

# 糖尿病與癌症之關聯以及台灣現況探討

沈宜靜<sup>1</sup> 林建良<sup>1</sup> 許惠恒<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 行政院衛生署台中醫院 內分泌暨新陳代謝科

<sup>2</sup> 台中榮民總醫院 內分泌暨新陳代謝科

## 摘要

糖尿病與癌症是全球性的重大健康議題。2009年台灣十大死因中，癌症已蟬連十大死因之首28年，而糖尿病也高居第五名，且兩者的死亡率仍持續上升。流行病學資料顯示糖尿病可能是影響癌症發生與預後之風險因子。推測原因包括高胰島素血症、高血糖、炎症反應及共同危險因素，如：老化、飲食、運動與肥胖等。在糖尿病用藥方面，有些證據顯示使用雙胍類藥物罹癌風險較低，但特定藥物對癌症風險的影響證據有限。統合性資料分析(meta-analysis)指出糖尿病可能增加肝、胰、子宮內膜、結腸直腸癌、乳癌、膀胱癌風險，但罹患攝護腺癌的風險似乎較低。根據台灣相關研究，與糖尿病呈正相關的有大腸直腸癌、肝癌、膽道癌、乳癌、膀胱癌、非何杰金淋巴瘤以及口腔鱗狀細胞癌，且乳癌、膀胱癌的死亡率在年輕糖尿病患者相對風險更高。糖尿病相關癌症與一般族群略有不同，未來應根據國內相關研究結果，建議糖尿病患者依其年齡與性別接受適當的癌症篩檢，以早期發現早期治療。

關鍵詞：糖尿病 (Diabetes mellitus)  
癌症 (Cancer)

## 前言

近年來，無論是台灣的流行病學統計，或是全球性資料，糖尿病與癌症的發生率與盛行率都呈現上升的趨勢。根據衛生署公佈2009年國人十大死因以惡性腫瘤占28.1%最多，其次分別為心臟疾病占10.6%、腦血管疾病占7.3%，這些疾病同時也是糖尿病的大血管併發症。癌症居十大死因之首，糖尿病則名列第五，分別較上年增加3.8%與0.7% (2009年主要死因統計，惡性腫瘤和糖尿病較2008年增加；其餘各主要死因包括心臟疾病、腦血管疾病、肺炎、

慢性下呼吸道疾病、自殺與腎炎、腎病症候群及腎病變死亡人數及死亡率均較上年減少)。文獻上許多研究都發現糖尿病患有較高的罹癌風險。特別是第二型糖尿病，與許多癌症有相似的危險因子。自1959年，Joslin等學者在新英格蘭雜誌發表的文章中提及糖尿病與癌症的關聯性開始，此兩疾病相關性逐漸受到注意，但兩疾病正相關的證據尚無定論<sup>1</sup>。1960年代，有些學者也開始將相關的研究做統合性分析(meta-analysis)<sup>2-3</sup>。基於兩者的高盛行率與發生率，即便觀察到的只是些微的關聯，也有可能造成重大的影響。不過，因為糖尿病與癌症形

成的原因都很繁複，且兩者都屬慢性疾病，這兩種疾病在流行病學上觀察到的關聯在因果與機轉上，尚有許多未明之處。本文將就 2009 年 12 月美國糖尿病學會與美國癌症協會 (ACS) 召開會議發表的共識 (表一)<sup>2</sup>，回顧國內外相關文獻，討論糖尿病與各種癌症間發生率與預後的流行病學狀況與可能原因以及台灣的狀況等議題。

### 一、糖尿病與癌症發生率及預後的關聯

糖尿病與癌症流行病統計：根據國際糖尿病聯盟 (International Diabetes Federation-IDF) 的資料顯示：2010 年全球成年 (20-79 歲) 糖尿病人口約 285,000,000 (6.6%)<sup>4</sup>；癌症的盛行率較難蒐集，因為許多地區沒有癌症登記資料，而根據 WHO 資料統計：2008 年癌症病患死亡率排名前三名依序為肺癌、胃癌與肝癌<sup>5</sup>。同樣根據 IDF 資料顯示：2010 年台灣成年糖尿病人口約 815,900 (5.7%)<sup>4</sup>；但是依據台大莊立民教授等以健保資料庫 (1999-2004) 進行之研究，台灣糖尿病患者約有 150 萬人<sup>6</sup>。衛生署公佈 2009 年台灣癌症死亡人數為 39,917 人，標準化死亡率為每十萬人口 132.5 人，前三大主要癌症順位為肺

癌、肝癌與結腸直腸癌。這兩種疾病的嚴重性在各項資料中已無庸置疑：癌症在全球死因第二名<sup>7</sup>，美國也是第二名<sup>8</sup>，台灣死因第一名；而糖尿病在全球死因排行第十二名<sup>7</sup>，美國排行第七名<sup>9</sup>，台灣死因第五名。糖尿病與癌症各有其不同的分類。以糖尿病而言，就疾病特性主要分成第一型與第二型，其他分型較少。但癌症的分型就複雜多了，不但根據其原發的器官不同，甚至根據細胞型態還細分許多亞型。因此要就生理病理機轉去分析糖尿病與癌症的關聯有其困難度。

第二型糖尿病：針對過去相關研究，糖尿病 (特別是第二型) 與某些癌症 (肝癌、胰臟癌、子宮內膜癌、大腸直腸癌、膀胱癌、乳癌) 有正向關聯，尤其是肝癌、子宮內膜癌與胰臟癌，風險比一般族群高出兩倍以上，肺癌與糖尿病無明顯相關，腎臟癌、非何杰金淋巴瘤與糖尿病關係未有定論，而男性攝護腺癌卻與糖尿病呈現負相關 (表二 -A)<sup>3</sup>。為什麼會有這樣的差別？ADA 與 ACS 提出可能的假設：由於胰島素是由胰腺  $\beta$  細胞，通過肝門靜脈到肝臟，肝臟和胰腺暴露於高濃度的內源性胰島素，也

