν αντίσταση στην οξέωση που προκύπτει από την αυξημένη δραστηριότητα του μεταφορέα H^+ . Αντιθέτως, στους μη-κακοήθεις ιστούς, το όξινο μικροπεριβάλλον είναι τοξικό για τα κύτταρα, καταλήγοντας στην απόπτωση μέσω της ενεργοποίησης των κασπασών^[26].

iii. Υπεργλυκαιμία και μετάσταση

Η μετάσταση αποτελεί ζωτικό βήμα στην εξέλιξη του καρκίνου, είναι το μεγαλύτερο πρόβλημα στην θεραπεία του και η κύρια αιτία σχετιζόμενων με τον καρκίνο θανάτων. Η μεταστατική διαδικασία περιλαμβάνει την θεωρία του «σπόρου και του εδάφους». Ένας πληθυσμός καρκινικών κυττάρων («σπόροι») υφίσταται αναδιαμόρφωση αποκτώντας διηθητικό φαινότυπο με αποτέλεσμα την διήθηση του στρώματος του όγκου και την είσοδό τους στην συστηματική κυκλοφορία ή στο λεμφικό σύστημα. Έτσι, εφόσον δημιουργηθεί το κατάλληλο προμεταστατικό «έδαφος» στον δευτεροπαθή όγκο εγκαθίστανται τα παραπάνω καρκινικά κύτταρα δημιουργώντας μακρομεταστάσεις.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με τις μεταστάσεις και ίσως συνεισφέρει στην αναδιαμόρφωση των καρκινικών κυττάρων στον πρωτοπαθή όγκο.

Ο Βαϊρακτάρης και συνεργάτες μελέτησαν την μοριακή βάση της σχέσης του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας και του διαβήτη σε ποντίκια ενίοντας ενδοπεριτοναϊκά στρεπτοζοκίνη. Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι ο μεταγραφικός παράγοντας *ets-1*, του οποίου η έκφραση είναι υψηλότερη στους διαβητικούς ασθενείς, εμπλέκεται στην μεταγραφική ρύθμιση διαφόρων γονιδίων που συμμετέχουν στην διήθηση του όγκου και την μετάσταση όπως η κολλαγενάση I, η στρομελυσίνη, και ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης. Τα επίπεδα του *ets-1* φαίνεται να συνδέονται ισχυρά με την ικανότητα διήθησης και μετάστασης.

Τα τελευταία χρόνια, η επιθηλιακή προς μεσεγχυματική μετατροπή (EMT) φαίνεται να κατέχει σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της μετάστασης. Τα καρκινικά κύτταρα που υφίστανται EMT αποκτούν διηθητικές ικανότητες και δημιουργούν το

κατάλληλο μικροπεριβάλλον για την προαγωγή του καρκίνου και την μετάσταση. Η υπεργλυκαιμία μέσω του οξειδωτικού stress προάγει την EMT και επομένως την δημιουργία μεταστάσεων^[26].

iv. Υπεργλυκαιμία και περινευρική διήθηση

Η περινευρική διήθηση (ΠΝΔ) ορίζεται ως η παρουσία καρκινικών κυττάρων στο επινεύριο, στο περινεύριο και στο ενδονεύριο καθώς και πέριξ των νεύρων. Η ΠΝΔ είναι μία ξεχωριστή παθολογική οντότητα που παρατηρείται ακόμα και απουσία λεμφικής ή αγγειακής διήθησης και σχετίζεται με επιθετική συμπεριφορά του όγκου και δυσμενέστερη έκβαση. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η υπεργλυκαιμία ευοδώνει την ΠΝΔ σε διάφορους καρκίνους και ιδίως στο παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα^[25].

Ο μηχανισμός δεν είναι ιδιαίτερα ξεκάθαρος. Υπάρχουν δύο επικρατέστερες θεωρίες που περιλαμβάνουν το «μονοπάτι της χαμηλής αντίστασης». Η πρώτη υποστηρίζει την ύπαρξη τριών ευάλωτων σημείων γύρω από το περινεύριο: κοντά στην νευρική απόληξη, το σημείο εισόδου των αιμοφόρων αγγείων στα νεύρα και το σημείο εισόδου της δικτυωτής ίνας. Φαίνεται έτσι ότι τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται πάνω στο «μονοπάτι της χαμηλής αντίστασης» ενώ το συγκεκριμένο μονοπάτι προσφέρεται επίσης για απομακρυσμένες μεταστάσεις.

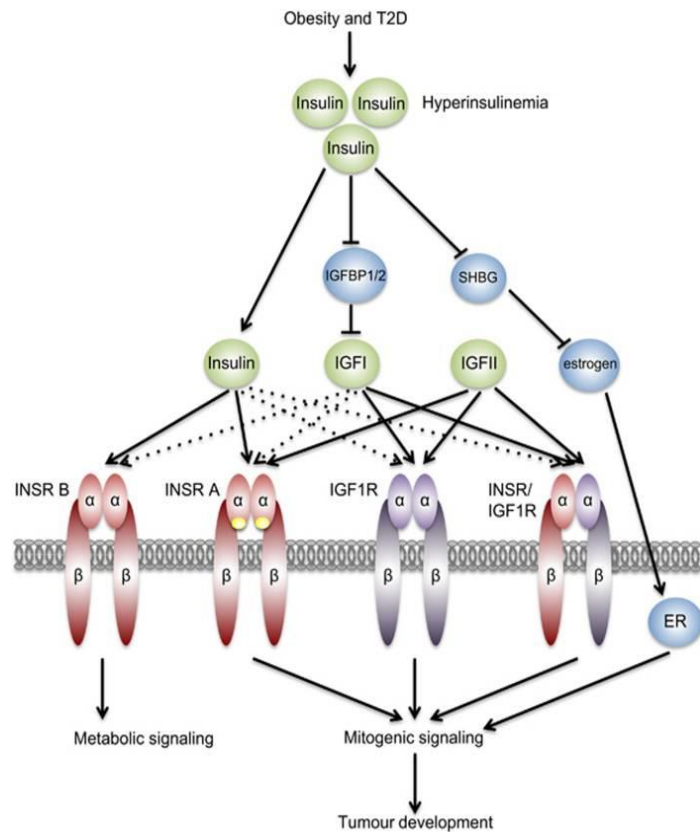
Η άλλη θεωρία υποστηρίζει την αμοιβαία σηματοδοτική αλληλεπίδραση μεταξύ καρκινικών κυττάρων και νεύρων. Τα καρκινικά κύτταρα αποκτούν την ικανότητα να ανταποκρίνονται στα προδιηθητικά σήματα στον περινευρικό χώρο. Η ανίχνευση αυξημένων νευροτροφικών παραγόντων όπως ο nerve growth factor (NGF), glial cell line- derived neurotrophic factor (GDNF), brain- derived neurotrophic factor (BDNF), neural cell adhesion molecules (NCAMs), myelin- associated glycoprotein (MAG) και οι χημοκίνες στα νεύρα και στα καρκινικά

κύτταρα και οι υποδοχείς τους στα καρκινικά κύτταρα οδήγησε στο να δοθεί αυξημένη προσοχή στα συγκεκριμένα μόρια. Ο NGF και ο υποδοχέας του TrkA ανευρίσκονται πιο συχνά σε σχέση με τους υπόλοιπους παράγοντες. Η σύνδεση του NGF στον υποδοχέα του οδηγεί στην ενεργοποίηση του p44/42 MAPK μονοπατιού σηματοδότησης, προάγει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, την διήθηση, την μετάσταση και την ΠΝΔ.

Μεγάλη αναδρομική μελέτη 544 ασθενών με χειρουργικά εξαιρεθέντα παγκρεατικά αδενοκαρκινώματα έδειξε ότι οι διαβητικοί ασθενείς παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένη συχνότητα ΠΝΔ σε σχέση με τους μη- διαβητικούς. Μία από τις συχνότερες επιπλοκές του διαβήτη είναι η νευροπάθεια που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του νεύρου. Σε υπεργλυκαιμικές συνθήκες αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού stress και προφλεγμονωδών παραγόντων προκαλούν καταστροφή του νεύρου και φλεγμονώδη απάντηση. Τέλος ο Li και οι συνεργάτες του μελέτησαν την συνύπαρξη της νευρικής καταστροφής με την αναγέννηση που συμβαίνει στο μικροπεριβάλλον του όγκου η οποία φάνηκε να προάγει την ΠΝΔ^[26].

- **Υπερινσουλιναιμία (ενδογενής λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη):** Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι συνήθης στους ασθενείς παχύσαρκους ή με Σ.Δ τ.2, στους οποίους τα επίπεδα ινσουλίνης είναι συχνά αυξημένα. Πρόσφατα επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν την σχέση μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη και καρκίνου. Η υπερινσουλιναιμία (απόρροια της ινσουλινοαντίστασης) και η αύξηση του βιοδιαθέσιμου insulin- like growth factor (IGF- 1) φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ογκογένεση και την εξέλιξη του όγκου^[27]. Οι ποικίλες κυτταρικές δράσεις της ινσουλίνης επάγονται μετά την σύνδεσή της με τον υποδοχέα ινσουλίνης (INSR) στην επιφάνεια των κυττάρων στόχων. Το σηματοδοτικό μονοπάτι του INSR περιλαμβάνει τόσο τις

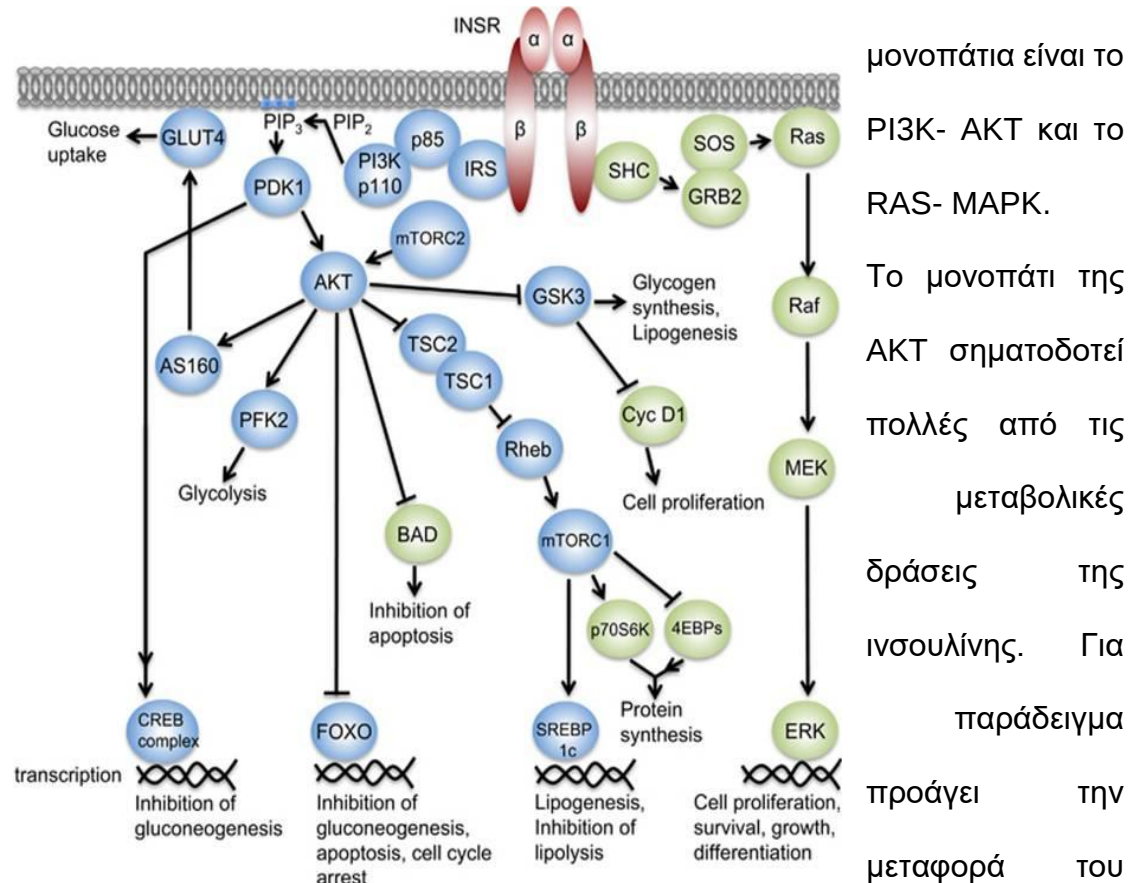
μεταβολικές όσο και τις μιτογόνες δράσεις της ινσουλίνης. Ο INSR είναι ένα ετεροτετραμερές που σχηματίζεται από δύο εξωκυττάριας α υπομονάδες και δύο διαμεμβρανικές β υπομονάδες με εγγενή δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης. Υπάρχουν δύο ισομορφές INSR, ο INSR-A και ο INSR-B, που



διαφοροποιούνται από την παρουσία του εξονίου 11 στην B ισομορφή και την απουσία του στην A ισομορφή. Η απουσία του εξονίου 11 στον INSR-A επιτρέπει την σύνδεση στον υποδοχέα όχι μόνο της ινσουλίνης αλλά και του IGFII και της προινσουλίνης με ισχυρή συγγένεια. Για την ακρίβεια ο INSR-A έχει 1.7 φορές υψηλότερη συγγένεια για την ινσουλίνη και ανακυκλώνεται γρηγορότερα σε σχέση με τον INSR-B^[28].

Η έκφραση των δύο ισομορφών ρυθμίζεται εξελικτικά με ιστο-ειδικό τρόπο. Η ισομορφή A εκφράζεται κυρίως στους εμβρυϊκούς ιστούς ρυθμίζοντας έτσι την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Είναι αξιοσημείωτο ότι ο INSR-A υπερεκφράζεται σε πολλά καρκινικά κύτταρα. Ο INSR-B επικρατεί στους διαφοροποιημένους ιστούς των ενηλίκων ιδίως στο ήπαρ, των λιπώδη ιστό και τους μύες, όπου ρυθμίζει την μεταβολική δράση της γλυκόζης^[27].

Ο INSR- και οι δύο ισομορφές- μπορεί επίσης να σχηματίσει υβριδικούς υποδοχείς με τον υποδοχέα του IGF1 (IGF1R). Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που συνδέει την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον καρκίνο δεν είναι απόλυτα σαφής αλλά φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο κατέχει η ενεργοποίηση της δράσης της τυροσινικής κινάσης του INSR από την χρόνια υπερινσουλιναίμία και τα σχετιζόμενα με αυτό σηματοδοτικά μονοπάτια. Δύο από τα πιο βασικά



GLUT4 στην κυτταρική μεμβράνη αυξάνοντας έτσι την πρόσληψη γλυκόζης σε απάντηση στην ινσουλίνη. Η φωσφορυλίωση της φωσφοφρουκτοκινάσης 2 από την AKT προωθεί την γλυκόλυση, βοηθώντας το κύτταρο να μεταβολίσει την γλυκόζη σε ενέργεια με την μορφή του ATP. Επίσης φωσφορυλιώνει και αναστέλλει την GSK3, ο οποίος είναι αρνητικός ρυθμιστής της σύνθεσης του γλυκογόνου και της λιπογένεσης. Στο ήπαρ, η εξαρτώμενη από το PDK1 αποσυναρμολόγηση του συμπλέγματος CREB (cAMP-response-element-

binding protein) και η φωσφορυλίωση του FOXO (forkhead box O) από το AKT καταστέλλει την γλυκονεογένεση. Τέλος, η AKT ενεργοποιεί την μικρή GTPάση Rheb (Ras homolog enriched in brain) μέσω ανασταλτικής φωσφορυλίωσης του TSC2 και έτσι αυξάνει τη δραστικότητα του mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1). Ο mTORC1 με την σειρά του φωσφορυλιώνει την SREBP1c (sterol regulatory element-binding protein 1c), έναν μεταγραφικό παράγοντα που προάγει την μετάφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην λιπογένεση και καταστέλλουν την λιπόλυση.

Έκτος όμως από τις μεταβολικές δράσεις, το παραπάνω μονοπάτι μεσολαβεί σε κάποιες από τις μιτογόνες δράσεις της ινσουλίνης. Ο mTORC1 ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη όχι μόνο μέσω της διαμεσολαβούμενης από την SREBP1 λιποσύνθεσης αλλά και ελέγχοντας την μετάφραση του mRNA μέσω άμεσης φωσφορυλίωσης της S6 κινάσης (p70S6K) και της 4EBPs (4E binding proteins). Ακόμη η απενεργοποίηση από την AKT του παράγοντα FOXO καταλήγει στην εξαγωγή από τον πυρήνα και την αποικοδόμησή του. Η απενεργοποίηση του FOXO και του BAD (BCL2-associated agonist of cell death), που είναι επίσης στόχος της AKT, αναστέλλει το πρόγραμμα κυτταρικής απόπτωσης. Τέλος, η αναστολή της GSK3 από την AKT καταλήγει στην πυρηνική συσσώρευση της κυκλίνης D1, που ρυθμίζει την μετάβαση από την φάση G1 στην S.

