

Diabetes daganatos betegségben

Lengyel Zoltán¹, Boér Katalin², Halászlaki Csaba¹, Németh Zsuzsanna²

Szent Margit Kórház, ¹Általános Belgyógyászati Osztály és ²Onkológiai Osztály, Budapest

Daganatos betegekben gyakoriak a szénhidrátháztartás zavarai, és a diabetes mellitus hatással van egyes daganatok előfordulására és progressziójára. A daganatos betegség maga és a specifikus onkoterápia is befolyásolhatja a szénhidrát-anyagcserét, de a diabetes is akadály lehet a daganat eredményes kezelésének. Dolgozatunkban igyekszünk összefoglalni a két betegség közötti kórtani és klinikai összefüggéseket. Áttekintjük az onkoterápia hatásait a szénhidrát-anyagcserére és az antidiabetikus terápiák, az inzulinok, az orális antidiabetikumok és a diéta használatát daganatos betegekben. Magyar Onkológia 57:177–181, 2013

Kulcsszavak: diabetes, malignus tumor, inzulin, hypoglykaemia, diéta

Disturbances of the carbohydrate metabolism are fairly common in patients with malignancy. On the other hand, diabetes appears to have an effect on the development and progression of various tumors. Malignant diseases and the therapies used in their treatment often have an impact on carbohydrate metabolism, while diabetes may hinder specific oncotherapy or influence oncological therapeutic decisions. Several complications of malignant diseases and some of the medications used in their treatment, such as steroids or parenteral nutrition, may raise blood glucose levels. The various obstacles of oral nutrition frequently seen in patients with malignancy can lead to hypoglycaemia in patients with diabetes. Our article endeavours to review the pathophysiological and clinical connection between diabetes and malignant diseases and the use of insulin, oral antidiabetic drugs and diet in patients with malignant disease.

Lengyel Z, Boér K, Halászlaki C, Németh Z. Diabetes in patients with malignant tumors. Hungarian Oncology 57:177–181, 2013

Keywords: diabetes, malignant, insulin, hypoglycaemia, diet

BEVEZETÉS

A malignus daganatok és a diabetes összefüggésére több mint egy évszázada figyeltek (1). Régi megfigyelés, hogy egyes daganatok cukorbetegségben gyakoribbak (2, 3). A daganatos betegek kb. 15%-ában észlelhetők a szénhidrátháztartás zavarai. A diabetes előfordulása önmagában is gyakori, de maga a daganatos betegség és a specifikus onkoterápia során alkalmazott kiegészítő gyógyszeres kezelés is hozzájárulhat a meglévő anyagcserezavar romlásához vagy friss diabetes kialakulásához. A diabetes, illetve a magas vércukorszint akadály lehet a daganatos betegség eredményes kezelésének (4), és sok megfigyelés utal arra, hogy a hyperglykaemia ronthatja a daganatos betegségek kimene-

telét. A szénhidrát-anyagcsere zavara és a malignus tumor együttes jelenléte mind az onkológus, mind a diabetológus számára speciális kihívást jelent, ezért jelen dolgozatunkban a kettő összefüggéseit igyekszünk áttekinteni.

HYPERGLYKAEMIA ÉS DAGANATPROGRESSZIÓ

Az elmúlt években több vizsgálatban igazolták és metaanalízisben beszámoltak arról, hogy 2-es típusú diabetesben az emlő, a máj, a pancreas, a vastagbél, a vese, a hólyag és az endometrium daganatai, valamint a non-Hodgkin-lymphomák incidenciája az átlagosnál magasabb (bár a prosztatarák európai betegekben ritkább) (5). Ez a tény

Levelezési cím: Dr. Lengyel Zoltán, Szent Margit Kórház, Általános Belgyógyászati Osztály, 1032 Budapest, Bécsi út 132., tel.: 250-2420, fax.: 200-5784, e-mail: lengyeldr@sztmargit.hu

Közlésre érkezett: 2013. július 26. • Elfogadva: 2013. augusztus 9.