表一：ADA 與 ACS 共識會議建議與摘要

糖尿病 (主要是第二型) 與某些癌症風險增加有關 (肝，胰，子宮內膜，結腸直腸癌，乳癌，膀胱癌)。

糖尿病似乎與較低的攝護腺癌風險有關。

糖尿病與其他一些癌症似乎沒有關聯，目前未定論。

糖尿病和某些癌症部分可能是由於共同的危險因素所致，如老化，肥胖，飲食，缺乏身體活動。

糖尿病和癌症兩者可能直接相關的機轉包括高胰島素血症，高血糖和炎症反應。

健康的飲食，身體活動和體重管理可降低第二型糖尿病與某些癌症的風險並改善預後，因此應該推廣健康的生活型態。

糖尿病患者根據其年齡與性別，應經由健康照護人員專業建議，強烈鼓勵他們接受適當的癌症篩檢。

特定藥物對癌症的影響的風險證據有限，這些觀察到的關聯可能被特定藥物的適應症，癌症的其他共同危險因素，如體重、高胰島素血症，以及第二型糖尿病複雜的漸進性高血糖及藥物治療所混淆。

早期有限的證據顯示雙胍類藥物的使用有較低罹癌風險，至於外源性胰島素與特定胰島素類似物增加癌症風險的可能性，則需要進一步研究以澄清與評估。

癌症的風險不應該是對所有糖尿病患者選擇治療用藥方式的主要考量。針對特定癌症發生 (或特定癌症復發) 的高風險患者，可能需要更仔細的考慮相關問題。

許多研究仍然存在待解決的疑問。

#### Summary and recommendations

Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care 2010;33: 1681.

許是肝癌與胰臟癌與糖尿病相關的原因。另外，糖尿病與脂肪肝，非酒精性脂肪肝疾病 (NASH) 及肝硬化相關，也可能惡化為肝癌。至於胰臟癌與糖尿病關係較複雜，胰臟癌可能造成糖代謝異常，形成糖尿病，稱為反向因果關係 (reverse causality)，但資料顯示反向因果關係並不足以解釋兩者的相關<sup>2,10</sup>，又過去文獻也曾提及胰臟癌可能產生 tumor-derived diabetogenic substance 造成血糖升高<sup>11</sup>，有些文章稱之為胰臟癌相關第二型糖尿病 (pancreatic cancer-associated type 2 diabetes mellitus)，並且已經有研究找出一些生化指標 (blood biomarkers- 例如 genes-vanin-1: VNN1 與 matrix metalloproteinase 9 :MMP9) 可用於胰臟癌高風險群之第二型糖尿病患者篩檢，提早診斷尚未有臨床症狀的早期胰臟癌<sup>12</sup>。2010年，美國臨床腫瘤學會年會 (American Society of Clinical Oncology-ASCO) 中對於糖尿病與胰臟癌的議題認為目前知識仍有許多不足之處，需進一步的研究了解其間因果關係與預後狀況<sup>10</sup>。而糖尿病與攝護腺癌負相關可能因為男性糖尿病患者的睪固酮 (testosterone) 偏低的緣故<sup>2</sup>。不過，有些研究發現肥胖、血中胰島素濃度上升與攝護腺癌預後惡化及死亡率上升有關<sup>13</sup>。有部分研究也發現糖尿病會增加乳癌死亡率；血中 C-peptide 濃度上升與大腸直腸癌存活率下降有關<sup>14-16</sup>。根據過去文獻資料 (表二 -A) 顯示，就相對風險之觀察，可能因高胰島素血症、高血糖導致的癌症中，肝癌的相對風險最高。

**第一型糖尿病：**關於第一型糖尿病與癌症的關係相關研究較少，有些報告提出此型患者罹患胃癌、子宮內膜癌、子宮頸癌的風險增加，可能與幽門螺旋菌感染、惡性貧血 (胃癌)、或女性第一型糖尿病患者月經失調與生育障礙 (子宮內膜癌、子宮頸癌) 有關。另有研究發現第一型糖尿病可能增加皮膚癌與淋巴癌的風險<sup>3,17</sup>。一項包括三個世代研究與 6 個病例對照研究的資料分析發現，第一型糖尿病患者和年輕的糖尿病患者比非糖尿病患者得胰臟癌的風險加倍<sup>18</sup>。

**台灣相關研究：**根據台大曾慶孝醫師以全民健康保險研究資料庫分析 256,036 位糖尿病患者 (平均 61.2±15.2 歲) 的資料顯示：糖尿病

患死於癌症為非糖尿病患的 1.28 倍<sup>19</sup>。顯示這兩種疾病在國內可能相關。國內有關糖尿病與癌症相關的研究有大腸直腸癌<sup>20</sup>，肝癌與膽道癌<sup>21-22</sup>、乳癌<sup>23</sup>、膀胱癌<sup>24</sup>、非何杰金淋巴瘤<sup>25</sup>以及口腔鱗狀細胞癌<sup>26</sup> (表二 -B)。台灣另一個嚴重的問題是糖尿病與癌症都呈現年輕化的趨勢<sup>27</sup>，而且有些癌症的死亡率在年輕糖尿病患者相對風險更高。根據台大曾醫師另外兩項研究結果發現：乳癌的發生率在台灣明顯上升，糖尿病會增加 5-20% 乳癌發生率，糖尿病患者乳癌死亡相對風險 (RR) 的上升在所有年齡均可發現，且越年輕糖尿病患者乳癌死亡相對風險越高 (55-64 歲族群，RR：1.37；25-54 歲族群，RR：2.43)<sup>23</sup>；糖尿病與膀胱癌也有類似的趨勢，糖尿病增加膀胱癌發生率 24%，且增加膀胱癌死亡相對風險，越年輕糖尿病患者膀胱癌死亡相對風險越高<sup>24</sup>。然而仍有許多疑問待釐清，例如糖尿病與癌症的關係究竟是直接肇因於高血糖或血中胰島素增加 (胰島素抗性)，或是間接因於其他共存的代謝異常如肥胖等，仍未明。此外，糖尿病的病史久暫對癌症的影響，由於第二型糖尿病患者常因症狀未被注意而延遲診斷，而胰島素抗性的發生早在糖尿病診斷之前，且癌症的發生也是一個潛伏期很長的慢性過程，因此，兩者發生先後與因果關係是個重要卻難解的議題。