Η μιτογόνος δράση της ινσουλίνης διαμεσολαβείται επίσης από πρόσδεση του SHC (SH2 domain-containing adaptor) στον INSR και την ενεργοποίηση του Ras- MAPK/ ERK σηματοδοτικού μονοπατιού. Ο SHC αλληλεπιδρά με τον ενεργοποιημένο INSR μέσω του PTB μέρους του και μεταφέρει το GRB2- SOS (growth factor receptor bound 2 – son of sevenless) σύμπλεγμα στην κυτταρική μεμβράνη όπου ο SOS μετατρέπει τον Ras στην ενεργό μορφή του. Ο Ras

ενεργοποιείται και από την αλληλεπίδραση του GRB2-SOS συμπλέγματος με τις IRSs. Έπειτα ο Ras ενεργοποιεί τον Raf που με την σειρά του φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί το MAPK/ERK. Το ενεργοποιημένο MAPK μεταφέρεται στον πυρήνα όπου φωσφορυλιώνει πολλαπλούς μεταγραφικούς παράγοντες που ρυθμίζουν γονίδια υπεύθυνα για την κυτταρική ανάπτυξη, την προαγωγή, την διαφοροποίηση και την επιβίωση.

Ένα τρίτο μονοπάτι ξεκινά από τον IGF1R υποδοχέα. Ενεργοποιείται από τρεις προσδέτες: την ινσουλίνη, τον IGF1 και τον IGFII. Η υπερινσουλιναμία έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την ηπατική παραγωγή και την βιοδιαθεσιμότητα του IGF1 αναστέλλοντας την παραγωγή των IGFBP1 και IGFBP2 (IGF binding proteins 1 and 2). Η αύξηση των επιπέδων του IGF1 ενεργοποιεί τους IGF1R και INSR/IGF1R και επομένως τις αυξητικές και αντι-αποπτωτικές τους δράσεις στους κακοήθεις ιστούς.

Τέλος, η ογκογόνος δράση της ινσουλίνης περιλαμβάνει ακόμη την επίδρασή της στις φυλετικές ορμόνες. Εδώ και πολλά χρόνια είναι γνωστό ότι οι φυλετικές ορμόνες επηρεάζουν την ανάπτυξη καρκίνου και την πρόοδό του. Η υπερινσουλιναμία εμποδίζει την ηπατική παραγωγή και έκκριση της SHBG (sex hormone-binding globulin). Η μείωση στον ορό της SHBG καταλήγει σε αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της οιστραδιόλης σε άνδρες και γυναίκες και της τεστοστερόνης μόνο στις γυναίκες. Τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης μπορούν επίσης να αυξήσουν την παραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες και τα επινεφρίδια^[28].

- **Χρόνια φλεγμονή:** Η χρόνια φλεγμονή ίσως είναι ένας σύνδεσμος μεταξύ διαβήτη και καρκίνου, ιδίως στους παχύσαρκους ασθενείς, στους οποίους το σπλαγχνικό λίπος διηθείται από μακροφάγα που απαρτίζουν μία σημαντική

πηγή προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών. Ακόμη, η συσσώρευση μακροφάγων στον λιπώδη ιστό σχετίζεται με τοπική υποξία. Έχει αποδειχθεί ότι η υποξία του λιπώδους ιστού στους παχύσαρκους ασθενείς παίζει ρόλο στην ενεργοποίηση των μακροφάγων. Ο συντονισμός μεταξύ μακροφάγων/ λιποκυττάρων και άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στον λευκό λιπώδη ιστό οδηγεί σε χαμηλού βαθμού, χρόνια φλεγμονή. Παράγονται κατ' αυτόν τον τρόπο πολλές κυτοκίνες ικανές να προάγουν την ανάπτυξη του όγκου είτε άμεσα είτε έμμεσα, προκαλώντας, με την αναστολή της σηματοδότησης μέσω INSR, αντίσταση στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση προ-ογκογενετικών μονοπατιών. Για παράδειγμα, ο TNF-α είναι μία κυτοκίνη που εμπλέκεται στην συστηματική φλεγμονή, μπλοκάρει την σηματοδότηση της ινσουλίνης αποτρέποντας την φωσφορυλίωση του IRS-1. Η αυξημένη έκφραση του TNF-α έχει παρατηρηθεί τόσο στην οξεία όσο και στην χρόνια φλεγμονή συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας φλεγμονώδους απάντησης που σχετίζεται με τον καρκίνο, την παχυσαρκία και τον διαβήτη. Η υπερπαραγωγή του TNF-α ενισχύει την φλεγμονή με αποτέλεσμα την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο TNF-α μπορεί να ενεργοποιήσει τόσο την αποπτωτική όσο και την αντι-αποπτωτική οδό. Κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες μπορεί να δράσει σαν ενισχυτής της ογκογένεσης ενεργοποιώντας σηματοδοτικά μονοπάτια που είναι ζωτικής σημασίας όπως αυτό των MAPKs και του αντι-αποπτωτικού NFκB.

Μία άλλη φλεγμονώδης κυτοκίνη, η IL-6 συμμετέχει επίσης σε διάφορες μεταβολικές, ενδοκρινικές και νεοπλασματικές διαταραχές. Η ενεργοποίηση της σηματοδότησης STAT, μέσω της IL-6, είναι γνωστό ότι προάγει την κυτταρική ανάπτυξη, την επιβίωση και την διήθηση ενώ καταστέλλει την

αντινεοπλασματική ανοσία. Η φλεγμονή και η αντίσταση στην ινσουλίνη μεταβάλλουν την κυτταρική απάντηση στην φλεγμονώδη ενεργοποίηση του NFκB. Αυτός ο μεταγραφικός παράγοντας συμμετέχει στην σηματοδότηση μέσω κυτοκινών και στην κυτταρική επιβίωση. Ο NFκB προάγει την έκφραση γονιδίων στόχων που εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και μετανάστευση, στον αντι-αποπτωτικό μηχανισμό και την αγγειογένεση. Ένας άλλος μηχανισμός που πυροδοτεί την κυτταρική ανάπτυξη και την προαγωγή του όγκου στην χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή και στην ινσουλινική αντίσταση είναι η συσσώρευση του κατακερματισμένου DNA. Η υπεργλυκαιμία στην αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνει τον σχηματισμό των AGEs. Έχει περιγραφεί ότι οι πρωτεΐνες του πλάσματος που τροποποιούνται από τα AGEs προσδένονται στους υποδοχείς των AGEs στα ενδοθηλιακά και μεσεγχυματικά κύτταρα και στα μακροφάγα, επάγοντας την παραγωγή ROS. Τέλος, η σύνδεση στους υποδοχείς AGEs επίσης επιφέρει δυσμενείς αλλαγές στην έκφραση γονιδίων μέσω της ενεργοποίησης του NFκB^[27].

3.2 Τύποι καρκίνου ανάλογα με την ανατομική εντόπιση και σχέση με Σ.Δ:

- **Καρκίνος παγκρέατος**

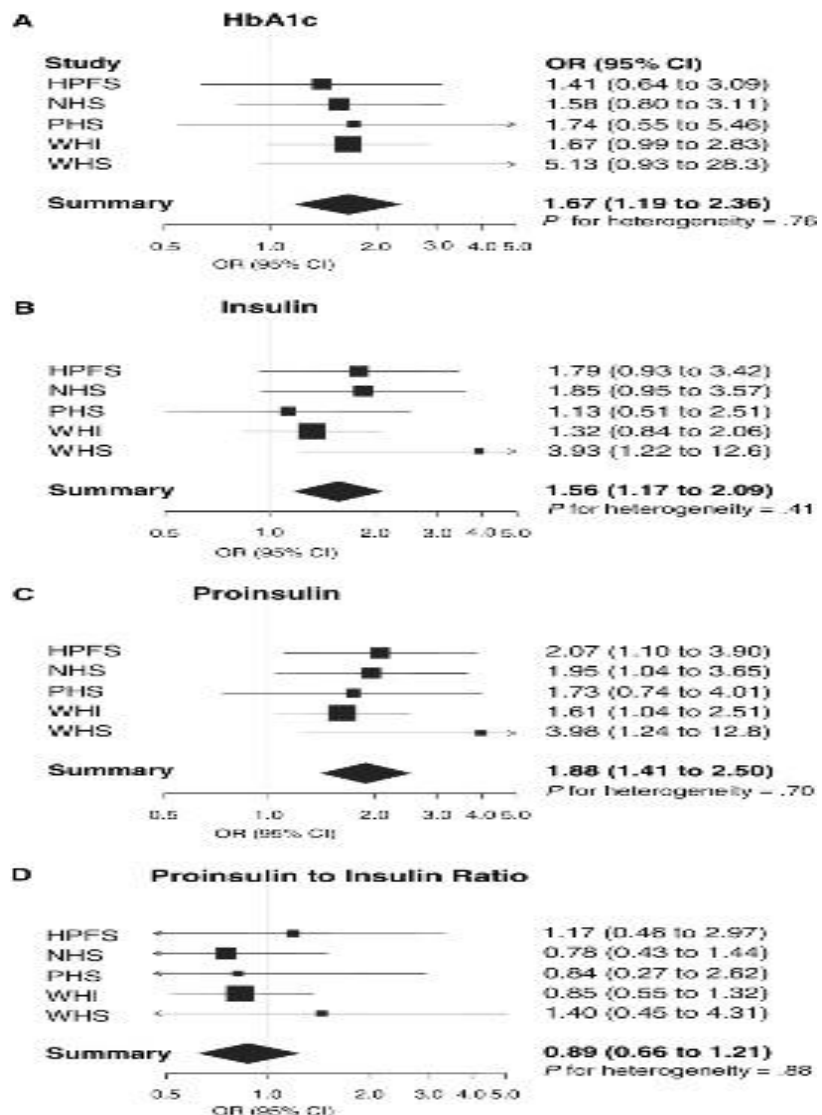
Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι η τέταρτη αιτία θανάτου μεταξύ των σχετιζόμενων με νεοπλασμάτα θανάτων. Μόνο το 5% των ασθενών επιβιώνει πάνω από 5 χρόνια μετά την διάγνωση ενώ οι περισσότεροι ασθενείς επιβιώνουν λιγότερο από 12 μήνες. Ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου παγκρέατος είναι αυξημένος σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη, σε ασθενείς με Σ.Δ και σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στην υπερινσουλιναίμία, στην παθολογική λειτουργία του β-κυττάρου, στην υπεργλυκαιμία καθαυτή ή σε συνδυασμό των παραπάνω. Έχει βέβαια φανεί ότι η διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη και η εμφάνιση

Σ.Δ μπορεί να είναι αποτέλεσμα υποκλινικού καρκίνου και όχι αιτιολογικός παράγοντας. Ο τύπος αυτός του διαβήτη αναφέρεται σαν τύπος 3c. Στην πραγματικότητα η μέση διάρκεια του δευτεροπαθούς διαβήτη πριν την απεικονιστική διάγνωση του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος είναι περίπου 13 μήνες. Επίσης 60% των μικρών όγκων (< 20mm σε μέγεθος) σχετίζονται με διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη και περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με ανιχνεύσιμους όγκους έχουν διαβήτη.

Για να διερευνηθεί η παθοφυσιολογική συσχέτιση του διαβήτη με τον καρκίνο του παγκρέατος σχεδιάστηκε προοπτική μελέτη ασθενών- μαρτύρων από τους Wolpin et al. Στην μελέτη συμμετείχαν 449 ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος που διαγνώστηκαν το 2008 και 982 υγιείς από πέντε προοπτικές μελέτες: Health Professionals Follow-up Study (HPFS), Nurses' Health Study (NHS), Physicians' Health Study (PHS), Women's Health Initiative–Observational Study (WHI-OS) και Women's Health Study (WHS). Για να αξιολογηθεί η συσχέτιση των δεικτών γλυκαιμίας, της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη και της διαταραγμένης λειτουργίας του β- κυττάρου σε σχέση με τον παγκρεατικό καρκίνο ελήφθησαν δείγματα αίματος προ της διάγνωσης του καρκίνου για μέτρηση HbA1c, ινσουλίνης, προ-ινσουλίνης και του λόγου προ-ινσουλίνης προς ινσουλίνη. Τυχαία επιλέχθηκαν δύο ή τρεις υγιείς για κάθε ασθενή βάση του φύλου, του έτους γεννήσεως (± 5 χρόνια), καπνίσματος (μη καπνιστές- πρώην καπνιστές-καπνιστές- άγνωστο) και ωρών νηστείας (<8 ώρες, ≥ 8 ώρες). Στην αρχικό σχεδιασμό συμπεριελήφθησαν 478 ασθενείς και 1075 υγιείς. Από αυτούς αποκλείστηκαν 122 με ιστορικό διαβήτη (29 ασθενείς, 38 υγιείς και 55 υγιείς που είχαν αντιστοιχηθεί στους εξαιρεθέντες ασθενείς) κατά την πρώτη αιμοληψία. Για να αποκλεισθεί το ζήτημα της ύπαρξης

προκλινικού καρκίνου που οδηγεί σε ανάπτυξη διαβήτη εξαιρέθηκαν ασθενείς που διαγνώστηκαν 2, 5 ή 10 χρόνια από την λήψη του δείγματος αίματος.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε στατιστικά σημαντική (θετική) συσχέτιση μεταξύ του παγκρεατικού καρκίνου και των δεικτών υπεργλυκαιμίας (HbA1c) [odds ratio [OR] = 1.79; 95% confidence interval [CI] = 1.17 to 2.72] και της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη (ινσουλίνη [OR = 1.57; 95% CI = 1.08 to 2.30] και προ-ινσουλίνη [OR = 2.22; 95% CI = 1.50 to 3.29]). Αντίθετα ο λόγος προ-ινσουλίνης/ ινσουλίνης που είναι δείκτης διαταραγμένης λειτουργίας του β- κυττάρου δεν φάνηκε να σχετίζεται με τον κίνδυνο για καρκίνο του παγκρέατος.

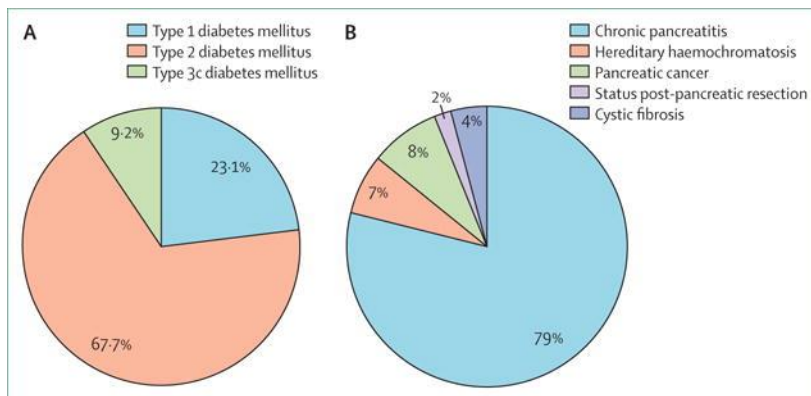


Εικόνα 3.2.1 Αποτελέσματα των 5 κοορτών

Όταν τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν σε joint models, τα υψηλά επίπεδα προ-ινσουλίνης συσχετίστηκαν με 2.5 φορές αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο παγκρέατος ενώ η HbA1c δεν φάνηκε πλέον να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο. Εν τω μεταξύ η σχέση ινσουλίνης και προ-ινσουλίνης με τον παγκρεατικό καρκίνο έγινε προοδευτικά ισχυρότερη μετά τον αποκλεισμό ασθενών που διαγνώστηκαν με καρκίνο μέσα σε 5 ή

10 χρόνια από την λήψη του δείγματος αίματος. Αναδεικνύεται επομένως ο ρόλος της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη στη παγκρεατική ογκογένεση σε σχέση με την υπεργλυκαιμία^[29].