önmagában is a hyperglykaemia, az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia karcinogenezist elősegítő szerepére utal. A rosszindulatú daganatok és az 1-es típusú diabetes vonatkozásában sokkal kevesebb az ismert adat.

Több megfigyelés szerint a diabetes, illetve hyperglykaemia rontja a daganatos betegségek kimenetelét. Egyes tumorokban, mint pl. emlőrákban kimutatták, hogy a kemoterápiák során cukorbetegségben gyakoribbak lehetnek a toxikus mellékhatások (6), továbbá a diabetes magasabb mortalitással (7), a magas vércukorértékek rövidebb túléléssel járhatnak (8). Colorectalis rák esetében is magasabb mortalitást, a kezelés során több szövődmenyt és magasabb recidívaarányt figyeltek meg diabetesben (9). Csontvelő-átültetésen átesett betegekben előnyösnek mutatkozott a szoros vércukorkontroll (10).

A diabetes és a kedvezőtlen kórlefordulás közötti összefüggés hátterében több tényező szerepe is feltételezhető. A rossz anyagcserehelyzet befolyásolhatja az onkoterápiás döntést, ilyen esetekben a beteg számára kevésbé megterhelő és enyhébb mellékhatásokkal járó kezeléseket választanak az onkológusok. A szénhidrátháztartás akut kisiklásai miatt esetenként kezelést kell halasztani és nem sikerül biztosítani a megfelelő dózis-intenzitást. A hyperglykaemia növelheti a kemoterápia során kialakuló infekciók, sőt a toxikus hatások gyakoriságát is.

Mindezek alapján valószínű, hogy a magas vércukorszint általában rontja a daganatos betegség kimenetelét, de hogy ez minden esetben így van-e, valamint hogy milyen vércukor-küszöbérték felett szignifikáns ez biológiailag, az korántsem világos. A hyperglykaemia karcinogenezisben játszott szerepének relatív fontosságát azonban kérdésessé teszi egy nemrégén közölt, nagy betegszámon végzett tanulmány, melyben a vércukorszintet jellemző HbA_{1c} és a daganat kockázata között nem találtak összefüggést (11).

INZULINREZISZTENCIA, HYPERINSULINAEMIA ÉS KARCINOGENEZIS

Több gyulladásos citokin szintje jellemzően magasabb 2-es típusú diabetesben (illetve a vele általában társuló obesitasban). Ilyenek az interleukin-6 (IL-6), a monocitakemoattraktáns protein-1 (MCP-1), a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1), az adiponectin, a leptin és a tumornekrózis-faktor- α (TNF- α). Ezek a faktorok is szerepet játszhatnak a malignus transzformációban és a daganat progressziójában (12, 13).

Kísérleti, epidemiológiai és klinikai adatok alapján felmerült, hogy a 2-es típusú diabetesre jellemző magas inzulinszintnek és az inzulinrezisztenciának szerepe lehet a malignus daganatok kialakulásában és növekedésében. A hyperinsulinaemia a daganatsejtek által fokozottan expresszált inzulinreceptorok és a szintén jelen levő IGF-1-receptorok stimulációja révén járulhat hozzá a daganatnövekedéshez (14). E megfigyelések és

feltételezések relatív fontossága kérdéses, és nem indokolják, hogy daganatos betegekben az inzulinbevitelt korlátozandó ne törekedjünk a vércukorszint kontrolljára.

HYPERGLYKAEMIA KIALAKULÁSA DAGANATOS BETEGEKBEN

Daganatos betegségben és a daganat elleni kezelések során több tényező is emelheti a vércukorszintet. Már meglévő cukorbetegségben az anyagcsere tovább romolhat, de új 2-es típusú diabetes is kialakulhat.

Egyes daganatok contrainsularis hatású hormonokat termelnek (ACTH, kortizol, katekolaminok, somatostatin). A kemoterápia katabolikus állapotot eredményezhet, emelkedett laktátszinttel, ami a hepatikus glükóztermelést fokozza.