## 二、糖尿病與癌症其他共同風險因子

糖尿病與癌症在人口學特性與生活型態上有許多潛在共同風險因子，如：年齡、性別、種族、運動、飲食狀態、菸酒、肥胖等。

### 人口學特性

**年齡：**大部分的癌症與第二型糖尿病一樣，發生率隨年齡增加而上升。

**性別：**雖然癌症的種類有性別差異，不過整體而言，男性的癌症發生率略高於女性，而校正年齡的影響後，男性的糖尿病風險也較女性為高<sup>8</sup>。這樣的情況台灣亦然，根據行政院衛生署國民健康局統計癌症登記報告資料，2007 年癌症發生率，男性癌症發生率：每十萬人口 373.25 人；女性癌症發生率每十萬人口 285.82 人<sup>28</sup>；2004 年的年齡標準化第二型糖尿病發生率男性 7.6 每千人年 (per 1000 person-years)，女

表二：

## A 糖尿病患在不同癌症相對危險性之統合性資料分析 (meta-analysis)

癌症	分析內容包含之研究	相對危險性 (95% 信賴區間)
肝癌 (El-Serag et al. 2006)	13 個病例對照研究	2.50 (1.8–3.5)
	7 個世代研究	2.51 (1.9–3.2)
胰臟癌 (Huxley et al. 2005)	17 個病例對照研究	1.94 (1.53–2.46)
	19 個世代研究	1.73 (1.59–1.88)
腎臟癌 * 非資料分析 (Lindblad et al. 1999, Washio et al. 2007)	1 個世代研究	1.50 (1.30–1.70)
	1 個世代研究	2.22 (1.04–4.70)
子宮內膜癌 (Friberg et al. 2007)	13 個病例對照研究	2.22 (1.80–2.74)
	3 個世代研究	1.62 (1.21–2.16)
大腸直腸癌 (Larsson et al. 2005)	6 個病例對照研究	1.36 (1.23–1.50)
	9 個世代研究	1.29 (1.16–1.43)
膀胱癌 (Larsson et al. 2006)	7 個病例對照研究	1.37 (1.04–1.80)
	3 個世代研究	1.43 (1.18–1.74)
非何杰金淋巴瘤 (Mitri et al. 2008)	5 個世代研究	1.41 (1.07–1.88)
	11 個病例對照研究	1.12 (0.95–1.31)
乳癌 (Larsson et al. 2007)	5 個病例對照研究	1.18 (1.05–1.32)
	15 個世代研究	1.20 (1.11–1.30)
攝護腺癌 (Kasper & Giovannucci 2006)	9 個病例對照研究	0.89 (0.72–1.11)
	10 個世代研究	0.81 (0.71–0.92)

*Meta-analyses on the relative risk (RR) of cancer in different organs of diabetic patients*

Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16: 1104.

## B 台灣近五年糖尿病患與不同癌症相關研究報告

癌症	研究族群	結果
肝癌 (Chen HF et al. 2010 Wang CS et al. 2009)	General population-based	HR:1.21(95%CI:1.17-1.25)
	Community-based cohort of southern Taiwan	DM is a strong independent predictor of HCC in anti-HCV (+). HR:3.1(1.7-5.4)
大腸直腸癌 (Huang YC et al. 2010)	Hospital-based cohort of northern Taiwan	Diabetes is a poor prognostic factor in newly diagnosed colon cancer.
膀胱癌 (Tseng CH et al. 2009)	General population-based	RR: 1.34 -5.95 in different age groups
非何杰金淋巴瘤 (Lin SY et al. 2007)	Hospital-based case-control study	OR:1.88 (95%CI:1.22-2.89)
乳癌 (Tseng CH et al. 2006)	General population-based	Hhigher risk of breast cancer mortality in diabetic patients in all age groups.(RR:1.37-2.43)
口腔鱗狀上皮癌 (Wu CH et al. 2010)	Hospital-based of northern Taiwan	DM patients without adjuvant therapy had a higher recurrence rate (HR = 2.66) higher perineural invasion (OR = 2.53)

性 6.9 每千人年，兩者均呈現男性略高於女性<sup>6</sup>。

**種族：**年齡標準化癌症和糖尿病的發病率在各種族有顯著差異。以美國為例，非裔美國人癌症死亡率較高，亞裔居民癌症發率與死亡率都較低<sup>29</sup>。當然，導致此差異因素並非遺傳可以解釋，因為除了基因外，篩檢方式、醫療水平、社會經濟因素和其他環境因素也是影響因子。

#### 生活型態

**飲食：**減少紅肉與加工肉品的攝取，增加高纖蔬果穀物的飲食，可降低癌症風險<sup>30-31</sup>，這類食物也可經由改善胰島素敏感性預防糖尿病的發生<sup>32</sup>。高昇糖指數（GI：glucose index）的食物會增加糖尿病風險，但對癌症影響未明<sup>30,33</sup>。

**運動：**觀察性研究證據一致顯示，生理活動度高可降低結腸癌，停經後乳癌、子宮內膜癌的風險，也有些證據顯示可預防肺癌與攝護腺癌的發生<sup>34-36</sup>。此外，運動可能改善乳癌、大腸直腸癌預後<sup>37-38</sup>。

**菸酒：**抽煙與許多癌症的發生與預後有關，包括：肺癌、咽喉、上消化道、膀胱、腎臟、胰臟、肝、胃、子宮頸癌與血癌。抽菸本身也是造成糖尿病的獨立風險因子，且會造成其慢性併發症。酒精與某些癌症有關，如：口腔、咽喉、食道、肝、大腸直腸、乳癌等。但有些研究顯示，適量的酒精可能可以降低糖尿病風險。