Όσον αφορά τον διαβήτη τύπου 3c, η διάγνωσή του εννοιολογικά γίνεται βάση των παρακάτω 3 κριτηρίων: κριτήρια για την διάγνωση του διαβήτη, ύπαρξη πάθησης της



Εικόνα 3.2.2 Επίπτωση και αιτίες διαβήτη τ.3c

εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, ύπαρξη διαβήτη πιθανότατα δευτεροπαθούς λόγω της πάθησης της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Η

πιο κοινή αιτία του τύπου 3c διαβήτη είναι η χρόνια παγκρεατίτιδα (79%). Άλλες αιτίες είναι το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα (8%), η αιμοχρωμάτωση (7%), η κυστική ίνωση (4%) και προηγούμενα χειρουργεία του παγκρέατος (2%). Οι υποθέσεις για την παθογένεση αυτού του τύπου διαβήτη στον καρκίνο του παγκρέατος περιλαμβάνουν τους κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες και την αδενική καταστροφή. Παρόλα αυτά αν σχετιζόταν με την αδενική καταστροφή θα περιμέναμε την εμφάνιση υπο-ινσουλιναιμίας ενώ στην πραγματικότητα παρατηρείται υπερινσουλιναιμία λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη.

Κλινικά, επιδημιολογικά και πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος προκαλεί υπεργλυκαιμία. Πρώτον, παρατηρείται αυξημένη επίπτωση διαβήτη κατά την διάγνωση του καρκίνου ανεξάρτητα από την μέθοδο διάγνωσης. Περίπου 80% των ασθενών έχουν παθολογική γλυκόζη νηστείας ή διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη ανεξάρτητα από το μέγεθος του όγκου ή το στάδιο. Περίπου τα 2/3 των ασθενών διαγιγνώσκονται με διαβήτη στη OGTT. Βάση

της γλυκόζης νηστείας, η επίπτωση του διαβήτη είναι 45%. Δεύτερον, η έναρξη του διαβήτη σχετίζεται χρονικά με την διάγνωση του καρκίνου . Οι περισσότεροι ασθενείς (75%- 88%) εμφανίζουν διαβήτη λιγότερο από 24-36 μήνες πριν την διάγνωση του αδενοκαρκινώματος. Τρίτον, η εκτομή του όγκου βελτιώνει τον διαβήτη στους ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα διαβήτη. Τέλος, η προσθήκη κυτταρικών σειρών παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος επηρεάζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης *in vitro* στους περιφερικούς ιστούς και αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης από τα β- κύτταρα.

Κλινικά, ο διαβήτης σχετίζεται με δυσμενέστερη έκβαση σε όλα τα στάδια της νόσου και χειρότερες επιπτώσεις στους ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος. Επίσης, παρατηρούνται περισσότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως χειρουργικές λοιμώξεις, αποστήματα και καθυστερημένη γαστρική κένωση^[30].

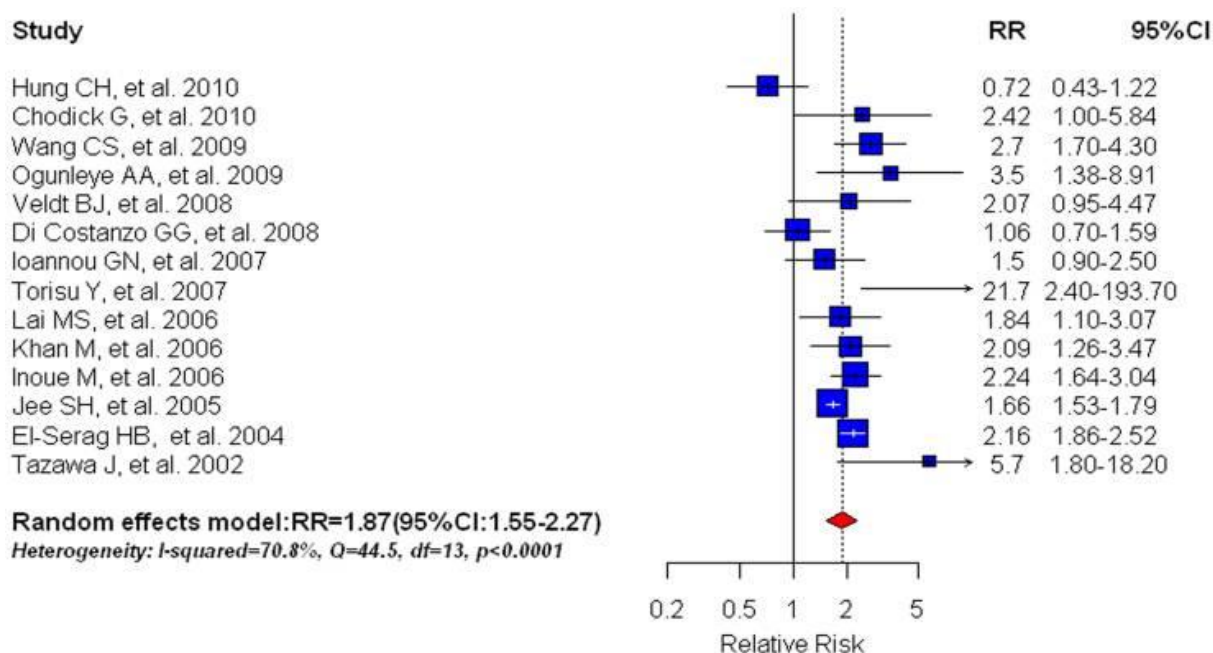
- **Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα**

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) είναι ο έβδομος πιο κοινός καρκίνος και ο τέταρτη αιτία θανάτου οφειλόμενου σε καρκίνο. Πολλές έρευνες υποστηρίζουν τη θετική συσχέτιση μεταξύ διαβήτη και του κινδύνου για ΗΚΚ. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι ο διαβήτης συνήθως εμφανίζεται στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου που χαρακτηρίζεται από διάφορες βιοχημικές διαταραχές και συνδέεται με κλινικές καταστάσεις που περιλαμβάνουν διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και της ινσουλίνης καταλήγοντας σε υπεργλυκαμία, υπερινσουλιναιμία, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση. Αυτές οι μεταβολικές διαταραχές συνεισφέρουν στον αυξημένο κίνδυνο για μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) συμπεριλαμβανομένης της πιο σοβαρής μορφής της, της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (ΜΑΣΗ) οι οποίες ενδέχεται να καταλήξουν σε κίρρωση και έπειτα σε ΗΚΚ.

Ακόμη υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί που εξηγούν την σχέση του Σ.Δ και της πρόγνωσης του ΗΚΚ. Ο κυριότερος είναι αυτός που περιλαμβάνει την ύπαρξη χρόνιας χαμηλόβαθμης φλεγμονής στους ασθενείς με Σ.Δ τ.2.

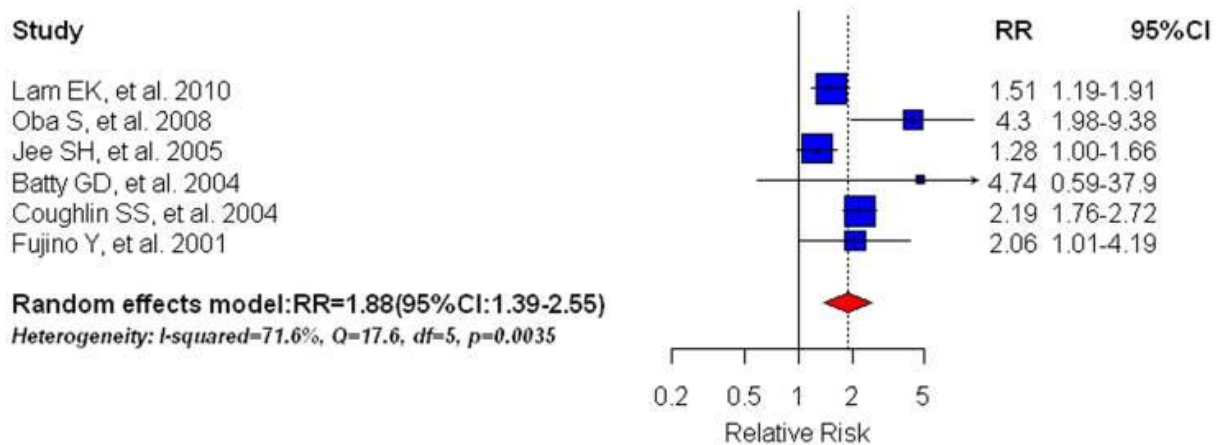
Για την διερεύνηση της σχέσης του προϋπάρχοντος Σ.Δ τ.2 1) με την επίπτωση του ΗΚΚ 2) την θνησιμότητα από ΗΚΚ 3) την θνησιμότητα από όλες τις αιτίες 4) την υποτροπή του ΗΚΚ και τέλος 5) τις επιπλοκές που σχετίζονται με την θεραπεία του ΗΚΚ σχεδιάστηκε από τους Wan-Shui Yang et al. μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 28 προοπτικές μελέτες, 12 πληθυσμιακές μελέτες κοόρτης και 16 κλινικές. Όλες οι μελέτες δημοσιεύθηκαν μεταξύ 1998 και 2010 και διεξήχθησαν στις παρακάτω περιοχές: Ιαπωνία, Κίνα, Κορέα, ΗΠΑ, Ευρώπη, Ισραήλ. Η διάρκεια του follow-up κυμαίνονταν από 2.78 έως 25 χρόνια για τις πληθυσμιακές μελέτες και από 18 μήνες έως 7 χρόνια για τις κλινικές.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, βάση 14 μελετών ο προϋπάρχων διαβήτης φάνηκε να σχετίζεται με 87% αυξημένο κίνδυνο για ΗΚΚ (RR=1.87, 95%CI: 1.55–2.27).



Εικόνα 3.2.3 Συνοπτική εκτίμηση του σχετικού κινδύνου (RR) για την συχνότητα εμφάνισης του ΗΚΚ σε διαβητικούς σε σύγκριση με μη διαβητικούς ασθενείς.

Έξι πληθυσμιακές προοπτικές μελέτες για την θνητότητα από ΗΚΚ συμπεριελήφθησαν και φάνηκε ότι ο προϋπάρχον διαβήτης σχετίστηκε με 1.88 φορές αυξημένο κίνδυνο για θνητότητα από ΗΚΚ (95%CI: 1.39–2.55).



Εικόνα 3.2.4 Συνοπτική εκτίμηση του σχετικού κινδύνου (RR) για θνητότητα από ΗΚΚ σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς.

Όσον αφορά την θνητότητα από όλες τις αιτίες, βρέθηκε ότι υπάρχει 38% αυξημένος κίνδυνος στους διαβητικούς ασθενείς ενώ οι διαβήτης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αυξημένη υποτροπή του ΗΚΚ (RR=1.93, 95%CI: 1.12–3.33). Τέλος βάση 2 μελετών συνάγεται το συμπέρασμα ότι οι διαβητικοί ασθενείς έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτόματη ρήξη του ήπατος σαν επιπλοκή του ΗΚΚ (RR=1.91, 95%CI: 1.41–2.57)^[31].

• Καρκίνος ενδομητρίου

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι από τις σημαντικότερες αιτίες θνησιμότητας του γυναικείου πληθυσμού. Η παχυσαρκία είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξή του. Άλλοι καταγεγραμμένοι παράγοντες κινδύνου είναι παράγοντες χορηγούμενοι στην υπογονιμότητα, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα και η υπέρταση. Η κύρια υπόθεση για την εξήγηση της καρκινογένεσης του ενδομητρίου υποστηρίζει ότι η έκθεση του ενδομητρίου σε αυξημένα οιστρογόνα αυξάνει την μιτογόνο δραστηριότητα των κυττάρων του ενδομητρίου^[32].

Βέβαια όλο και περισσότερα κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο διαβήτης αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου. Από μετα-ανάλυση 13 μελετών που δημοσιεύθηκε το 2007 από τους Friberg et al. και βάση μίας πιο πρόσφατης προοπτικών μελετών από τους Zhang et al. φάνηκε ότι αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο ενδομητρίου σχετίζεται με τον σακχαρώδη διαβήτη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία συνδέονται επίσης με την ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου. Λαμβάνοντας υπόψιν τις δυσμενείς επιδράσεις της παχυσαρκίας στην επίπτωση του διαβήτη και του καρκίνου του ενδομητρίου, είναι σημαντικό να γίνεται διαστρωμάτωση για την παχυσαρκία όταν διερευνάται η σχέση διαβήτη με τον συγκεκριμένο τύπο του καρκίνου.

Η μελέτη που ακολουθεί εξετάζει την σχέση διαβήτη, θεραπείας με μετφορμίνη και κινδύνου για καρκίνο ενδομητρίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που συμμετείχαν στην Women's Health Initiative (WHI). Συγκεκριμένα, η WHI σχεδιάστηκε για να μελετήσει τις κυριότερες αιτίες θανάτου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συμπεριλαμβάνοντας πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές (CT) και μελέτες παρατήρησης (OS). Συνοπτικά στον αρχικό σχεδιασμό εντάχθηκαν 161.808 γυναίκες ηλικίας 50-79 χρόνων σε 40 κλινικά κέντρα στις Η.Π.Α μεταξύ 1^{ης} Σεπτεμβρίου 1993 και 31 Δεκεμβρίου 1998. Τελικά στην μελέτη παρέμειναν 88.107 γυναίκες οι οποίες παρακολουθήθηκαν μέχρι την διάγνωση καρκίνου του ενδομητρίου, τον θάνατο, την υστερεκτομή (όποιο ήρθε πρώτο) αφού αποκλείσθηκαν γυναίκες με ιστορικό καρκίνου ή υστερεκτομής, εκείνες που δεν προσήλθαν στην παρακολούθηση και που εμφάνισαν διαβήτη πριν την ηλικία των 20 ετών ή/και είχαν νοσηλευτεί με διαβητικό κώμα. Η παρακολούθηση των ασθενών τελείωσε στις 30 Σεπτεμβρίου 2010. Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο έγινε έλεγχος για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, η εθνικότητα, το επίπεδο μόρφωσης, το κάπνισμα, η

φυσική δραστηριότητα, η κατανάλωση αλκοόλ, το ιστορικό ορμονοθεραπείας, η χρήση αντισυλληπτικών, η ηλικία της εμμηναρχής, το ιστορικό κυήσεων, η ηλικία της πρώτης τελειόμηνης κύησης και τέλος το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του ενδομητρίου. Επίσης συμπεριελήφθησαν δείκτες παχυσαρκίας όπως ο BMI για να αξιολογηθεί καλύτερα η ανεξάρτητη επίδραση της έκθεσης στην έκβαση. Κατά την διάρκεια των 11 χρόνων του follow-up, 1241 γυναίκες εμφάνισαν καρκίνο του ενδομητρίου. Στην αρχική ανάλυση ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίστηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με τον κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου στο διορθωμένο ως προς την ηλικία μοντέλο και στο πολυπαραγοντικό μοντέλο χωρίς να περιλαμβάνεται ο BMI (HR=1.44, 95% CI: 1.13–1.85). Η σχέση έγινε στατιστικά μη σημαντική μετά την προσαρμογή για τον BMI στο πολυπαραγοντικό μοντέλο (HR=1.16, 95% CI: 0.90–1.48). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν για τις γυναίκες υπό θεραπεία για τον Σ.Δ, εκείνες που λάμβαναν μόνο μετφορμίνη, εκείνες υπό θεραπεία με ινσουλίνη και με μεγάλη διάρκεια διαβήτη (≥ 6 χρόνια). Αυτά τα αποτελέσματα βρέθηκαν σε μοντέλα χωρίς προσαρμογή για τον BMI αλλά όχι σε αυτά που περιλαμβάνονταν ο BMI. Αυξημένος κίνδυνος διαπιστώθηκε επίσης στον διαγνωσμένο κατά την έναρξη διαβήτη ή κατά την διάρκεια του follow-up σαν χρόνο-εξαρτώμενη έκθεση (HR=1.31, 95% CI: 1.08–1.59) ακόμα και κατά την διόρθωση για τον BMI. Τέλος δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ μετφορμίνης και κινδύνου για καρκίνο ενδομητρίου.

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η σχέση που παρατηρήθηκε σε πολλές μελέτες μεταξύ διαβήτη και καρκίνου του ενδομητρίου ίσως επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από το συγχυτικούς παράγοντες όπως ο BMI, παρόλο που ο ανεξάρτητος μέτρια αυξημένος κίνδυνος παραμένει^[33].

- **Καρκίνος μαστού**

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο κοινή μορφή καρκίνου στις γυναίκες παγκοσμίως ενώ είναι γνωστό ότι εμφανίζονται 1.4 εκατομμύρια καινούρια περιστατικά κάθε χρόνο. Η επίπτωση του καρκίνου αυξάνεται συνεχώς παγκοσμίως παρόλο που η σχετιζόμενη με αυτόν θνητότητα μειώνεται σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες. Η επίπτωση του καρκίνου του μαστού διπλασιάστηκε παγκοσμίως μεταξύ 1975 και 2000 ενώ φαίνεται ότι επίσης θα διπλασιαστεί μεταξύ 2012 και 2030. Με την γήρανση του πληθυσμού, την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και την έντονη τάση να υιοθετείται ο δυτικός τρόπος ζωής με χαμηλότερα ποσοστά γονιμότητας, ο καρκίνος είναι ένα ραγδαία αυξανόμενο παγκόσμιο πρόβλημα δύσκολα αντιμετωπίσιμο στο μεγαλύτερο κομμάτι του κόσμου.