Kemoterápiák ideje alatt gyakoriak infekciók, csökken a betegek fizikai aktivitása, és ezek az egyidejű emocionális stresszel, az alkalmazott intravénás glükózoldatokkal, a magas szénhidráttartalmú roboráló étrenddel is hyperglykaemiához vezethetnek. A pancreas daganat miatt történő resectiója kézenfekvő módon pancreasdiabetest okoz.

Több onkológiai kezelés során használt gyógyszer is emelheti a vércukorszintet. Szteroidok hatására a glükóztranszporter (GLUT-4) downregulációja alakul ki, így több inzulin válik szükségessé a sejtek glükózfelvételéhez. A szteroidok csökkentik az inzulin kötődését az inzulinreceptorokhoz, fokozhatják a máj glükóztermelését és csökkentik a β -sejtek inzulintermelését. Egyes betegekben, ha a megnövekedett inzulinigényt a β -sejtek nem tudják kompenzálni, hyperglykaemia, ritka esetekben hyperosmolaris kóma is kialakulhat. A szteroidhatás jellemzően postprandialis hyperglykaemiát okoz, az éhomi értékeket kevésbé befolyásolja (15).

A krónikus myeloid leukaemia és a melanoma kezelésében használt interferon- α 2 immunmediált mellékhatása a hyperglykaemia. A lymphoma és akut leukaemia kezelésében használt L-aszparagináz is hyperglykaemiát okoz az inzulinhatás, illetve a receptorszintézis gátlása révén. A szerv- és csontvelő-transzplantációknál használt immun-suppresszív tacrolimus és a carcinoid, hypophysis- és VIP-termelő tumorok kezelésében használt octreotid, egy contrainsularis hatású szomatosztatin-analóg szintén hyperglykaemiát eredményezhet. Prostatákarcinómában igen széles körben kerül alkalmazásra a teljes androgénblokkád, mely elősegítheti az inzulinrezisztencia és a következő hyperglykaemia kialakulását (16).

HYPOGLYKAEMIA DAGANATOS BETEGEKBEN

A valódi paraneoplasztikus hypoglykaemia ritka. Elsősorban insulinómákra jellemző, de máj-, tüdő-, colon- és prosztatakarcinómákban is előfordulhat. Ezekben az esetekben

a hypoglykaemiát a daganat által szekretált inzulin vagy IGF-1 elválasztása, gyakrabban IGF-2-termelés okozza (17).

Daganatos betegeknél hypoglykaemia kialakulására elsősorban az inzulinnal vagy szulfanilureákkal kezelt cukorbetegben kell számítani. A kemoterápia vagy maga az alapbetegség gyakran vezet táplálkozási vagy felszívódási zavarokhoz. A kemoterápia okozta hányinger, hányás, étvágytalanság, nyálkahártya-gyulladások okozta nyelészavar, hasi daganatok, vagy akár carcinosis peritonei okozta enterális obstrukció egyaránt szerepet játszhat.

A célzott biológiai gyógyszerek közül a tirozinkináz-inhibitorok (imatinib, sunitinib, dasatinib, sorafenib, pazopanib, dasatinib) adása során diabeteses betegeknél néha jelentős mértékben lecsökken a vércukorszint és az inzulinigény, ami tünetekkel járó hypoglykaemiát is okozhat (18, 19).

ANYAGCSERE-VEZETÉS DAGANATOS BETEGEKBEN

A vércukorszint rendezésében fontos szempont lehet a daganat stádiuma. Korai daganatok esetében a normoglykaemiához közelítés előnyös a diabetes késői szövődményeinek megelőzése szempontjából, előrehaladott esetekben viszont nem elsősorban ezek határozzák meg a várható élettartamot és életminőséget.