**肥胖：**與過重和肥胖相關的癌症包括乳癌（停經後婦女），結腸直腸癌，子宮內膜癌、胰臟癌、肺腺癌、食道，腎，膽和肝癌<sup>13,36,38-39</sup>。第二型糖尿病與肥胖及胰島素抗性有關，特別是早發的年輕第二型糖尿病更是與肥胖情況密切相關<sup>40</sup>。減重可減少第二型糖尿病發生的相關證據較充分，大家熟知的 DPP (Diabetes Prevention Program trial) 研究報告：嚴格的生活方式改變包括飲食控制增加活動使體重減少約 5-7% 可減少糖尿病高危險群（糖耐不良）58% 的第二型糖尿病發生率<sup>41</sup>。相形之下，減重對癌症的幫助證據就略顯不足。文獻中提及減重手術 (bariatric surgery) 可減少女性癌症（主要是乳癌與子宮內

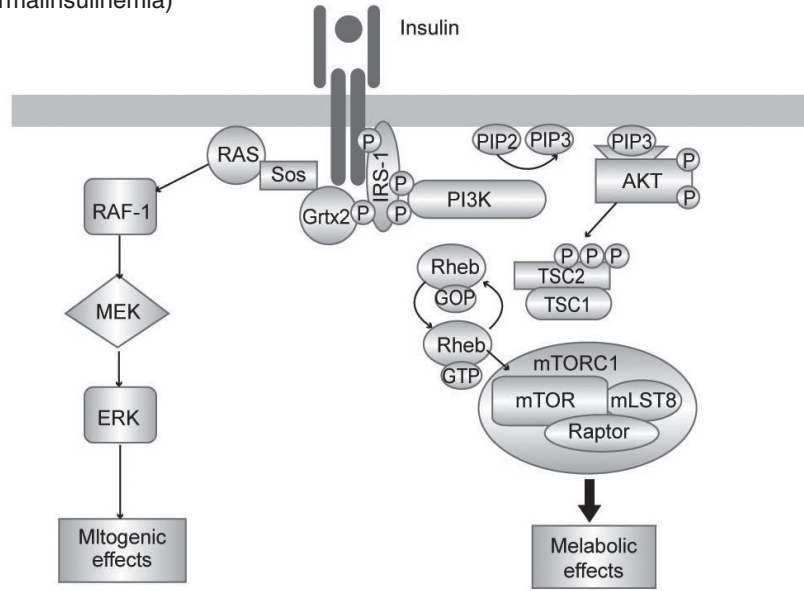
膜癌）但在男性則未觀察到此關聯<sup>42</sup>。減重手術對第二型糖尿病的幫助在資料分析文獻中呈現相當明顯的成效，87% 患者糖尿病在術後得到改善<sup>43</sup>，雖然如此，目前減重手術在預防糖尿病發生的角色缺乏前瞻性研究的證據支持，而前瞻性的長期研究 (Look AHEAD trial) 發現減重雖未明顯對癌症有幫助，但明顯對糖尿病患心血管疾病預後有益<sup>44</sup>。

#### 三、糖尿病與癌症可能機轉

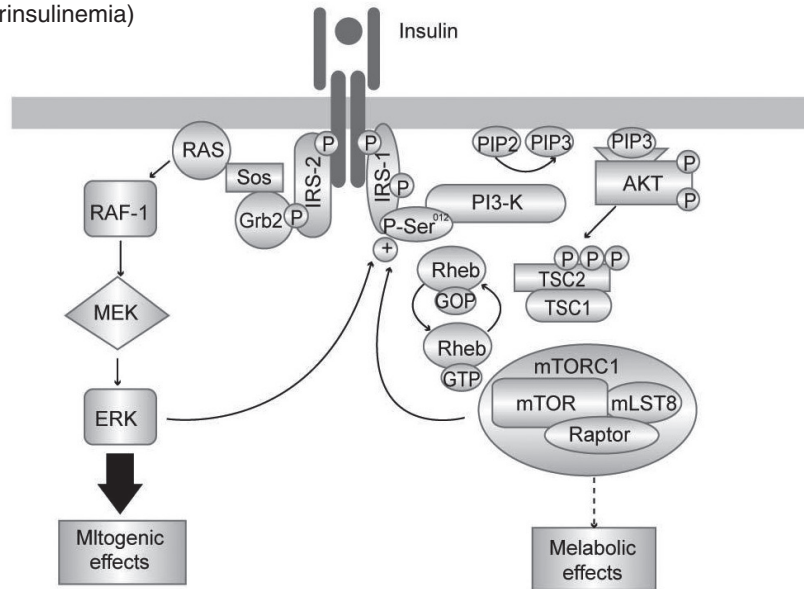
癌變是一個複雜的過程，可分許多步驟：啓動 initiation（癌症不可逆發展的第一步），催化 promotion（刺激在啓動細胞的生長），以及進展 progression（更積極的發展出細胞表型）。影響這個途徑一個或多個步驟的因素都可能對癌症的發病率或死亡率造成影響。糖尿病可能經由多項機轉影響腫瘤過程，如高胰島素血症（無論是內源性造成的胰島素阻抗、外源性胰島素，或促進胰島素分泌的口服藥），高血糖，或慢性炎症。