Μετα- ανάλυση 40 μελετών (18 αναδρομικών και 22 προοπτικών) από τους P Boyle, et al. σχεδιάστηκε για την διερεύνηση της σχέσης του διαβήτη με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Το μέγεθος των μελετών κυμαίνονταν από 11 μέχρι 7830 περιστατικά καρκίνου του μαστού με μέσο όρο 322. Ο συνολικός RR για τις διαβητικές γυναίκες ήταν 1.27 (95% CI, 1.16–1.39). Σημαντική διαφορά φάνηκε ανάμεσα στις μελέτες με προσαρμογή για τον BMI και εκείνες χωρίς. Ο συνολικός κίνδυνος με προσαρμογή για BMI ήταν 1.16 (95% CI, 1.08–1.24) ενώ σε αυτές χωρίς ήταν 1.33 (95% CI, 1.18–1.51). Επίσης ο συνολικός κίνδυνος βρέθηκε διαφορετικός και ανάλογα με την εμμηνόπαυση. Πριν την εμμηνόπαυση ο συνολικός RR δεν φάνηκε να είναι αυξημένος (RR 0.86 (95% CI, 0.66–1.12)) ενώ μετά την εμμηνόπαυση ήταν 1.15 (95% CI, 1.07–1.24). Επομένως, η διαφορά μεταξύ προ-εμμηνοπαυσιακών και μετ-εμμηνοπαυσιακών γυναικών ήταν στατιστικά σημαντική^[34]. Ακόμη από μελέτη των Heleen K. Bronsveld et al. φάνηκε ότι οι προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με διαβήτη έτειναν να εμφανίζουν πιο συχνά PR- αρνητικούς (OR = 2.44(95%CI:1.07–5.55)), HER-2- αρνητικούς (OR = 2.84(95%CI:1.11–7.22)) και τριπλά αρνητικούς (BLBC) (OR

= 3.14(95%CI:1.03–9.60) όγκους ενώ στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν παρατηρήθηκε σχέση μεταξύ των υποτύπων του καρκίνου του μαστού βάση ορμονικών υποδοχέων και του διαβήτη^[35].

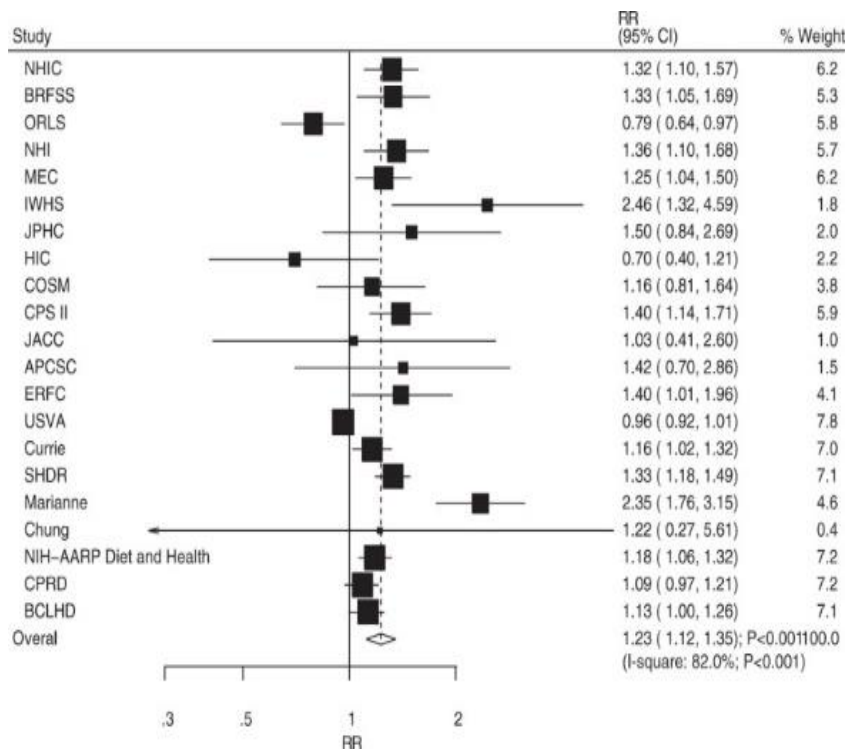
Όσον αφορά την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού και την σχέση του με τον διαβήτη, βάση της WHI (Women's Health Initiative) σχεδιάστηκε μελέτη με 8.108 περιστατικά καρκίνου του μαστού με διάστημα follow-up 1994- 2013. Από τις συμμετέχουσες 727 (9%) έπασχαν από Σ.Δ θεραπευόμενο πριν την διάγνωση του καρκίνου ενώ 7.381 γυναίκες ήταν υγιείς. Οι διαβητικές ασθενείς σε σχέση με τις μη-διαβητικές είχαν στατιστικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο για συνολική θνησιμότητα (HR 1.26 95 % CI 1.06–1.48) κυρίως λόγω των καρδιαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη και ιδίως εκείνες που βρισκόταν υπό θεραπεία με ινσουλίνη ή είχαν μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη. Παρόλα αυτά όμως, ο διαβήτης δεν σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για θνητότητα από τον καρκίνο ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας ή την διάρκεια του διαβήτη^[36].

- **Καρκίνος της ουροδόχου κύστεως**

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι ο 10^{ος} πιο κοινός τύπος καρκίνου παγκοσμίως και παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, με περίπου 73.510 περιστατικά και 14.880 θανάτους το 2012. Οι πιο γνωστοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την πρόωρη εμμηνόπαυση και την επαγγελματική έκθεση. Παρόλα αυτά το αν η σχέση διαβήτη και κινδύνου για καρκίνο ουροδόχου κύστεως διαφέρει ανάλογα με τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των ασθενών παραμένει ασαφές^[37].

Μετα- ανάλυση 21 μελετών κοορτής, με συνολικά 13.505.643 συμμετέχοντες, από τους Yongping Xu et al. έδειξε ότι συνολικά ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο της κύστεως ή θνητότητα από αυτόν όταν έγινε σύγκριση

με μη διαβητικούς (RR: 1.23; 95% CI: 1.12–1.35; $P < .001$). Επίσης όταν έγινε προσαρμογή για το φύλο, φάνηκε ότι ο Σ.Δ έχει αρνητική επίδραση ως προς τον καρκίνο της κύστης στους άνδρες ασθενείς (RR: 1.23; 95% CI: 1.06–1.42; $P = .005$) ενώ στις γυναίκες δεν



Εικόνα 3.2.5 Σχέση Σ.Δ με τον κίνδυνο για καρκίνο ουροδόχου κύστεως ή θνητότητα από αυτόν

στατιστικά σημαντική συσχέτιση (RR: 1.24; 95% CI: 0.95–1.61; $P = .119$). Επίσης η επίπτωση του καρκίνου (RR: 1.21; 95% CI: 1.09–1.35; $P < .001$) και η θνητότητα από αυτόν (RR: 1.25; 1.17–1.35; $P < .001$) βρέθηκαν αυξημένα στους διαβητικούς ασθενείς. Τελικά, το κάπνισμα και η διάρκεια της παρακολούθησης ίσως επηρεάζουν την σχέση διαβήτη και καρκίνου της ουροδόχου κύστεως σε άνδρες και γυναίκες^[38].

• Καρκίνος παχέος εντέρου και ορθού

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) είναι ο τρίτος πιο κοινός τύπος καρκίνου παγκοσμίως μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και του μαστού με περίπου 1.24 εκατομμύρια νέα περιστατικά διαγνωσμένα το 2008. Παγκοσμίως οι θάνατοι από σακχαρώδη διαβήτη και καρκίνο του παχέος εντέρου αυξήθηκαν κατά 90% και 57% αντίστοιχα τα τελευταία 20 χρόνια^[39].

Μετα-ανάλυση 21 μελετών με συνολικά 216.981 συμμετέχοντες έδειξε ότι ο διαβήτης σχετίζεται με 17% αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες σε ασθενείς με

ΚΠΕ. Η αιτία αυτής της σχέσης είχε προηγουμένως αποδοθεί στις γενικότερες επιπλοκές του διαβήτη συμπεριλαμβανομένων των θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο. Παρόλα αυτά φάνηκε ότι το παραπάνω αποτέλεσμα οφείλεται εν μέρει στους αυξημένους θανάτους από ΚΠΕ καθώς και στο αυξημένο ποσοστό υποτροπών στους διαβητικούς ασθενείς. Συγκεκριμένα, οι διαβητικοί ασθενείς έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ($RR = 1.12$, 95% CI: 1.01, 1.24) θανάτου από ΚΠΕ. Επίσης ο κίνδυνος υποτροπής του καρκίνου φάνηκε να είναι αυξημένος όχι όμως σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό ($RR = 1.24$, 95% CI: 0.99, 1.55). Ο αυξημένος κίνδυνος για θάνατο από ΚΠΕ στους διαβητικούς ασθενείς μπορεί να αποδοθεί σε ποικίλους παράγοντες. Πρώτον, οι ασθενείς αυτοί ίσως διαγιγνώσκονται με προχωρημένο ΚΠΕ λόγω ελλιπούς screening. Μία δεύτερη πιθανή εξήγηση είναι η λιγότερο επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου που οφείλεται στις υποκείμενες συννοσηρότητες του Σ.Δ που επηρεάζουν την θεραπευτική απόφαση ή στην αυξημένη τοξικότητα από την θεραπεία. Ακόμη σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε μειωμένη ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία στους διαβητικούς ασθενείς. Μία τρίτη πιθανή εξήγηση είναι ότι η υπερινσουλιναμία ή τα αυξημένα επίπεδα του IGF ίσως επηρεάζουν την επιθετικότητα του όγκου. Στην υπερινσουλιναμία, η ινσουλίνη συνδέεται στον υποδοχέα του IGF-1 και δουλεύει ανταγωνιστικά προς την IGFBP με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του ελεύθερου IGF- 1 στο αίμα. Ο IGF έχει φανεί ότι προάγει την ανάπτυξη του όγκου και την αγγειογένεση. Επίσης τα επίπεδα του IGFBP σχετίζονται αντίστροφα την θνησιμότητα από ΚΠΕ^[40].

Τέλος, όσον αφορά την σχέση Σ.Δ και κινδύνου για ΚΠΕ από μετα- ανάλυση 15 μελετών με 2.593.935 συμμετέχοντες των Larsson SC, Orsini N, Wolk A. φάνηκε ότι ο διαβήτης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΚΠΕ σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς ($RR 1.30$, 95% CI = 1.20- 1.40). Τα αποτελέσματα δεν διέφεραν ανάλογα με

το φύλο (RR γυναίκες 1.33, 95% CI = 1.23- 1.44, άνδρες 1.29, 95% CI = 1.15- 1.44) ή με τον τύπο του καρκίνου (RR παχύ έντερο 1.43, 95% CI = 1.28- 1.60, ορθό 1.33, 95% CI = 1.14- 1.54^[41]).

- **Καρκίνος προστάτη**

Ο καρκίνος του προστάτη παραμένει ο πιο κοινός τύπος καρκίνου στους άνδρες και αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου από κακοήθεια στους άνδρες στις Η.Π.Α. Είναι ένας ανδρογόνο- εξαρτώμενος καρκίνος. Ο Σ.Δ τα 2 είναι γνωστό ότι αυξάνει τον κίνδυνο για διαφόρους τύπους καρκίνου όπως και τους θανάτους από αυτούς. Όσον αφορά τον καρκίνο του προστάτη τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα.

Ο Dankner et al. διεξήγαγαν μελέτη κοορτής με σκοπό την διερεύνηση της σχέσης του διαβήτη με τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη. Στην μελέτη συμμετείχαν 1.034.074 άνδρες ηλικίας 21- 90 ετών χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρκίνου. Το follow- up διήρκησε από το 2002 έως το 2012. Τον Ιανουάριο του 2002, 74.756 άνδρες είχαν έκδηλο διαβήτη. Κατά την διάρκεια του follow- up, 765.483 (74%) δεν εμφάνισαν Σ.Δ ενώ 193.835 εμφάνισαν. Το ποσοστό του θετικού PSA (>4 μg/l) ήταν 20% χαμηλότερο στους διαβητικούς άνδρες. Επίσης οι τιμές του PSA ήταν ήδη σημαντικά χαμηλότερες στους άνδρες που τελικά εμφάνισαν Σ.Δ, 3 χρόνια πριν την διάγνωσή του. Μειωμένος κίνδυνος για καρκίνο του προστάτη παρατηρήθηκε στους διαβητικούς άνδρες μόνο για low–moderate grade όγκους (Gleason score 2–6: adjusted HR 0.83; 95% CI 0.77, 0.89) ενώ δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση με high-grade όγκους (Gleason score 7–10: HR 0.99; 95% CI 0.88, 1.11)^[42].

Οι βιολογικοί μηχανισμοί που υποστηρίζουν την προστατευτική δράση του Σ.Δ στην ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί. Πρώτον, η θεωρία της καρκινογένεσης που βασίζεται στον άξονα ινσουλίνη- IGF- 1 υποστηρίζει ότι η παρατεταμένη υπερινσουλιναμία καταλήγει σε μειωμένα επίπεδα δεσμευτικών της

ινσουλίνης πρωτεϊνών και επομένως αυξημένη ελεύθερη IGF- 1, που οδηγεί σε κυτταρικές αλλαγές και τελικά στην καρκινογένεση μέσω μίτωσης και μειωμένης απόπτωσης. Οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν πολλές μεταβολικές αλλαγές οι οποίες πιθανόν προστατεύουν από τη εμφάνιση κακοήθειας του προστάτη. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης φαίνεται να προστατεύονται από την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη. Παρατεταμένη υποινσουλιναίμία καταλήγει σε μείωση της λεπτίνης, μία ορμόνη που εμπλέκεται στην ενεργειακή ομοιόσταση και της οποίας τα αυξημένα επίπεδα σχετίζονται με κίνδυνο για καρκίνο προστάτη.

Μία άλλη μεταβολική αλλαγή του Σ.Δ τ2 είναι η μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης που φαίνεται να σχετίζεται με τον μειωμένο κίνδυνο.

Γενετικοί παράγοντες είναι επίσης πιθανό να εμπλέκονται στην προστατευτική δράση. Το γονίδιο TCF2 σχετίζεται με προδιάθεση για Σ.Δ τ2 και έχει φανεί ότι έχει πιθανή προστατευτική δράση στο καρκίνο του προστάτη. Παρομοίως, άλλες μελέτες έχουν αναγνωρίσει διαφορετικές παραλλαγές του JAZF1 γονιδίου, από τις οποίες άλλες σχετίζονται με τον Σ.Δ και άλλες με τον καρκίνο του προστάτη^[43].

Ακόμη, η χαμηλού βαθμού φλεγμονή στον Σ.Δ τ2 και τα υψηλά επίπεδα του TNF- Α σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ίσως παρέχουν προστασία έναντι του καρκίνου του προστάτη. Ο TNF- α παίζει βασικό ρόλο στην ρύθμιση προς τα κάτω του SHBG και των επιπέδων της τεστοστερόνης.

Τέλος, το ελλιπές screening στους διαβητικούς λόγω χαμηλότερων επιπέδων PSA σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς οδηγεί σε υποδιάγνωση του καρκίνου του προστάτη^[44].

Μετα-ανάλυση των Junga Lee et al. 17 μελετών κοορτής με 274.677 άνδρες ασθενείς και βασικό στόχο την διερεύνηση της σχέσης Σ.Δ με την θνητότητα από καρκίνο του

προστάτη και την θνητότητα από όλες τις αιτίες έδειξε ότι ο προϋπάρχων διαβήτης σχετίζεται με 29% αυξημένο κίνδυνο για θάνατο από καρκίνο του προστάτη (RR 1.29, 95 % CI 1.22–1.38) και με 37% αύξηση των θανάτων από όλες τις αιτίες (RR 1.37, 95 % CI 1.29–1.45)^[45].