**直接因素（高胰島素血症、高血糖）：**胰島素與類胰島素生長因子 (Insulin/ Insulin-like Growth Factor axis)：胰島素與癌症生長扮演的角色首先是在動物實驗的研究中發現，1972 年 Heuson & Legros 使用化學方式建立大鼠模型 (用 streptozotocin 或 alloxan 造成實驗鼠胰島素缺乏)，發現癌症潛伏期變長、癌症的發展速度較慢，給予胰島素則會逆轉此情況<sup>45</sup>。胰島素會作用在胰島素與類胰島素生長因子受器，而此兩種受器又形成繁複交錯的作用網路，大部分的癌症細胞會表現此二種受器，特別是胰島素受器 A 亞型 (A receptor isoform of insulin receptor)，而此受器會刺激胰島素媒介的細胞分裂 (insulin-mediated mitogenesis)。胰島素受體除了它原有的代謝功能，還會刺激癌細胞的增殖與轉移，這樣的情況可能與細胞存活與分裂增加有關<sup>46</sup>。胰島素活化有絲分裂是經由強化受體後分子機轉 (post-receptor molecular mechanisms)，包括胰島素或其類似物與受體結合的時間以及細胞內強化 (up-regulation) 胰島素的分裂途徑，實驗證明，此途徑不同於胰島素的代謝途徑，在糖尿病的情況下不會鈍化 (blunted) (圖一)<sup>3,47</sup>。胰島

A 胰島素正常情況 (normalinsulinemia)



B 高胰島素血症 (hyperinsulinemia)



IRS-1	insulin receptor substrate-1
PI3K	phosphatidylinositol-3-kinase
PIP <sub>2</sub>	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate
PIP <sub>3</sub>	phosphatidylinositol-3,4,5-bisphosphate
mTOR	mammalian target of rapamycin
Tsc1 and Tsc2	Tuberous sclerosis tumor suppressors 1 (hamartin) and 2 (tuberin)
Grb2	growth factor receptor binding protein-2
PIP <sub>3</sub>	product being phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate
AKT	activates the enzyme protein kinase
Rheb	Ras homolog enriched in brain

胰島素阻抗的 paradox 理論

A 胰島素濃度正常時，典型的胰島素反應路徑是通過代謝活化作用的 PI3 激酶通路。

B 高胰島素血症 (胰島素阻抗) 發生時，代謝反應 (metabolic effect) 減弱，而細胞分裂路徑卻未受抑制，一些胰島素路徑信號異常，包括 IRS-1 與 P-ser<sup>312</sup> 會造成 PI3 kinase 的活化被抑制，這種不正常的 IRS-1 的磷酸化是高胰島素血症造成 mTOR 過度激活的負回饋機轉，使代謝反應 (metabolic effect) 受抑制。

相對於代謝反應受到抑制，ERK 被胰島素增加的情況激活而非減弱。該分支過度激活有絲分裂因於 IRS-2 的表現增加，以致 Grb2 補充 (recruitment) 加速進而增加 Raf-1 的表現，活化了 ERK，進一步增加 P-ser<sup>312</sup> 與 IRS-1 的磷酸化。

這意味著胰島素抗性主要干擾了胰島素的代謝反應，卻不影響有絲分裂。這種信號異常，在不同的組織，可能有不同的影響，它可能損害典型的糖代謝胰島素靶組織如肝臟，肌肉，脂肪組織，而它會導致更多的其他組織細胞的增殖，包括癌細胞<sup>3,47</sup>。

圖一：Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16:1111.

素抗性主要干擾了胰島素的代謝反應，卻不影響有絲分裂。這種信號異常，在不同的組織，可能有不同的影響，它可能損害典型的糖代謝胰島素主要作用組織，如肝臟，肌肉，脂肪組織，也會導致更多的其他組織細胞的增殖，包括癌細胞。多重信號通路被胰島素受體或類胰島素生長因子受體激活後，與配體相互作用。下游信號轉導通路一旦被激活，這些信號多種途徑可刺激癌細胞表型，包括細胞增殖，抑制細胞凋亡，侵犯和轉移，從而可能提高和促進許多類型的癌細胞進展。胰島素與類胰島素生長因子也可刺激正常的細胞，例如，高血糖使胰島素樣生長因子刺激血管平滑肌細胞增殖和遷移，而此異常的發展，連結到粥樣動脈硬化，而異常血管的增長也是癌症的一個象徵性指標。目前研究尚未確立血中胰島素濃度與組織胰島素受器和癌症之間的明確關係。也有相關研究指出胰島素通過胰島素受體的作用影響乳癌風險與預後<sup>48</sup>。此外，高胰島素血症也影響性荷爾蒙的代謝與分泌。循環中胰島素增加會減少在肝臟合成和血液中性激素結合球蛋白 (sex hormone binding globulin)，導致男性及女性生物可利用雌激素增加，女性生物可利用睪固酮增加，男性則無此情形。更年期前後婦女可能因高胰島素血症造成卵巢與腎上腺分泌的雄性素增加，此與停經後婦女的乳癌、子宮內膜癌風險上升或許有關<sup>39</sup>。關於高血糖與癌症間的直接證據不多，但多數癌症細胞有與胰島素無關的血糖吸收增加現象，因此高血糖對癌症的影響可能非血糖濃度本身造成的結果，反而是高胰島素血症與胰島素受體活性與癌症關係更密切<sup>49</sup>。

**間接因素 (炎症反應與氧化壓力)：**糖尿病 (特別是第二型) 與其相關的肥胖及代謝異常造成的慢性發炎與氧化壓力也可能是其與癌症相關的機轉。脂肪組織會分泌許多發炎物質 (如：IL-6、monocyte chemoattractant protein、PAI-1、tumor necrosis factor- $\alpha$ )，這些物質都有可能造成癌症發生或惡化<sup>50-52</sup>。

台灣的資料顯示糖尿病似乎是使癌症預後變差的因素，由於影響癌症預後的原因十分複

雜 (除了疾病本身特性，還有環境、健康行為與基因甚至社會經濟狀況與就醫行為等因素在許多研究中未做探討)，我們試著根據上述機轉推論：胰島素抗性在癌細胞增殖，抑制細胞凋亡，轉移，和促進癌細胞進展都可能有其角色；胰島素與類胰島素生長因子可刺激異常血管的增長也是癌症的指標；另外，糖尿病本身的併發症如大小血管疾病，以及控制不良時造成免疫下降，使癌症患者感染機會增加，感染情況嚴重，可能也是導致糖尿病，造成癌症預後惡化與死亡率上升的因素。