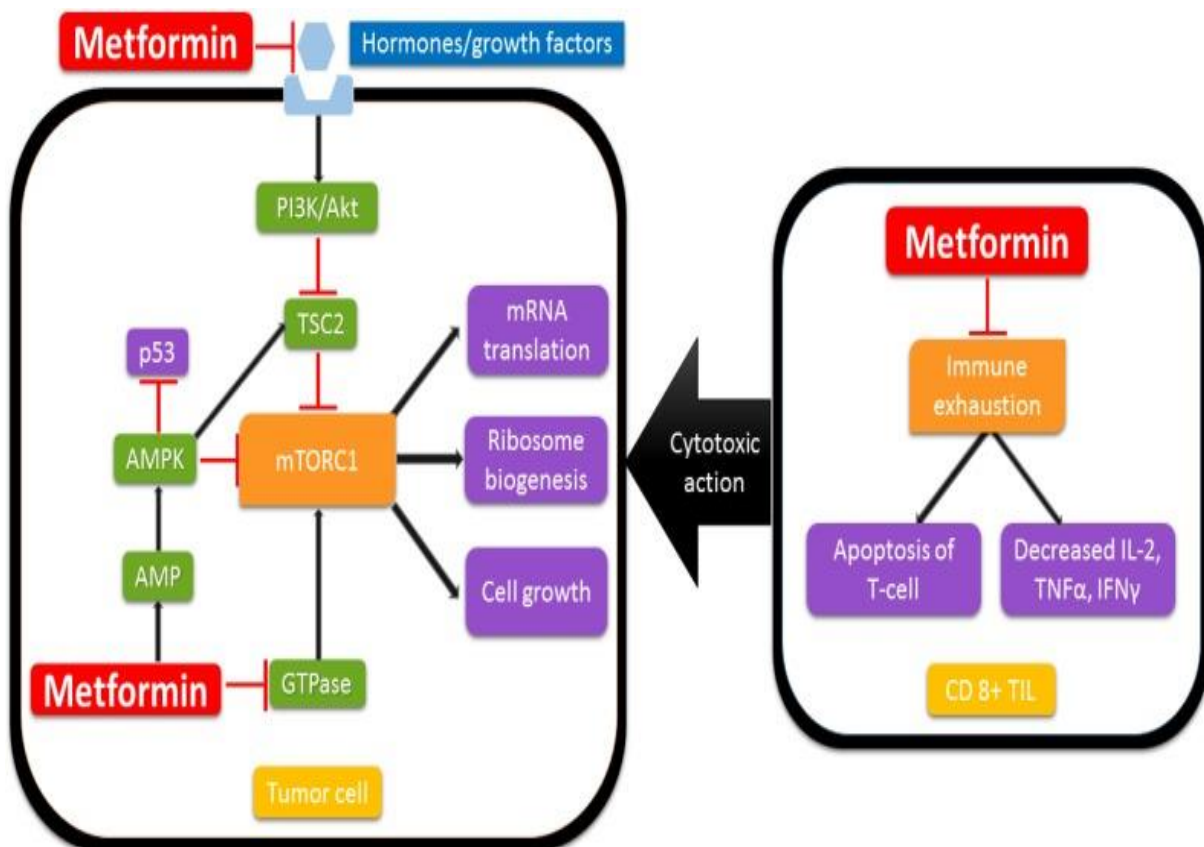
3.3 Θεραπεία Σ.Δ και σχέση με καρκίνο:

- **Μετφορμίνη**

Η μετφορμίνη έχει εκτενώς μελετηθεί σε προκλινικά μοντέλα που έδειξαν πολλαπλά μοριακά μονοπάτια που μεσολαβούν είτε έμμεσα είτε άμεσα στην μείωση της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων. Η αναστολή του mTOR στα καρκινικά κύτταρα είναι ένας από τους βασικούς μηχανισμούς που συμβάλλουν στην αντικαρκινική δράση της μετφορμίνης. Η χρήση της μετφορμίνης σε MCF- 7 καρκινικά κύτταρα του μαστού έδειξε μείωση της φωσφορυλίωσης της S6 κινάσης, της ριβοσωμικής πρωτεΐνης S6 και της συνδετικής πρωτεΐνης eIF4E μαζί με αναστολή του mTOR και μειωμένη έναρξη μετάφρασης λόγω της ενεργοποίησης της AMPK. Σε ζωικά μοντέλα καρκίνου του παγκρέατος στα οποία χορηγήθηκε μετφορμίνη το αποτέλεσμα ήταν η αναστολή του IGF-1 και του mTOR με παράλληλη αύξηση στην φωσφορυλιωμένη AMPK και στο σύμπλεγμα TSC1, TSC2. Η φωσφορυλίωση του TSC2 μέσω της AMPK φαίνεται να αυξάνει την δραστικότητα του οδηγώντας σε απενεργοποίηση του mTOR.

Η μετφορμίνη επίσης μειώνει την έκφραση της HER2 στα καρκινικά κύτταρα του μαστού με αναστολή του p70S6K1. Σε ποντίκια με καρκίνο του πνεύμονα η αναστολή του IGF- 1R/IR μέσω της μετφορμίνης μείωσε το σηματοδοτικό μονοπάτι του Akt. Το γεγονός αυτό είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση της ενεργοποίησης του mTOR στον πνεύμονα. Έτσι παρατηρήθηκε μείωση κατά 72% στον όγκο. Επίσης, η μετφορμίνη αναστέλλει την ενεργοποίηση του mTOR όχι μόνο μέσω της AMPK αλλά και μέσω της p53 και της RagGTPases.

Έχει ακόμη αποδειχθεί ότι η μετφορμίνη αυξάνει την ευαισθησία στην ακτινοθεραπεία. Ένας άλλος μηχανισμός πιθανόν βασίζεται στην ανοσοτροποποιητική ικανότητα της μετφορμίνης. Η μετφορμίνη βελτιώνει την δραστικότητα των CD8+ tumor induced lymphocytes (TIL) με αποτέλεσμα την καλύτερη ανοσολογική απάντηση στον καρκινικό ιστό μέσω των Τ κυττάρων.



Εικόνα 3.3.1 Πιθανοί μηχανισμοί της αντι-νεοπλασματικής δράσης της μετφορμίνης.

Μετα-ανάλυση 37 μελετών με συνολικά 1.535.636 ασθενείς συνέκρινε την επίπτωση του καρκίνου σε ασθενείς που λάμβαναν μετφορμίνη σε σχέση με εκείνους που δεν λάμβαναν. Ο συνολικός σχετικός κίνδυνος ήταν 0.73. Τα αποτελέσματα επίσης έδειξαν μείωση της επίπτωσης του καρκίνου του ήπατος (78%), του μαστού (6%), του παγκρέατος (46%) και του ορθοκολικού καρκίνου (23%). Αντίθετα δεν φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης της μετφορμίνης με την συχνότητα του καρκίνου του προστάτη. Σε άλλη μετα-ανάλυση 6 μελετών ασθενών

μαρτύρων που συνέκρινε 39.787 συμμετέχοντες που λάμβαναν μετφορμίνη με 177.752 που δεν λάμβαναν, φάνηκε να υπάρχει μικρότερος κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα στην ομάδα της μετφορμίνης (OR = 0.55; $p < 0.001$)^[46].

Όσον αφορά την σχετιζόμενη με τον καρκίνο θνητότητα και την χρήση μετφορμίνης, πολλές αναδρομικές μελέτες έχουν διερευνήσει την σχέση αυτή. Σε μετα-ανάλυση 6 μελετών παρατήρησης των Franciosi M. et al. φάνηκε να υπάρχει μείωση των θανάτων από καρκίνο σε ασθενείς με διαβήτη που λάμβαναν μετφορμίνη σε σχέση με ασθενείς που δεν λάμβαναν μετφορμίνη (OR = 0.65)^[47].

Το συμπέρασμα είναι ότι σε πολλά είδη καρκίνου η μετφορμίνη δρα ανασταλτικά, σε σημείο μάλιστα να γίνεται πλέον λόγος για την χρησιμοποίησή της ως μέσου θεραπείας ορισμένων μορφών καρκίνου και χωρίς να συνυπάρχει διαβήτης. Σημαντικό εύρημα είναι ότι, κατά την συγχορήγηση με άλλα φάρμακα ή με ινσουλίνη, η μετφορμίνη δρά επίσης επωφελώς και ελαττώνει την τάση για αύξηση των περιπτώσεων καρκίνου, η οποία ενδεχομένως δημιουργείται ως συνέπεια άλλων φαρμάκων ή ινσουλίνης^[48].

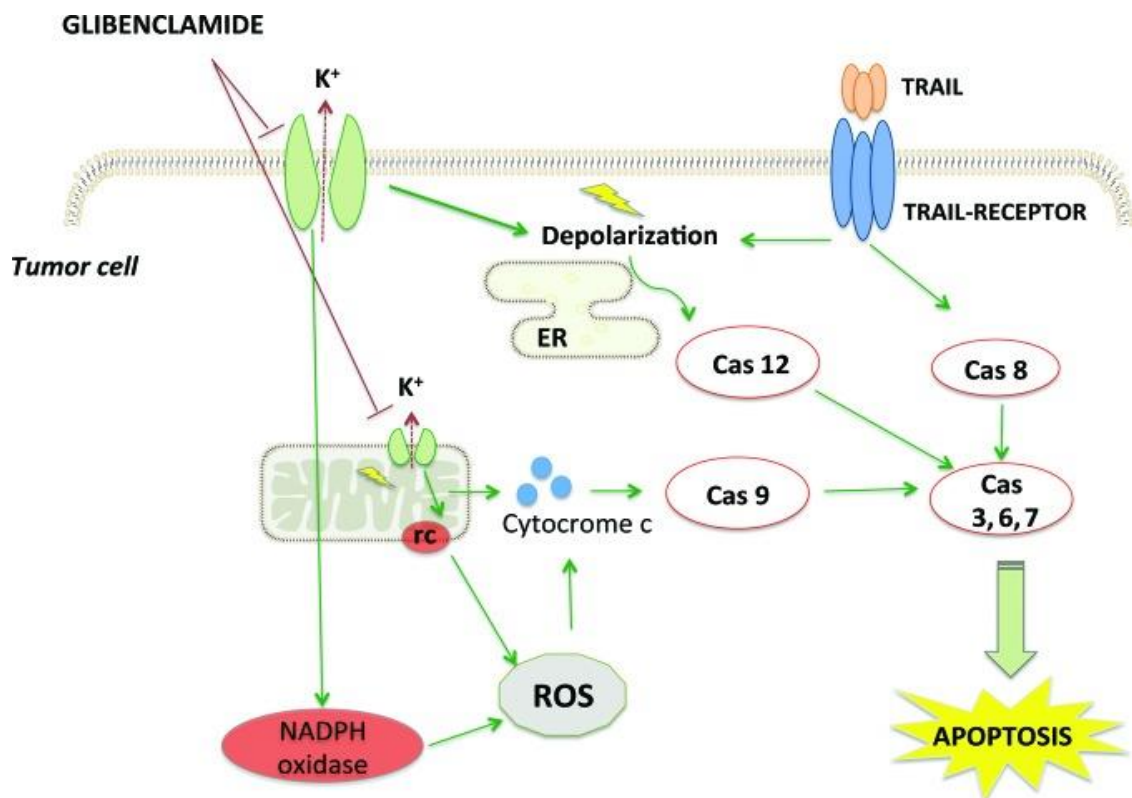
- **Σουλφονουλουρίες**

Τα δεδομένα που αφορούν τις σουλφονουλουρίες και την σχέση τους με τον καρκίνο είναι αντικρουόμενα. Έξι μελέτες κοόρτης (296.904 ασθενείς) έδειξαν υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο στους διαβητικούς που λάμβαναν σουλφονουλουρία σε σχέση με αυτούς που δεν λάμβαναν. Τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε 10 μελέτες ασθενών μαρτύρων (12.040 ασθενείς) και 2 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (6.573 ασθενείς).

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένοι μηχανισμοί που να υποστηρίζουν την αντινεοπλασματική έναντι της ογκογενετικής δράσης των σουλφονουλουριών. Οι σουλφονουλουρίες είναι εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα και είναι γνωστό ότι τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και η ενεργοποίηση του IGF1–IGF-1R μονοπατιού

έχουν ενοχοποιηθεί για πιθανή ογκογενετική δράση. Η οικογένεια των σουλφονουλουριών αποτελείται από πολλές διαφορετικές ουσίες καθεμία από τις οποίες παρουσιάζει διαφορετική σχέση με τον καρκίνο. Προσφάτως, η γλικλαζίδη και η γλιβενκλαμίδη σχετίστηκαν με 35% ελαττωμένο κίνδυνο για καρκίνο ενώ η γλιπιζίδη με 16% αυξημένο κίνδυνο. Αντίθετα, σε άλλες μελέτες ασθενών μαρτύρων παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος με την χρήση γλιβενκλαμίδης και χαμηλότερος για την γλικλαζίδη.

Τα περισσότερα δεδομένα για την αντινεοπλασματική δράση των σουλφονουλουριών αφορούν την γλιβενκλαμίδη που έχει ελεγχθεί σε διαφορετικούς τύπου καρκίνου σε προκλινικό επίπεδο. Ο ρόλος της σαν αναστολέας του K_{ATP} διαύλου και η αλληλεπίδρασή της στην παραγωγή των ROS πιθανόν διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αντινεοπλασματική δράση της.



3.3.2 Πιθανός μηχανισμός της αντινεοπλασματικής δράσης της γλιβενκλαμίδης.

Τα ROS εμπλέκονται σε πολλές βιολογικές διαδικασίες όπως η ανάπτυξη του κυττάρου, η επιβίωσή του και η αγγειογένεση. Σχετίζονται με την παθολογική ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν αυξημένη αντοχή στα ROS σε σύγκριση με τα φυσιολογικά κύτταρα αλλά φαίνεται να είναι πιο ευάλωτα σε περαιτέρω αύξησή τους. Αυτός είναι ο λόγος που πολλές αντικαρκινικές θεραπείες όπως η χημειο- ακτινο θεραπεία βασίζονται στο αυξημένο και μη αναστρέψιμο οξειδωτικό stress. Ο κύριος τρόπος παραγωγής των ROS είναι το κυτταρόπλασμα μέσω της NADPH οξειδάσης και των οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας. Η γλιβενκλαμίδη κλείνει τους διαύλους K_{ATP} τόσο στην κυτταρική όσο και στην μιτοχονδριακή μεμβράνη με αποτέλεσμα την εκροή K^+ από το κύτταρο αλλά και από το μιτοχόνδριο. Το οξειδωτικό stress που προκύπτει λόγω της εκροής K^+ ενεργοποιεί διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια που οδηγούν στην απόπτωση.

Ένας άλλος στόχος της γλιβενκλαμίδης είναι οι MRPs (Multidrug-resistant proteins), μία οικογένεια μεταφορέων που εμπλέκονται στην εξωκύττωση διαφόρων φαρμάκων και των οποίων η υπερέκφραση προσδίδει αντίσταση στην χημειοθεραπεία στα καρκινικά κύτταρα. Η γλιβενκλαμίδη φαίνεται να συνδέεται άμεσα και να μπλοκάρει τις MRPs.

Όσον αφορά την γλιπιζίδη και την γλιμεπιρίδη δεν υπάρχουν δεδομένα για την δράση τους στην ανάπτυξη των όγκων. Αντίθετα η γλικλαζίδη φάνηκε να έχει αντιαποπτωτική δράση στα καρκινικά κύτταρα του παγκρέατος και του μαστού λόγω της προστατευτικής της δράσης ενάντια στο οξειδωτικό stress. Η δράση της γλικλαζίδης στην μιτοχονδριακή μεμβράνη μειώνει τα επίπεδα του ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα και καταστέλλει την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων.

Οι πρώτης γενιάς σουλφονυλουρίες που είναι δομικά ίδιες με την γλιβενκλαμίδα με άγνωστους αντικαρκινικούς μηχανισμούς παρουσιάζουν χαμηλή ανεκτικότητα και απογοητευτικά αποτελέσματα^[49].

- **Γλιταζόνες**

Οι θειαζολινεδιόνες (TZDs), οι οποίες δρουν σαν PPRγ αγωνιστές, αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη στους περιφερικούς ιστούς και φαίνεται ότι ίσως εμπλέκονται επίσης στο σηματοδοτικό μονοπάτι της ινσουλίνης και του IGF^[50]. Εκτός από θεραπευτική επιλογή για τον Σ.Δ τ2, θεωρούνται και πιθανή επιλογή για την θεραπεία διαφόρων καρκίνων. Παρότι παρατηρείται διαφορετική έκφραση των PPRγ στους όγκους σε σχέση με τους φυσιολογικούς ιστούς και οι PPRγ αγωνιστές έχει φανεί ότι αναστέλλουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και την επιβίωσή τους, οι παρατηρήσεις αυτές δεν είναι ακόμα απολύτως σαφείς. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα όσον αφορά την προκαρκινική και την αντινεοπλασματική δράση των TZDs είναι αντικρουόμενα^[51].