#### 四、糖尿病的治療對癌症的影響

治療糖尿病的藥物 (無論是口服藥或針劑) 對癌症的潛在影響較難評估。因為在第二型糖尿病的病程當中，大部分患者都曾經先後或合併使用多種藥物，且劑量的調整情形難以精準量化。

**口服降血糖藥：**

胰島素增敏劑、胰島素分泌促進劑、雙糖水解酶抑制劑、腸泌素 (表三)

**Metformin：**主要增加肝臟對胰島素的敏感性，為最常使用的口服降血糖藥，台灣亦然。此藥對於癌症有保護效果，在體外實驗，動物模型與臨床研究上都有相關證據。在體外實驗方面，metformin 能抑制人類乳癌細胞的增殖，並造成癌症部分細胞週期停滯<sup>53</sup>。動物實驗方面的證據顯示此藥可抑制實驗鼠乳癌細胞生長<sup>54</sup>。臨床研究也發現其可減少乳癌、攝護腺癌風險，降低癌症死亡率<sup>55-57</sup>。

**Thiazolidinediones：**主要為脂肪細胞與肌肉等細胞的胰島素增敏劑，作用在 PPAR $\gamma$  受器，體外實驗呈現抗癌效果<sup>58</sup> (例如：膀胱癌<sup>59</sup>、甲狀腺癌<sup>60</sup>、唾腺癌<sup>61</sup>等)，但在臨床研究上，對癌症的影響未定論<sup>62-63</sup>。需注意的是，2010年9月17日，美國食品藥物管理局提出 pioglitazone (Actos) 與膀胱癌之關聯的安全審查。Actos 在1999年7月被核准上市，在此藥物的臨床前致癌性研究發現雄性大鼠接受相當於人臨床劑量的 pioglitazone 劑量時與膀胱腫瘤形成的關聯；而根據 Actos 二到三年臨床對照研究 (PROactive study) 的結果指出，接受 Actos 的患者膀胱

癌百分率較高 (膀胱癌個案數 - 研究組：對照組 ->14:5)，但乳癌個案在使用 pioglitazone 組個案數則較少 (3:11)<sup>64</sup>。因 PROactive study 並非為此藥與癌症關連而設計，需更多證據與進一步研究以了解使用 Actos 之膀胱癌長期風險。

**胰島素分泌促進劑 (Sulfonylurea agents and meglitinide)：**會促進胰島素分泌，可能導致高胰島素血症，因此可能增加癌症風險<sup>65</sup>，但不同藥物可能有不同的影響，glibenclamide 是一種 sulfonylurea 類藥物，可能與癌症或心血管疾病有關。雖然理論上此類藥物不利於癌症，但臨床上缺乏直接證據，也因藥物使用的繁複及劑量、期間難以計算，故尚無具體結論<sup>65-66</sup>。

**α-Glucosidase inhibitors (Acarbose)：**雙糖水解酶抑制劑，減少腸道對碳水化合物的吸收，有研究發現此藥會增加腸道中的丁酸 (butyrate)，可能減少結腸腫瘤風險<sup>67</sup>，其他臨床研究不多。

**腸泌素 (GLP-1 analogs and gliptines)：**腸泌素可改善葡萄糖依賴的胰島素分泌，抑制高血糖和延遲胃排空。DPP-4 抑制劑 (gliptines) 在動物實驗中使胰管細胞增生<sup>68</sup>，在人類則尚無與癌症相關的報告。

**胰島素治療：**人類胰島素與胰島素類似物最近某些流行病學的統計結果顯示人類胰

島素或胰島素類似物可能因為與類胰島素生長因子 -1 受體結合作用 (IGF-1) 而增加癌症風險。但對於使用胰島素治療糖尿病患者與癌症間的關係，不同研究呈現正反兩方的不同的結果。其中甘精胰島素 (insulin glargine) 觀察到較人類胰島素或其他胰島素類似物略為增加細胞增殖的影響，可能與乳癌相關<sup>69-71</sup>，而可能的原因在體外研究中發現的可能線索是其與 IGF-1 受體的親合力大於其他胰島素，而許多研究都提到 IGF-1 受體的活化對腫瘤生長的影響，但體外研究結果是否確實存在於臨床狀況仍未確定。不過，最近一項病例對照的世代研究中提及較高劑量的甘精胰島素可能與癌症有關<sup>72</sup>。雖然在流行病學研究中很難校正評估用藥劑量與併用其他降血糖藥或胰島素情況，但在高危險群用藥考量上，應注意評估此風險。

## 結論

無論國內外資料均顯示，糖尿病與癌症在流行病學有其相關性，觀察到這樣的現象其實是許多複雜因素共構的結果，未來需要更多前瞻性研究以釐清機轉以及各癌症分類與種族間的差異，以運用於疾病防治。另外需注意的是，台灣糖尿病 (尤其是第二型糖尿病) 與癌症趨於年輕化，而有些癌症的死亡率在年輕糖尿病患者相對風險更高，是我們面臨的重要課題。

表三：口服降血糖藥作用機轉以及與癌症關係

藥理分類	作用機轉	與癌症關係
Biguanides (metformin)	胰島素增敏劑 Insulin sensitizer (reduces insulin resistance pre-eminently at hepatic level)	可能抑制風險與死亡
Thiazolidinediones	胰島素增敏劑 Insulin sensitizers (reduce insulin resistance pre-eminently at muscle and fat level)	? 抗癌、致癌結果不一 Pioglitazone 臨床觀察可能與膀胱癌有關??
Insulin secretagogues	胰島素分泌促進劑 Secretagogues (stimulate insulin secretion)	? 特定藥物可能增加風險
α-Glucosidase inhibitors (Acarbose)	抑制碳水化合物吸收 Reduces carbohydrate absorption	? 可能抑制腸道腫瘤
Incretin-base therapies	腸泌素類似物或提高活性腸泌素濃度 GLP-1 analogs and gliptines (Dpp-4 inhibitors)	? 動物實驗使胰管細胞增生；人類尚無報告