Το γεγονός ότι οι γλιταζόνες δρουν στον πυρήνα των κυττάρων ήταν εξ αρχής αιτία κάποιας ανησυχίας για το ενδεχόμενο καρκινογενούς επίδρασής τους. Ωστόσο η τρογλιταζόνη βρέθηκε σε in vitro πειράματα ότι αναστέλλει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων του θυρεοειδούς^[52]. Επίσης σε ποντίκια με αδеноκαρκίνωμα πνευμόνων η χορήγηση τρογλιταζόνης ή πιογλιταζόνης μείωσε την ανάπτυξη του καρκίνου κατά 66,7% μέσω αναστολής της παραγωγής κυττάρων χωρίς σημαντική μείωσή τους. Ακόμη σε σειρές κυττάρων ανθρώπου από καρκίνο πνεύμονος βρέθηκε ότι η τρογλιταζόνη ενισχύει την απόπτωση των νεοπλασματικών κυττάρων^[53]. Άσχετα με τον μηχανισμό με τον μηχανισμό πειραματικής επίδρασης των γλιταζονών στην καρκινογένεση, μεγαλύτερη σημασία θα είχαν τα κλινικά αποτελέσματα. Έτσι ακολούθησε μία μελέτη το 2007 σύμφωνα με την οποία οι γλιταζόνες σχετίζονταν με

μείωση τη συχνότητας εμφάνισης καρκίνου των πνευμόνων (μη μικροκυτταρικού) κατά 33% (RR 0,67). Η μείωση του κινδύνου για ορθοκολικό καρκίνο και καρκίνο του προστάτη δεν έφτανε σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα^[54].

Στο πλαίσιο της μελέτης PROactive έγιναν παράπλευρες κλινικές καταγραφές και παρατηρήθηκαν 14 καρκίνοι ουροδόχου κύστεως στην ομάδα της πιογλιταζόνης και μόνο 5 στη ομάδα του εικονικού φαρμάκου^[55]. Αυτά τα ευρήματα δημιούργησαν κίνητρο για πολλές κλινικές παρατηρήσεις, αλλά και *in vitro* πειράματα για την διευκρίνιση του ζητήματος. Έτσι, ο Ferrara et al. δημοσίευσε παρατηρήσεις διάρκειας κάτω των 6 ετών σύμφωνα με τις οποίες η λήψη πιογλιταζόνης συσχετίστηκε με κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος (HR 1,3) και μη Hodgkin λεμφώματος (HR 1,3) αλλά και μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο νεφρού και πυέλου (HR 0,7)^[56]. Τον ίδιο χρόνο σε δημοσίευση του Piccini et al. αναφέρθηκε για την πιογλιταζόνη αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο ουροδόχου κύστεως με OR 4,3^[57]. Σε αντίστοιχη μελέτη που έγινε στην Ταϊβάν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο ουροδόχου κύστεως (HR 1,3) στους χρήστες πιογλιταζόνης αλλά όχι στατιστικά σημαντικός^[58]. Τέλος, σε εργασία- μεταξύ 30.173 ατόμων που έπαιρναν πιογλιταζόνη- βρέθηκαν 90 περιπτώσεις καρκίνου ουροδόχου κύστεως. Ο HR ήταν 1,2 αλλά όχι στατιστικά σημαντικός. Με λήψη όμως του φαρμάκου για διάρκεια άνω των δύο ετών ο HR ήταν 1,4. Όσο μεγαλύτερη ήταν η διάρκεια λήψης της πιογλιταζόνης και όσο μεγαλύτερη η δόση τόσο περισσότερο αυξανόταν ο κίνδυνος για καρκίνο της ουροδόχου κύστεως. Έτσι, μεταξύ 6.670 ασθενών με διάρκεια θεραπείας πιογλιταζόνης άνω των 4 ετών ο HR ήταν 1,6^[59]. Πειραματικά δεδομένα της επίδρασης της πιογλιταζόνης σε καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου έδειξαν αναστολή της ανάπτυξής τους^[60].

Από όλες τις παραπάνω μελέτες είναι δύσκολο να καταλήξει κανείς σε ασφαλή τελικά συμπεράσματα. Ενδεχομένως η επίδραση της πιογλιταζόνης (της μόνης γλιταζόνης

που εξακολουθεί να κυκλοφορεί) να είναι άλλοτε αυξητική και άλλοτε κατασταλτική στην ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων. Πάντως βάσει των μελετών που υφίστανται και την αξιοπιστία των οποίων δεν μπορούμε να κρίνουμε, φαίνεται πιθανό ότι ελαττώνει την ανάπτυξη καρκίνου στον πνεύμονα αλλά αυξάνει την συχνότητα του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως^[61].

- **DPP- 4 αναστολείς και GLP- 1 αγωνιστές**

Δύο σχετικά καινούριες κατηγορίες φαρμάκων για την θεραπεία του διαβήτη είναι οι DPP- 4 αναστολείς που εκμεταλλεύονται τις ιδιότητες της εντερικής ορμόνης glucagon-like peptide-1 (GLP-1) και οι GLP- 1 αγωνιστές. Το GLP- 1 εκκρίνεται από τα L- τύπου ενδοκρινικά κύτταρα του τελικού ειλεού σε απάντηση στην πέψη της τροφής και ενισχύει την διαμεσολαβούμενη από την γλυκόζη έκκριση της ινσουλίνης. Το GLP- 1 έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής και διασπάται από το ένζυμο dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) στην κυκλοφορία. Για να επιτευχθεί παρατεταμένη δραστηριότητα του υποδοχέα του GLP- 1 θεραπευτικά, έχουν αναπτυχθεί 2 στρατηγικές. Η πρώτη είναι οι GLP- 1 αγωνιστές που είναι ανθεκτικοί στην δράση του DPP- 4. Η δεύτερη στρατηγική είναι η χρήση DPP- 4 αναστολέων όπως η σιταγλιπτίνη, που όταν χορηγούνται από το στόμα βελτιώνουν τα επίπεδα του ενδογενούς GLP- 1.

Ο Elashoff et al. χρησιμοποίησε δεδομένα από τον FDA για να μελετήσει την σχέση της σιταγλιπτίνης και της εξενατίδης με την παγκρεατίτιδα, τον καρκίνο του παγκρέατος, του θυρεοειδούς και όλους τους τύπους καρκίνου, από το 2004 έως το 2009 σε σύγκριση με ασθενείς που έπαιρναν άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Παρατηρήθηκε ότι η παγκρεατίτιδα ήταν 6 φορές συχνότερη στους ασθενείς που λάμβαναν εξενατίδη (OR = 10.68; 95% confidence interval [CI]: 7.75–15.1) ή σιταγλιπτίνη (OR = 6.74; 95% CI: 4.61–10.0) σε σύγκριση με άλλες θεραπείες.

Είναι γνωστό ότι παγκρεατίτιδα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για παγκρεατικό καρκίνο. Η αξιολόγηση των δεδομένων έδειξε ότι ο κίνδυνος για παγκρεατικό καρκίνο ήταν 2.9 φορές υψηλότερος στην ομάδα της εξενατίδης και 2.7 φορές υψηλότερος στην ομάδα της σιταγλιπτίνης. Όσον αφορά τον καρκίνο του θυρεοειδούς, η εξενατίδη σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο (OR = 6.74; 95% CI: 4.61–10.00) ενώ η σιταγλιπτίνη δεν φάνηκε να σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό (OR = 1.48).

Αναφορικά με όλους τους τύπους καρκίνου, υπάρχει η θεωρία ότι οι DPP- 4 ενδεχομένως οδηγούν σε επηρεασμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και σε αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο. Από τις παρατηρήσεις του Elashoff δεν σχετίστηκαν η σιταγλιπτίνη και η εξενατίδη με υψηλότερη επίπτωση των άλλων τύπων καρκίνου (εκτός από τον παγκρεατικό και του θυρεοειδούς)^[62].

Σε άλλη μελέτη των Gokhale et al. με μικρό βέβαια δείγμα και διάρκεια παρατήρησης δεν φάνηκε αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο παγκρέατος με DPP- 4 σε σχέση με τις SU ή τις TZD^[62].

Τέλος, σε μελέτη που διεξήχθη στην Ταϊβάν με συνολικά 371.091 συμμετέχοντες και διάρκεια παρατήρησης από τον Μάρτιο του 2009 έως τον Δεκέμβριο του 2011, παρατηρήθηκε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του θυρεοειδούς στους ασθενείς που λάμβαναν σιταγλιπτίνη κυρίως στον πρώτο χρόνο λήψης της σε σύγκριση με αυτούς που δεν λάμβαναν^[64].

Για την λιραγλουτίδη αναφέρονται ευρήματα οκτώ μελετών φάσης III που περιέλαμβαναν 5.531 άτομα εκ των οποίων 3,456 πήραν λιραγλουτίδη και τα λοιπά άλλα φάρμακα. Πέντε περιπτώσεις καρκίνου παρατηρήθηκαν στις ομάδες της λιραγλουτίδης αλλά καμία στις άλλες ομάδες. Η διαφορά αυτή παρότι δεν είναι στατιστικά σημαντική δημιουργεί την ανάγκη αυξημένης επαγρύπνησης και επανεξέτασης της ασφάλειας του φαρμάκου^[48].

- **SGLT- 2 ανταγωνιστές**

Οι SGLT- 2 ανταγωνιστές είναι μία κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων που δρουν ανεξάρτητα από την αντίσταση στην ινσουλίνη ή την ανεπάρκεια της. Η γλυκόζη που διηθείται από τους νεφρούς επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο μέσω των SGLT1 και SGLT2. Οι SGLT2 συμβάλλουν στο 90% της επαναρρόφησης από τους νεφρούς και οι SGLT1 στο 10%. Οι SGLT2 εκφράζονται κυρίως στον νεφρικό φλοιό. Η συγκεκριμένη κατηγορία των φαρμάκων μπλοκάρει τους SGLT2 με αποτέλεσμα την αναστολή της επαναρρόφησης της γλυκόζης και την μείωση των επιπέδων της στο αίμα στους διαβητικούς. Η νταπαγλιφλοζίνη είναι η πρώτη που κυκλοφόρησε παγκοσμίως^[65].

Σε μετα-ανάλυση του Tang H. et al. τυχαιοποιημένων μελετών, με συνολικά 34.569 συμμετέχοντες, 580 περιπτώσεις καρκίνου και μέση διάρκεια μελετών 61 εβδομάδες, φάνηκε ότι οι SGLT2 ανταγωνιστές σε σχέση το placebo ή άλλη αντιδιαβητική θεραπεία δεν σχετίζονται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο για όλους τους τύπους καρκίνου (OR 1.14 [95% CI 0.96, 1.36])^[74]. Για συγκεκριμένους τύπους καρκίνου, ο κίνδυνος για καρκίνο ουροδόχου κύστεως ήταν αυξημένος με τους SGLT2 ανταγωνιστές (OR 3.87 [95% CI 1.48, 10.08]) και ειδικότερα με την εμπαγλιφλοζίνη (OR 4.49 [95% CI 1.21, 16.73])^[73]. Ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι η καναγλιφλοζίνη ίσως προστατεύει έναντι του καρκίνου του γαστρεντερικού (OR 0.15 [95% CI 0.04, 0.60])^[66,72].

Άλλη μελέτη των Villani et al. έδειξε ότι η καναγλιφλοζίνη αναστέλλει την ανάπτυξη και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων του προστάτη και του πνεύμονα^[68,69,70]. Επίσης βελτιώνει την αντικαρκινική δράση της ακτινοθεραπείας και της Docetaxel^[67].

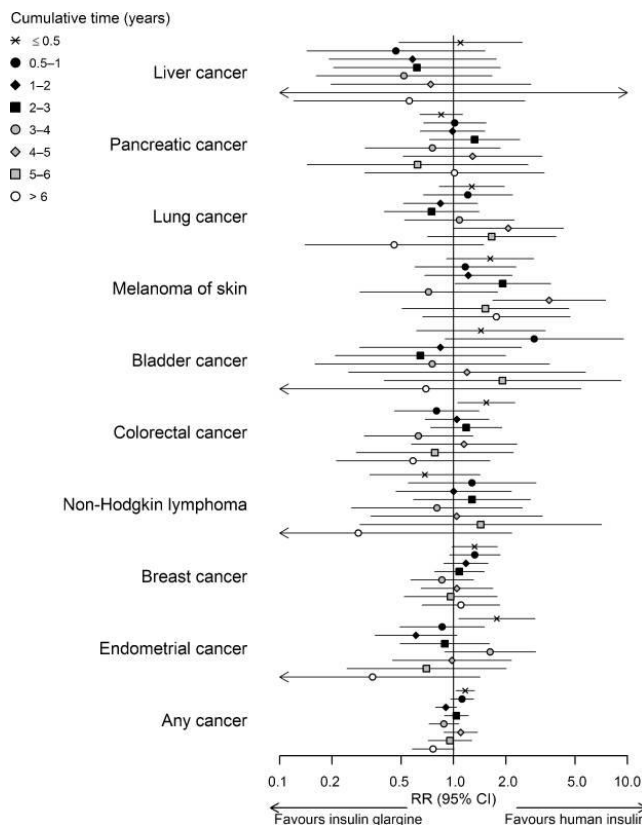
- **Ινσουλίνη**

Με βάση τον πιθανό παθοφυσιολογικό μηχανισμό που συσχετίζει την μιτογόνο δράση της εκκρινόμενης ινσουλίνης από το πάγκρεας σε συνθήκες ινσουλινοαντίστασης,

παρόμοιος μηχανισμός είναι πιθανό να ισχύει και για την εξωγενώς χορηγούμενη. Η ινσουλίνη που χορηγείται υποδορίως δημιουργεί υψηλές πυκνότητες στο αίμα σε αντίθεση με την ενδογενώς εκκρινόμενη, η οποία αρχικά διέρχεται από το ήπαρ όπου μεγάλο μέρος της καταστρέφεται. Αυτές οι υψηλές πυκνότητες ενδέχεται να ευθύνονται και για κάποια μικρή αύξηση των καρκίνων στα ινσουλινοθεραπευόμενα άτομα. Φυσικά το συνολικό όφελος από την χορηγούμενη ινσουλίνη είναι κατά πολύ μεγαλύτερο σε σχέση με τον κίνδυνο.

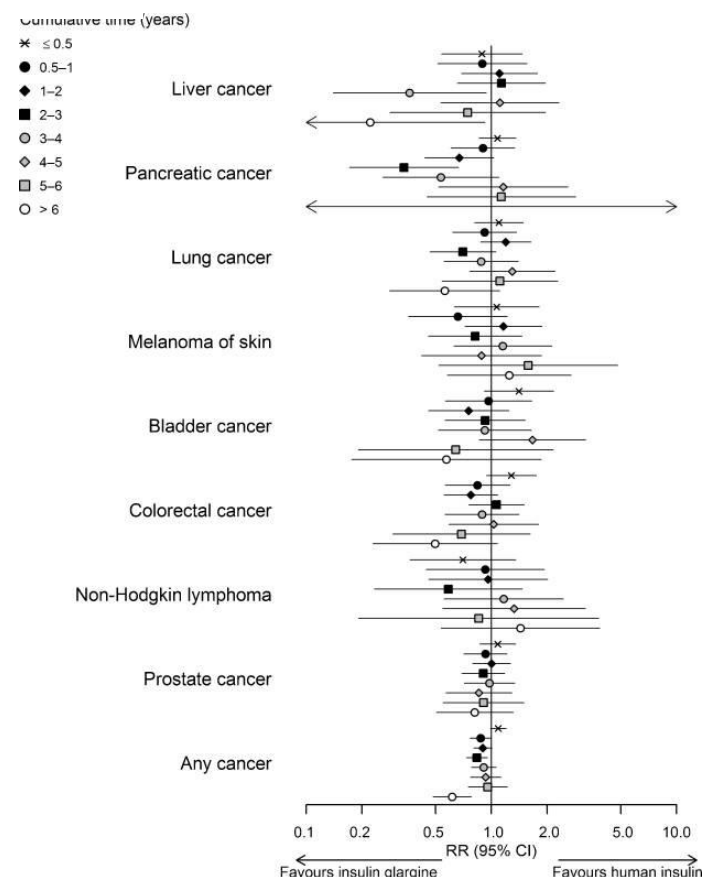
Ο φαρμακευτικός οίκος NOVO ανέπτυξε ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης (ινσουλίνη X10) με αντικατάσταση της ιστιδίνης στην B10 θέση με ασπαρτικό οξύ. Αυτή η ινσουλίνη εμφάνιζε ταχεία απορρόφηση αλλά προκάλεσε καλοήθειες (44%) και κακοήθειες (23%) όγκους μαστού σε θηλυκά ινδικά χοιρίδια Sprague- Dawley μετά από χορήγηση ενός έτους. Μάλιστα παρουσίαζε αυξημένη συγγένεια με τον υποδοχέα της ινσουλίνης αλλά και με τον υποδοχέα του IGF- 1. Η σύνδεση με τον υποδοχέα της Human Insulin ήταν αυξημένη 200- 400% και υπήρχε συγγένεια με τον IGF- 1R μεγαλύτερη απ' ότι αντιστοίχως είχε η Human Insulin. Λόγω αυτών των ευρημάτων η φαρμακευτική εταιρία Novo αποφάσισε τελικά να αποσύρει την ινσουλίνη X10^[48].

Ένας από τους στόχους της μελέτης κοόρτης 5 χωρών CARING ήταν να ερευνήσει την σχέση μεταξύ των αναλόγων ινσουλίνης σε σύγκριση με την ανθρωπίνου τύπου ως προς τον κίνδυνο για καρκίνο^[74,75]. Συνολικά προέκυψαν 21.390 περιπτώσεις καρκίνου με μέση διάρκεια παρακολούθησης 4.6 χρόνια. Στο τέλος της παρακολούθησης υπήρχαν 212.848 χρήστες ανθρωπίνης ινσουλίνης, 82.851 χρήστες ινσουλίνης glargine και 46.721 χρήστες ινσουλίνης detemir^[76,77]. Ο καρκίνος του προστάτη στους άνδρες και ο καρκίνος του μαστού στις γυναίκες παρουσίαζαν την μεγαλύτερη επίπτωση στις μελέτες κοόρτης όλων των χωρών εκτός της Νορβηγίας στην οποία ο καρκίνος του παγκρέατος ήταν ο πιο κοινός τύπος^[78]. Περίπου 32% όλων



3.3.3 RR με 95% CI για συγκεκριμένους τύπους καρκίνου και όλους του τύπους στις γυναίκες με χρήση ινσουλίνης glargine vs ανθρωπίνου τύπου

θεραπείας και υψηλότερος κίνδυνος για μελάνωμα για 2-3 χρόνια χρήσης (RR 1.92, 95% CI 1.02, 3.61) και 4-5 χρόνια (RR 3.55, 95% CI 1.68, 7.47). Στους άνδρες, παρόμοια σύγκριση έδειξε χαμηλότερο κίνδυνο για παγκρεατικό καρκίνο για 2-3 χρόνια έκθεσης (RR 0.34, 95% CI 0.17, 0.66) και για ηπατοκυτταρικό καρκίνο για 3-4 χρόνια (RR 0.36, 95% CI 0.14, 0.94) και >6 χρόνια (RR 0.22, 95% CI 0.05, 0.92)^[80].



3.3.4 RR με 95% CI για συγκεκριμένους τύπους καρκίνου και όλους του τύπους στους άνδρες με χρήση ινσουλίνης glargine vs ανθρωπίνου τύπου

των καρκίνων και η πλειοψηφία των περιπτώσεων καρκίνου του παγκρέατος (63%) διαγνώστηκαν κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου θεραπείας με ινσουλίνη^[79]. Στις γυναίκες, παρατηρήθηκε υψηλότερος κίνδυνος με χρήση ινσουλίνης glargine σε σχέση με την ανθρωπίνου τύπου για ορθοκολικό καρκίνο (RR 1.54, 95% CI 1.06, 2.25) και καρκίνο του ενδομητρίου (RR 1.78, 95% CI 1.07, 2.94) στον πρώτο μισό χρόνο

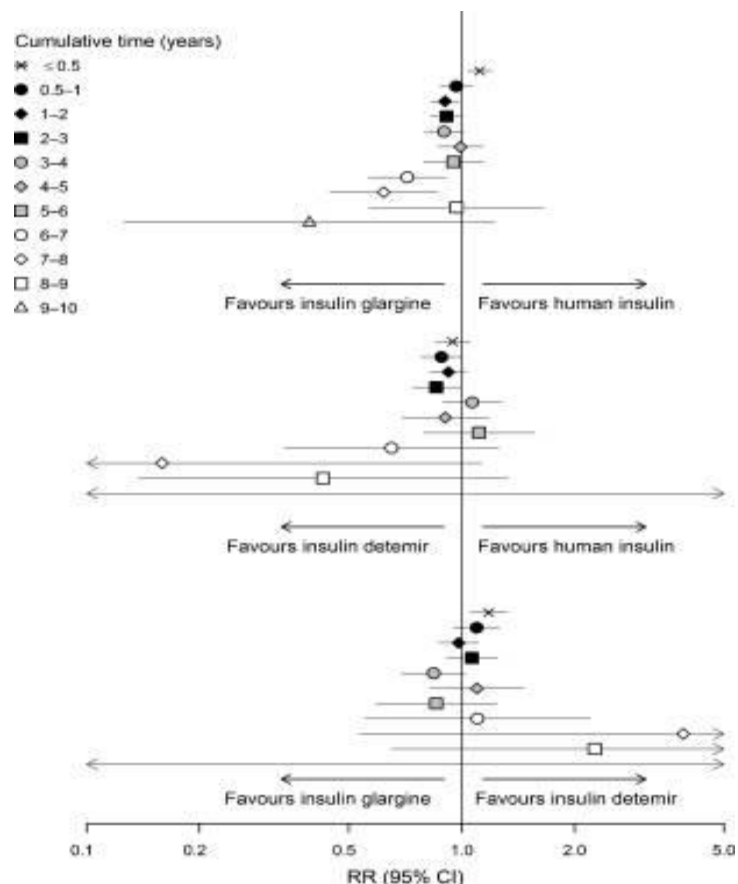
Επίσης, τα αποτελέσματα έδειξαν μία αύξηση στον κίνδυνο για καρκίνο ουροδόχου κύστεως (RR 1.41, 95% CI 0.92, 2.17) και ορθοκολικό καρκίνο στους άνδρες για <0.5 χρόνο και για καρκίνο του μαστού για <0.5 χρόνια (RR 1.32, 95% CI 0.98, 1.79) και 0.5- 1 (RR1.32, 95% CI 0.95, 1.85) χρόνο στις γυναίκες^[81,82].

Για όλους τους τύπους καρκίνου στις γυναίκες, βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος για μισό χρόνο χρήσης ινσουλίνης glargine σε σύγκριση με την ανθρωπίνου τύπου (RR 1.17, 95% CI 1.03, 1.32). Στους άνδρες υπήρχε μικρότερος κίνδυνος για 0.5- 1 χρόνο (RR 0.87, 95% CI 0.77, 1.00), 1-2

χρόνια (RR 0.84, 95% CI 0.73, 0.95) και >6 χρόνια (RR 0.61, 95% CI 0.48, 0.78). Όσον αφορά

την ινσουλίνη detemir, παρατηρήθηκε μικρότερος κίνδυνος για όλους τους τύπους καρκίνου στους άνδρες για 0.5-1, 2-3 και >6 χρόνια χρήσης σε σχέση με την ανθρωπίνου τύπου και αυξημένος κίνδυνος ανεξάρτητα από το φύλο για <0.5

χρόνια χρήσης της glargine σε σχέση με την detemir. Επίσης,



3.3.5 RR με 95% CI για όλους τους τύπους καρκίνου: σύγκριση ινσουλίνης glargine, detemir και ανθρωπίνου τύπου σε σχέση με τον χρόνο θεραπείας

ανεξάρτητα από το φύλο φάνηκε αυξημένος κίνδυνος για όλους τους τύπους καρκίνου με την χρήση της glargine σε σύγκριση με την ανθρωπίνου τύπου για μισό χρόνο χρήσης (RR 1.12, 95% CI 1.03, 1.20) και χαμηλότερος για 1-2 χρόνια (RR 0.90, 95%

CI 0.83, 0.98), 6-7 χρόνια (RR 0.72, 95% CI 0.56, 0.91) και 7-8 χρόνια (RR 0.62, 95% CI 0.44, 0.86)^[74].

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Καρκίνος 2^η αιτία θανάτου- Διαβήτης 12^η αιτία θανάτου

Βασικά ερωτήματα: 1) συσχέτιση ΣΔ με καρκίνο λόγω κοινών παραγόντων κινδύνου ή λόγω παθοφυσιολογικών μηχανισμών Σ.Δ;

- Οι κοινοί παράγοντες κινδύνου διακρίνονται σε τροποποιήσιμους και μη: ηλικία, φύλο, πληθυσμιακή ομάδα (μη τροποποιήσιμοι) και παχυσαρκία, καθιστική ζωή, διατροφικές συνήθειες, κάπνισμα, αλκοόλ (τροποποιήσιμοι).
- Ο Σ.Δ παρεμβαίνει στην νεοπλασματική διαδικασία με διάφορους μηχανισμούς όπως η υπεργλυκαιμία, η υπερινσουλιναιμία (είτε η ενδογενής λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη είτε η εξωγενής) και η χρόνια φλεγμονή.

Υπεργλυκαιμία: Οι κακοήθεις ιστοί παρουσιάζουν αυξημένη πρόσληψη ¹⁸F- FDG και αυξημένο επίσης ρυθμό γλυκόλυσης και μεταφοράς γλυκόζης. Η υπεργλυκαιμία φαίνεται να συμβάλλει στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, στην αναστολή της απόπτωσης, στην μετάσταση, την περινευρική διήθηση, στην αντίσταση στην χημειοθεραπεία και στην δυσανεξία στην χημειοθεραπεία.

Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας υποβοηθάται 1) από το upregulation του microRNA 467 που αποσιωπά την αντι- αγγειογενετική πρωτεΐνη TSP- 1 με αποτέλεσμα την παθολογική αγγειογένεση, 2) από την αυξημένη παραγωγή των ROS από τα μιτοχόνδρια με αποτέλεσμα μεταλλάξεις του DNA και ενεργοποίηση του καταρράκτη MAPK, 3) από την ενεργοποίηση της PKC, του EGFR και τέλος 4) από το upregulation του GDNF με ενεργοποίηση του GDNF/RET καταρράκτη.

Η αναστολή της απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων προκύπτει, όπως φαίνεται από την αναδιατυπωμένη θεωρία του Warburg, λόγω της αύξησης της αναερόβιας χρήσης της γλυκόζης στον πρωτοπαθή όγκο με αποτέλεσμα αυξημένο γαλακτικό, δημιουργία όξινου περιβάλλοντος του όγκου και έτσι αντίσταση στην οξέωση που προκύπτει από

την αυξημένη δραστηριότητα του μεταφορέα H^+ . Αντίθετα, στα φυσιολογικά κύτταρα η υψηλή γλυκόζη προάγει την κυτταρική απόπτωση.

Η μετάσταση είναι πιθανό να υποβοηθάται από τα υψηλά επίπεδα του μεταγραφικού παράγοντα ets- 1 στους διαβητικούς ασθενείς. Ο ets-1 εμπλέκεται στην μεταγραφική ρύθμιση γονιδίων που συμμετέχουν στη διήθηση του όγκου και την μετάσταση. Ακόμη, η υπεργλυκαιμία μέσω του οξειδωτικού stress προάγει την EMT και επομένως την δημιουργία μεταστάσεων.

Για την ΠΝΔ υπάρχουν δύο επικρατέστερες θεωρίες: η πρώτη περιλαμβάνει το μονοπάτι της χαμηλής αντίστασης, δηλαδή τρία ευάλωτα σημεία γύρω από το περινέυριο πάνω στο οποίο αναπτύσσονται τα καρκινικά κύτταρα και η δεύτερη την ανίχνευση αυξημένων νευροτροφικών παραγόντων στους διαβητικούς και κυρίως του NGF και του υποδοχέα του TrkA με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του p44/42 MAPK μονοπατιού σηματοδότησης και την ΠΝΔ.

Υπερινσουλιναιμία: Η υπερινσουλιναιμία και η αύξηση του IGF- 1 παίζουν σημαντικό ρόλο στην ογκογένεση κυρίως μέσω του INSR και του υβριδικού υποδοχέα με τον IGF1R. Ο INSR- A που υπερεκφράζεται στα καρκινικά κύτταρα έχει υψηλότερη συγγένεια για την ινσουλίνη σε σχέση με την B ισομορφή και ανακυκλώνεται γρηγορότερα. Η ενεργοποίηση της δράσης της τυροσινικής κινάσης του INSR και των σχετιζόμενων με αυτό σηματοδοτικών μονοπατιών από την χρόνια υπερινσουλιναιμία είναι ο πιθανός μηχανισμός την ογκογένεσης. Τα δύο βασικά μονοπάτια είναι το PI3K-AKT και το RAS- MAPK.

Τέλος, η υπερινσουλιναιμία εμποδίζει την ηπατική παραγωγή της SHBG με αποτέλεσμα αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της οιστραδιόλης σε άνδρες και γυναίκες και της τεστοστερόνης στους άνδρες. Είναι γνωστό ότι οι φυλετικές ορμόνες επηρεάζουν την ανάπτυξη του καρκίνου και την πρόοδό του.

Χρόνια φλεγμονή: Οι δύο βασικές κυτοκίνες που παράγονται σε συνθήκες χρόνιας φλεγμονής στους παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς είναι η TNF- α και η IL- 6. Φαίνεται ότι κατέχουν σημαντική θέση στον μηχανισμό της νεοπλασματικών διαταραχών.

Βασικά ερωτήματα: 2) Πώς επηρεάζει ο Σ.Δ την επίπτωση και την πρόγνωση του καρκίνου ανάλογα με την εντόπισή του;

- Ο Σ.Δ αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο παγκρέατος, ήπατος, ενδομητρίου, μαστού, ορθοκολικό και ουροδόχου κύστεως ενώ προστατεύει από τον καρκίνο του προστάτη.
- Ως προς τον καρκίνο του παγκρέατος, η μέση διάρκεια του διαβήτη πριν την απεικονιστική διάγνωση του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος είναι 13 μήνες και περίπου οι μισοί ασθενείς με μη ανιχνεύσιμους όγκους έχουν διαβήτη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη παίζει σημαντικότερο ρόλο στην ογκογένεση του παγκρέατος σε σχέση με την υπεργλυκαιμία. Αξίζει επίσης να αναφερθεί ο διαβήτης τύπου 3c ο οποίος μπορεί να είναι αποτέλεσμα υποκλινικού καρκίνου και όχι αιτιολογικός παράγοντας. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν διαβήτη λιγότερο από 24-36 μήνες πριν την διάγνωση του αδενοκαρκινώματος και μάλιστα η εκτομή του όγκου βελτιώνει τον διαβήτη. Τέλος, ο διαβήτης σχετίζεται με δυσμενέστερη έκβαση σε όλα τα στάδια της νόσου και με χειρότερες επιπτώσεις.
- Ο Σ.Δ σχετίζεται με 87% αυξημένο κίνδυνο για ΗΚΚ και με 1.88 φορές αυξημένο κίνδυνο για θνητότητα από αυτόν. Επίσης, βρέθηκε ότι υπάρχει 38% μεγαλύτερος κίνδυνος στους διαβητικούς όσον αφορά την θνητότητα από όλες τις αιτίες ενώ ο διαβήτης αποτελεί παράγοντα κινδύνου και για αυξημένη υποτροπή.
- Σε μελέτες που διερευνούν την σχέση Σ.Δ και καρκίνου του ενδομητρίου παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο για καρκίνο, μία σχέση που επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από συγχυτικούς παράγοντες όπως ο BMI.

- Ο συνολικός κίνδυνος για τον καρκίνο του μαστού στις διαβητικές γυναίκες είναι αυξημένος ενώ η σχέση αυτή διαφοροποιείται ανάλογα με το BMI και την εμμηνόπαυση. Πριν την εμμηνόπαυση ο συνολικός κίνδυνος δεν φάνηκε να είναι αυξημένος και οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με διαβήτη εμφανίζουν συχνότερα PR αρνητικούς, HER-2 αρνητικούς και τριπλά αρνητικούς όγκους. Αντίθετα μετά την εμμηνόπαυση, δεν παρατηρήθηκε σχέση μεταξύ των υποτύπων του καρκίνου του μαστού βάση ορμονικών υποδοχέων και του διαβήτη. Επίσης μετά την εμμηνόπαυση ο συνολικός κίνδυνος για διαβητικές ασθενείς ήταν αυξημένος. Ως προς την πρόγνωση, οι διαβητικές ασθενείς είχαν συνολικά μεγαλύτερη θνησιμότητα και ιδίως εκείνες με μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη και υπό θεραπεία με ινσουλίνη αλλά όχι υψηλότερη για θνητότητα από τον καρκίνο.
- Ο Σ.Δ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο ουροδόχου κύστεως και θνητότητα από αυτόν ιδίως στους άνδρες ασθενείς, μία σχέση που επηρεάζεται από το κάπνισμα και από την διάρκεια παρακολούθησης.
- Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για ορθοκολικό καρκίνο και κίνδυνο θανάτου από αυτόν και επίσης αυξημένο όχι όμως στατιστικά σημαντικό κίνδυνο υποτροπής.
- Ο Σ.Δ φαίνεται να έχει προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη ιδίως για low–moderate grade όγκους. Η υποινσουλιναίμία, η μειωμένη τεστοστερόνη, τα γονίδια TCF2 και JAZF1, ο TNF- α ή ακόμα και το ελλιπές screening λόγω των μειωμένων επιπέδων του PSA στους διαβητικούς είναι πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν την προστατευτική αυτή επίδραση.