## 參考文獻

1. Joslin EP, Lombard HL, Burrows RE, Manning MD. Diabetes and cancer. *N Engl J Med* 1959; 260: 486-8.
2. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010; 33: 1674-85.
3. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 1103-23.
4. IDF Diabetes Atlas [article online]. . 2009 4th ed Brussels, Belgium, International Diabetes Federation Available from [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org). Accessed 1 April 2010.
5. World Cancer Report 2008 [article online]., 2008 Boyle P, Bernard L, Eds Cedex, France, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer: Available from <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/index.php>. Accessed 1 April 2010.
6. Chang CH, Shau WY, Jiang YD, et al. Type 2 diabetes prevalence and incidence among adults in Taiwan during 1999-2004: a national health insurance data set study. *Diabet Med* 2010; 27: 636-43.
7. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747-57.
8. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States. 2007 [article online], 2008 Atlanta, Georgia, Centers for Disease Control and Prevention: Available from [http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs\\_2007.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf). Accessed 1 April 10.
9. Sheet NDF. General Information and National Estimates on Diabetes in the United States. 2007 [article online], 2008 Atlanta, Georgia, Centers for Disease Control and Prevention: Available from [http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs\\_2007.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf). Accessed 1 April 10.
10. Kang SP, Saif MW. Clinical outcome of pancreatic cancer patients with diabetes mellitus: is diabetes a poor prognostic factor? Highlights from the "2010 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA. June 4-8, 2010. *JOP* 2010; 11: 334-5.
11. Slim I, Ach K, Chefii R, et al. Diabetes mellitus as an early symptom of pancreatic cancer diagnosed three years later. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009; 70: 76-9.
12. Huang H, Dong X, Kang MX, et al. Novel blood biomarkers of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus identified by peripheral blood-based gene expression profiles. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1661-9.
13. Ma J, Li H, Giovannucci E, et al. Prediagnostic body-mass index, plasma C-peptide concentration, and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: a long-term survival analysis. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1039-47.
14. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2754-64.
15. Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE. The impact of diabetes on survival following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109: 389-95.
16. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Chan AT, et al. Insulin, the insulin-like growth factor axis, and mortality in patients with nonmetastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 176-85.
17. Shu X, Ji J, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Hemminki K. Cancer risk among patients hospitalized for Type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *Diabet Med* 2010; 27: 791-7.
18. Stevens RJ, Roddam AW, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2007; 96: 507-9.
19. Tseng CH. Mortality and causes of death in a national sample of diabetic patients in Taiwan. *Diabetes Care* 2004; 27: 1605-9.
20. Huang YC, Lin JK, Chen WS, et al. Diabetes mellitus negatively impacts survival of patients with colon cancer, particularly in stage II disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010.
21. Chen HF, Chen P, Li CY. Risk of malignant neoplasms of liver and biliary tract in diabetic patients with different age and sex stratifications. *Hepatology* 2010; 52: 155-63.
22. Wang CS, Yao WJ, Chang TT, Wang ST, Chou P. The impact of type 2 diabetes on the development of hepatocellular carcinoma in different viral hepatitis statuses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2054-60.
23. Tseng CH, Chong CK, Tai TY. Secular trend for mortality from breast cancer and the association between diabetes and breast cancer in Taiwan between 1995 and 2006. *Diabetologia* 2009; 52: 240-6.
24. Tseng CH, Chong CK, Tseng CP, Chan TT. Age-related risk of mortality from bladder cancer in diabetic patients: a 12-year follow-up of a national cohort in Taiwan. *Ann Med* 2009; 41: 371-9.
25. Lin SY, Hsieh MS, Chen LS, Chiu YH, Yen AM, Chen TH. Diabetes mellitus associated with the occurrence and prognosis of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16: 471-8.
26. Wu CH, Wu TY, Li CC, Lui MT, Chang KW, Kao SY. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2175-83.
27. Tseng CH, Tseng CP, Chong CK, et al. Increasing incidence of diagnosed type 2 diabetes in Taiwan: analysis of data from a national cohort. *Diabetologia* 2006; 49: 1755-60.
28. 國民健康局網站 96 年癌症登記報告 (<http://www.bhp.doh.gov.tw/>).
29. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-49.
30. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 627-37.
31. Kushi LH, Byers T, Doyle C, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 254-81; quiz 313-4.