Βασικά ερωτήματα: 3) Πώς σχετίζονται οι διάφορες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων με τον καρκίνο;

- Η μετφορμίνη δρα ανασταλτικά σε πολλά είδη καρκίνου όπως του ήπατος, του μαστού, του παγκρέατος, του ορθοκολικού και του πνεύμονα αλλά δεν φαίνεται να σχετίζεται με τον καρκίνο του προστάτη. Ακόμη, διάφορες μελέτες έχουν δείξει μείωση των θανάτων από καρκίνο.
- Τα δεδομένα για τις σουλφονουλιδίες είναι αντικρουόμενα. Προσφάτως, η γλικλαζίδη και η γλιβενκλαμίδα σχετίστηκαν με 35% ελαττωμένο κίνδυνο για καρκίνο ενώ η γλιπιζίδη με 16% αυξημένο.
- Όσον αφορά την πιογλιταζόνη, την μοναδική σε κυκλοφορία TZD, τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών είναι και σε αυτήν την περίπτωση αντικρουόμενα. Είναι βέβαια πιθανό ότι ελαττώνει την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα αλλά αυξάνει την συχνότητα του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως.
- Για τους DPP- 4 αναστολείς και τους GLP- 1 αγωνιστές, η σιταγλιπτίνη και η εξενατίδη σχετίστηκαν με 2.7 και 2.9 φορές αυξημένο κίνδυνο για παγκρεατικό καρκίνο αντίστοιχα. Όσον αφορά τον καρκίνο του θυρεοειδούς τα αποτελέσματα δεν είναι σαφή.
- SGLT2 ανταγωνιστές: Η εμπαγλιφλοζίνη αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο της ουροδόχου κύστεως. Η καναγλιφλοζίνη ίσως προστατεύει έναντι καρκίνων του γαστρεντερικού ενώ αναστέλλει και την ανάπτυξη των καρκίνων του προστάτη και του πνεύμονα. Ακόμη, βελτιώνει την αντικαρκινική δράση της ακτινοθεραπείας και της Docetaxel.
- CARING: Σύγκριση ινσουλίνης glargine, detemir και ανθρωπίνου τύπου σχετικά με τον κίνδυνο καρκίνου για όλους τους τύπους συνολικά και ξεχωριστά για τον καθένα ανάλογα με το φύλο και το χρόνο χρήσης της καθεμίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η glargine και η detemir υπερτερούν της ανθρωπίνου τύπου στην μακροχρόνια χρήση

τους ενώ ενδεχομένως η detemir είναι πιο ασφαλής ως προς την εμφάνιση καρκίνου σε σχέση με την glargine για χρήση 8-9 χρόνια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία: Κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση του Διαβητικού ασθενούς 2018.
2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes- 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S13–S27.
3. Elham Saedi, Mohammad Reza Gheini, Firoozeh Faiz, et al. Diabetes mellitus and cognitive impairments. World Journal of Diabetes. 2016 Sep 15; 7(17): 412–422.
4. Kapil Gudala, Dipika Bansal, Fabrizio Schifano, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. Journal of diabetes Investigation. 2013 Nov 27; 4(6): 640–650.
5. Briana Mezuk, William W. Eaton, Sandra Albrecht, et al. Depression and Type 2 Diabetes Over the Lifespan- A meta-analysis. Diabetes Care. 2008 Dec; 31(12): 2383–2390.
6. Kelly C. Allison, Scott J. Crow, Rebecca R. Reeves, et al. Binge Eating Disorder and Night Eating Syndrome in Adults with Type 2 Diabetes. Obesity (Silver Spring). 2007 May; 15(5): 1287–1293.
7. Shaymaa Abdalwahed Abdulameer, Syed Azhar Syed Sulaiman, Mohamed Azmi Ahmad Hassali, et al. Osteoporosis and type 2 diabetes mellitus: what do we know, and what we can do? Patient Prefer Adherence. 2012; 6: 435–448.
8. Ann V. Schwartz, Deborah E. Sellmeyer, Kristine E. Ensrud, et al. Older Women with Diabetes Have an Increased Risk of Fracture: A Prospective Study. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001 Jan;86(1):32-38.

9. Karoline Moon, Naresh M. Punjabi, Rashmi N. Aurora, et al. Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes in Older Adults. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2015 Feb; 31(1): 139–147.
10. E. Zivkovic-Marinkov, D. Milisavljevic, M. Stankovic, et al. Is there a direct correlation between the duration and the treatment of type 2 diabetes mellitus and hearing loss? *Hippokratia*. 2016 Jan-Mar; 20(1): 32–37.
11. C. V. Srinivas, V. Shyamala, B. R. Shiva Kumar. Clinical Study to Evaluate the Association Between Sensorineural Hearing Loss and Diabetes Mellitus in Poorly Controlled Patients Whose HbA1c >8. *Indian Journal Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2016 Jun; 68(2): 191–195.
12. Hiroshi Nitta, Sayaka Katagiri, Toshiyuki Nagasawa, et al. The number of microvascular complications is associated with an increased risk for severity of periodontitis in type 2 diabetes patients: Results of a multicenter hospital-based cross-sectional study. *Journal of Diabetes Investigation*. 2017 Sep; 8(5): 677–686.
13. Doron Aronson, Elazer R. Edelman. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiology Clinics* 2014 Aug; 32(3): 439–455.
14. Onno N. Groeneveld, L. Jaap Kappelle, Geert Jan Biessels corresponding. Potentials of incretin-based therapies in dementia and stroke in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation* 2016 Jan; 7(1): 5–16.
15. Anxin Wang, Ruixuan Jiang, Zhaoping Su, et al. Association of Persistent, Incident, and Remittent Proteinuria With Stroke Risk in Patients With Diabetes Mellitus or Prediabetes Mellitus. *Journal of the American Heart Association* 2017 Oct; 6(10): e006178.

16. Andrew D. Althouse, J. Dawn Abbott, Alan D. Forker, et al. Risk Factors for Incident Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetes: Results From the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Diabetes Care*. 2014 May; 37(5): 1346–1352.
17. American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes- 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl.1):S105–S118.
18. Martin M Nentwich, Michael W Ulbig. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. 2015 Apr 15; 6(3): 489–499.
19. Ryan Lee, Tien Y. Wong, Charumathi Sabanayagam. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and Vision*. 2015; 2: 17.
20. Brian C. Callaghan, Hsinlin Cheng, Catherine L. Stables, et al. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurology*. 2012 Jun; 11(6): 521–534.
21. Ilias Migdalis, Grigorios Rombopoulos, Magdalini Hatzikou, et al. The Cost of Managing Type 2 Diabetes Mellitus in Greece: A Retrospective Analysis of 10-Year Patient Level Data “The HERCULES Study”. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 520759.
22. Elizabeth A. Nardi, Julie A. Wolfson, Steven T. Rosen, et al. Value, Access, and Cost of Cancer Care Delivery at Academic Cancer Centers. *JNCCN—Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2016;14(7):837–847.
23. Edward Giovannucci, David M. Harlan, Michael C. Archer, et al. Diabetes and Cancer. *Diabetes Care* 2010; 33(7) 1674-1685.

24. Edward Giovannucci, David M. Harlan, Michael C. Archer, et al. Diabetes and Cancer. *Diabetes Care*. 2010 Jul; 33(7): 1674–1685.
25. Sanghamitra Bhattacharyya, Kristina Sul, Irene Krukovets, et al. Novel Tissue-Specific Mechanism of Regulation of Angiogenesis and Cancer Growth in Response to Hyperglycemia. *Journal of the American Heart Association*. 2012 Dec; 1(6): e005967.
26. Wanxing Duan, Xin Shen, Jianjun Lei et al. Hyperglycemia, a Neglected Factor during Cancer Progression. *Biomed Research International*. 2014; 2014: 461917.
27. Biagio Arcidiacono, Stefania Iritano, Aurora Nocera et al. Insulin Resistance and Cancer Risk: An Overview of the Pathogenetic Mechanisms. *Experimental Diabetes Research*. 2012; 2012: 789174.
28. Y Poloz and V Stambolic. Obesity and cancer, a case for insulin signaling. *Cell Death and Disease*. 2015 Dec; 6(12): e2037.
29. Brian M. Wolpin, Ying Bao, Zhi Rong Qian et al. Hyperglycemia, Insulin Resistance, Impaired Pancreatic β -Cell Function, and Risk of Pancreatic Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013 Jul 17; 105(14): 1027–1035.
30. Phil A Hart, Melena D Bellin, Dana K Andersen et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov; 1(3): 226–237.
31. Wan-Shui Yang, Puthiery Va, Freddie Bray 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(12): e27326.

32. Caiyun Liao, Dongyu Zhang, Chemtai Mungo et al. 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 Oct; 135(1): 163–17.
33. J Luo, S Beresford, C Chen et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *British Journal of Cancer.* 2014 Sep 23; 111(7): 1432–1439.
34. P Boyle, M Boniol, A Koechlin, C Robertson et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2012 Oct 23; 107(9): 1608–1617.
35. Heleen K. Bronsveld, Vibeke Jensen, Pernille Vahl et al. Diabetes and Breast Cancer Subtypes. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0170084.
36. Juhua Luo, Beth Virnig, Michael Hendryx et al. Diabetes, diabetes treatment and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Research and Treat* 2014 Nov; 148(1): 153–162.
37. Hong Fang, Baodong Yao, Yujie Yan et al. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Bladder Cancer: An Updated Meta-Analysis of Observational Studies. *Diabetes Technology and Therapeutics.* 2013 Nov; 15(11): 914–922.
38. Yongping Xu, Rui Huo, Xi Chen et al. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore).* 2017 Nov; 96(46): e8588.
39. Nieves González, Isabel Prieto, Laura del Puerto-Nevado et al. 2017 update on the relationship between diabetes and colorectal cancer: epidemiology, potential molecular mechanisms and therapeutic implications. *Oncotarget.* 2017 Mar 14; 8(11): 18456–18485.

40. Katherine T Mills, Charles F Bellows, Aaron E Hoffman et al. Diabetes and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Diseases of the Colon & Rectum* 2013 Nov; 56(11): 1304–1319.
41. Larsson SC¹, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2005 Nov 16;97(22):1679-87.
42. Rachel Dankner, Paolo Boffetta, Lital Keinan-Boker et al. Diabetes, prostate cancer screening and risk of low- and high-grade prostate cancer: an 11 year historical population follow-up study of more than 1 million men. *Diabetologia*. 2016; 59: 1683–1691.
43. Danielle Crawley, Florence Chamberlain, Hans Garmo et al. A systematic review of the literature exploring the interplay between prostate cancer and type two diabetes mellitus. *Ecancermedicalscience*. 2018; 12: 802.
44. Anna Barbosa-Desongles, Cristina Hernández, Ines De Torres et al. Diabetes Protects from Prostate Cancer by Downregulating Androgen Receptor: New Insights from LNCaP Cells and PAC120 Mouse Model. *PLoS One*. 2013; 8(9): e74179.
45. Junga Lee, Edward Giovannucci, Justin Y. Jeon et al. Diabetes and mortality in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Springerplus*. 2016; 5(1): 1548.
46. Young Kwang Chae, Ayush Arya, Mary-Kate Malecek et al. Repurposing metformin for cancer treatment: current clinical studies. *Oncotarget*. 2016 Jun 28; 7(26): 40767–40780.
47. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One*. 2013; 8(8):e71583.

48. Δ.Θ Καραμήτσος. Διαβήτης και καρκίνος. Ελληνικά Διαβητολογικά χρονικά 25, 1: 15-38, 2012.
49. Giulia Pasello, Loredana Urso, Pierfranco Conte et al. Effects of Sulfonylureas on Tumor Growth: A Review of the Literature. *Oncologist*. 2013 Oct; 18(10): 1118–1125.
50. Cristina Bosetti, Valentina Rosato, Danilo Buniato et al. Cancer Risk for Patients Using Thiazolidinediones for Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Oncologist*. 2013 Feb; 18(2): 148–156.
51. Maria E Ramos-Nino, Charles D MacLean, and Benjamin Littenberg. Association between cancer prevalence and use of thiazolidinediones: results from the Vermont Diabetes Information System. *BMC Med*. 2007; 5: 17.
52. 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: 2170-7.
53. Tsubouchi Y, Sano H, Kawahito Y, et al. Inhibition of man lung cancer cell growth by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists through induction of apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 270: 400-5.
54. Govindarajan R, Ratnasinghe L, Simmons DL, et al. Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *Clin Oncol* 2007; 25: 1476-81.
55. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR. PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009; 32: 187-202.

56. Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP Jr, et al. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 923-9.
57. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 2011; 34: 1369-71.
58. Tseng CH. Pioglitazone and bladder cancer: A population-based study of Taiwanese. *Diabetes Care* 2012; 35: 278-80.
59. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011 ; 34: 916-22.
60. Shen D, Deng C, Zhang M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists inhibit the proliferation and invasion of human colon cancer cells. *Postgrad Med J* 2007 ; 83: 414-9.
61. Sato H, Ishihara S, Kawashima K. et al Expression of peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) gamma in gastric cancer and inhibitory effects of PPAR gamma agonist. *Br J Cancer* 2000831394–1400.
62. Michael Elashoff, Aleksey V. Matveyenko, Belinda Gier et al. Pancreatitis, Pancreatic, and Thyroid Cancer With Glucagon-Like Peptide-1–Based Therapies. *Gastroenterology*. 2011 Jul; 141(1): 150–156.
63. Chin-Hsiao Tseng. Sitagliptin use and thyroid cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Oncotarget*. 2016 Apr 26; 7(17): 24871–24879.
64. Mugdha Gokhale, John B. Buse, Christine L Gray et al. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and pancreatic cancer: a cohort study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014 Dec; 16(12): 1247–1256.

65. Hao-Wen Lin, Chin-Hsiao Tseng. A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer. *International Journal of Endocrinology*. 2014; 2014: 719578.
66. Tang H, Dai Q, Shi W et al. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia*. 2017 Oct; 60(10):1862-1872.
67. Linda A. Villani, Brennan K. Smith, Katarina Marcinko et al. The diabetes medication Canagliflozin reduces cancer cell proliferation by inhibiting mitochondrial complex-I supported respiration. *Molecular Metabolism* Volume 5, Issue 10, October 2016, Pages 1048-1056.
68. Faubert B., Vincent E.E., Poffenberger M.C., Jones R.G. The AMP-activated protein kinase (AMPK) and cancer: many faces of a metabolic regulator. *Cancer Letters*. 2015;356:165–170.
69. Blessing A., Xu L., Gao G., Bollu L.R., Ren J., Li H. Sodium/glucose co-transporter 1 expression increases in human diseased prostate. *Journal of Cancer Science and Therapy*. 2012;4:306–312.
70. Dzamko N., van Denderen B.J.W., Hevener A.L., Jorgensen S.B., Honeyman J., Galic S. AMPK beta-1 deletion reduces appetite, preventing obesity and hepatic insulin resistance. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285:115–122.
71. White J.R. Apple trees to sodium-glucose co-transporter inhibitors: a review of SGLT2 inhibition. *Clinical Diabetes*. 2010;28:5–10.
72. Scheen A.J. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75:33–59.

73. Pollak M. Potential applications for biguanides in oncology. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123:3693–3700.
74. Anna But, Marie L. De Bruin, Marloes T. Bazelier et al. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study. *Diabetologia*. 2017; 60(9): 1691–1703.
75. Colhoun HM (2009) Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish diabetes research network epidemiology group. *Diabetologia* 52:1755–1765.
76. Hemkens LG, Grouven U, Bender R et al (2009) Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 52:1732–1744.
77. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M et al (2009) Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 52:1745–1754.
78. Pocock SJ, Smeeth L (2009) Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet* 374:511–513.
79. Baricevic I, Jones DR, Roberts DL et al (2015) A framework for the in vitro evaluation of cancer-relevant molecular characteristics and mitogenic potency of insulin analogues. *Carcinogenesis* 36:1040–1050.
80. Gale EAM (2009) Insulin glargine and cancer: another side to the story? *Lancet* 374:521.
81. Smith U, Gale EAM (2009) Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 52:1699–1708.

82. Wu JW, Filion KB, Azoulay L et al (2016) The effect of long-acting insulin analogs on the risk of cancer: a systematic review of observational studies. *Diabetes Care* 39:486–494.