32. Kastorini CM, Panagiotakos DB. Dietary patterns and prevention of type 2 diabetes: from research to clinical practice; a systematic review. *Curr Diabetes Rev* 2009;5:221-7.
33. Kabat GC, Shikany JM, Beresford SA, et al. Dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load in relation to colorectal cancer risk in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 1291-8.
34. Lee IM. Physical activity and cancer prevention-data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1823-7.
35. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132: 3456S-64S.
36. Neilson HK, Friedenreich CM, Brockton NT, Millikan RC. Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 11-27.
37. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2102-8.
38. Harriss DJ, Cable NT, George K, Reilly T, Renehan AG, Haboubi N. Physical activity before and after diagnosis of colorectal cancer: disease risk, clinical outcomes, response pathways and biomarkers. *Sports Med* 2007; 37: 947-60.
39. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 579-91.
40. Bener A, Zirie M, Janahi IM, Al-Hamaq AO, Musallam M, Wareham NJ. Prevalence of diagnosed and undiagnosed diabetes mellitus and its risk factors in a population-based study of Qatar. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84: 99-106.
41. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
42. Renehan AG. Bariatric surgery, weight reduction, and cancer prevention. *Lancet Oncol* 2009; 10: 640-1.
43. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248-56 e5.
44. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 1374-83.
45. Heuson JC, Legros N, Heimann R. Influence of insulin administration on growth of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in intact, oophorectomized, and hypophysectomized rats. *Cancer Res* 1972; 32: 233-8.
46. Zhang H, Pelzer AM, Kiang DT, Yee D. Down-regulation of type I insulin-like growth factor receptor increases sensitivity of breast cancer cells to insulin. *Cancer Res* 2007; 67: 391-7.
47. De Meyts P, Christoffersen CT, Urso B, et al. Role of the time factor in signaling specificity: application to mitogenic and metabolic signaling by the insulin and insulin-like growth factor-I receptor tyrosine kinases. *Metabolism* 1995; 44: 2-11.
48. Law JH, Habibi G, Hu K, et al. Phosphorylated insulin-like growth factor-i/insulin receptor is present in all breast cancer subtypes and is related to poor survival. *Cancer Res* 2008; 68: 10238-46.
49. Heuson JC, Legros N. Influence of insulin deprivation on growth of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in rats subjected to alloxan diabetes and food restriction. *Cancer Res* 1972; 32: 226-32.
50. Behrens ME, Grandgenett PM, Bailey JM, et al. The reactive tumor microenvironment: MUC1 signaling directly reprograms transcription of CTGF. *Oncogene* 2010; 29: 5667-77.
51. Dubinett SM, Lee JM, Sharma S, Mule JJ. Chemokines: can effector cells be redirected to the site of the tumor? *Cancer J* 2010; 16: 325-35.
52. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111-9.
53. Alimova IN, Liu B, Fan Z, et al. Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro. *Cell Cycle* 2009; 8: 909-15.
54. Anisimov VN, Berstein LM, Egorin PA, et al. Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Exp Gerontol* 2005; 40: 685-93.
55. Wright JL, Stanford JL. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1617-22.
56. Koch L. Cancer: Long-term use of metformin could protect against breast cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 356.
57. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010; 33: 322-6.
58. Aiello A, Pandini G, Frasca F, et al. Peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma agonists induce partial reversion of epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer cells. *Endocrinology* 2006; 147: 4463-75.
59. Suzuki S, Arnold LL, Pennington KL, et al. Effects of pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, on the urine and urothelium of the rat. *Toxicol Sci* 2010; 113: 349-57.
60. Mansure JJ, Nassim R, Kassouf W. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in bladder cancer: a promising therapeutic target. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 6-15.
61. Begum NM, Nakashiro K, Kawamata H, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the growth inhibitory effect of its synthetic ligands in human salivary gland cancer cell lines. *Int J Oncol* 2002; 20: 599-605.
62. Govindarajan R, Ratnasinghe L, Simmons DL, et al. Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1476-81.
63. Krone CA, Ely JT. Controlling hyperglycemia as an adjunct to cancer therapy. *Integr Cancer Ther* 2005; 4: 25-31.
64. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR. 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.
65. Monami M, Balzi D, Lamanna C, et al. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 479-84.
66. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin: Response to Farooki and Schneider. *Diabetes Care* 2006; 29: 1990-1.
67. Weaver GA, Tangel CT, Krause JA, et al. Biomarkers of human colonic cell growth are influenced differently by a history of colonic neoplasia and the consumption of acarbose. *J Nutr* 2000; 130: 2718-25.
68. Butler PC. Insulin glargine controversy: a tribute to the editorial team at *Diabetologia*. *Diabetes* 2009; 58: 2427-8.
69. Mayer D, Chantelau E. Treatment with insulin glargine (Lantus) increases the proliferative potency of the serum of patients with type-1 diabetes: a pilot study on MCF-7 breast cancer cells. *Arch Physiol Biochem* 2010; 116: 73-8.
70. Hemkens LG, Bender R, Grouven U, Sawicki PT. Insulin glargine and cancer. *Lancet* 2009; 374: 1743-4; author reply 4.
71. Insulin glargine (Lantus) and cancer risk. *Med Lett Drugs Ther* 2009; 51: 67-8.
72. Wang Z, Hedrington MS, Gogitidze Joy N, et al. Dose-response effects of insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1555-60.

# Relationship between Diabetes and Cancer and the Situation in Taiwan

Yi-Jing Sheen<sup>1</sup>, Jiann-Liang Lin<sup>1</sup>, and Wayne Huey-Herng Sheu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Taichung Hospital Department of Health, Executive Yuan;*

<sup>2</sup>*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Taichung Veterans General Hospital, Taichung*

Both diabetes and cancer are major global health issues. In Taiwan, cancer has been the first leading cause of death in the past decades, whereas diabetes was recently ranked as the fifth leading cause of death. Epidemiologic evidence suggests that patients with diabetes are at a high risk of developing cancer and have poor cancer prognosis. These 2 diseases share several common risk factors such as aging, diet, physical activity, and obesity. The following underlying mechanisms have been reported to be associated with these 2 diseases: hyperinsulinemia, hyperglycemia, and inflammation. Previous studies showed that biguanides are associated with a low risk of cancer, but evidence for the effects of other specific hypoglycemic drugs on cancer risk is limited. Studies that included meta-analysis showed that several cancers are highly associated with diabetes: cancer of the liver, pancreas, endometrium, colon and rectum, breast, and bladder. However, diabetes was found to be associated with a low risk of prostate cancer. Results of epidemiological studies from Taiwan showed that diabetes is associated with increased risk of colon and rectal cancer, liver and bile duct cancer, pancreatic cancer, breast cancer, bladder cancer, non-Hodgkin lymphoma, and oral squamous cell carcinoma. In addition, young patients with diabetes were at a high risk of mortality from breast and bladder cancer. Further research is needed to clarify the association between these 2 diseases in Taiwan. From the literature, we recommend that diabetic patients undergo appropriate cancer screenings according to their age and gender. (*J Intern Med Taiwan* 2011; 22: 19-30)