Daganatmentes cukorbeteghez képest kevésbé egyértelmű, hogy mennyire szoros vércukorkontrollra érdemes törekedni. A túlzottan erélyes vércukorszint-csökkentés ellen szól az azzal együtt járó nagyobb hypoglykaemiaveszély. A hypoglykaemiás tünetek, rosszulletek gátolhatják az onkoterápiát, ronthatják a betegek egyébként is próbára tett együttműködését. Felvetődött a hyperinsulinaemia daganatnövekedésre kifejtett előnytelen hatása is.

A kitűzendő glykaemiás célt minden daganatos beteg esetében egyedileg, az eltérő szempontok egyéni mérlegelése alapján célszerű megszabni. Általánosan azonban elfogadható az a javaslat, hogy diabeteses daganatos betegek esetében nem indokolt olyan szoros anyagcserekontrollra törekedni, mint egyéb szempontból egészséges cukorbetegben. Egyértelmű evidenciákkal alátámasztott céltértek nincsenek. Az extrém magas vércukorszintet és a hypoglykaemiát kell elkerülni. Kompromisszumos célként talán a 6,2 mmol/l alatti éhomi és a 7,8 és 10 mmol/l közötti postprandialis vércukorértékekre érdemes törekedni (15).

ANTIDIABETIKUMOK

Metformin. A daganatok képződésének és progressziójának szempontjából hatása több megfigyelés szerint kedvezőnek tűnik. Egy metaanalízis a malignus daganatok kialakulásának relatív rizikóját metformint szedőkön 31%-kal alacsonyabb-

nak találta (20). Irodalmi adatok igazolják, hogy pl. emlőrák esetében azon cukorbetegben, akik neoadjuváns kemoterápia mellett metformint is kaptak, jelentősen és szignifikánsan gyakoribb volt a teljes patológiai remisszió elérése, mint azokban, akik metforminterápiában nem részesültek (21).

A metformin az AMPK (AMP-aktivált proteinkináz) rendszeren keresztül gátolja a hepatikus glükózsztémet és serkenti az izomszövet glükózfelvételét, így kevesebb inzulin szükséges a szénhidrát egyensúly fenntartásához. Ezen felül az AMPK-aktiváció gátolja a sejtprolifерációt is az mTOR (mammalian target of rapamycin) komplexum gátlásán keresztül és elősegíti a daganatsejtek apoptózisát (22).

Mindezek alapján a metformin előnyös választásnak tűnik daganatos betegek szénhidrátanyagcsere-zavarának kezelésére, azonban vannak hátulütői is: a betegek 20-25%-ában hasmenést, ritkábban émelygést, étvágytalanságot okoz, ami miatt a szert sokszor el kell hagyni. Kemoterápiák ideje alatt bevezetett metforminterápia mellett kialakuló gasztrointesztinális panaszok esetén mindig kell gondolni az antidiabetikum mellékhatására, hiszen az ilyen panaszok nem csak a citotoxikus kezelés velejárói. A metformin elkezdése után néhány nappal célszerű rákérdezni ezekre a panaszokra, mivel a beteg azt az onkológiai kezelés „szokásos” hatásának gondolhatja.

A daganatos betegeknél gyakran kialakuló beszűkült vesefunkció is a metforminkezelés ellenjavallata. Jódos kontrasztanyagot használó vizsgálatok előtt 48 órával a metforminkezelést ki kell hagyni, ami nehezítheti az egyébként 6-8 hetente szükséges CT-vizsgálatok elvégzését.

Inzulinszekretagógok (szulfanilureák, glinidek). Ezek a gyógyszerek az endogén inzulinelválasztást serkentik és hyperinsulinaemiát okoznak. Számos megfigyelés utal daganatos rizikót növelő hatásukra (23). A hyperinsulinaemiát okozó hatásuk teoretikus hátulütői mellett e szerek alkalmazása ellen szól, hogy gyakran okoznak hypoglykaemiát, különösen olyan betegeknél, akiknél a táplálékbevitel bizonytalan, például hányás, hányinger miatt.

Tiazolidindionok (pioglitazon). A PPAR γ receptor agonisták az inzulinérzékenységet fokozzák. Elvileg az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia csökkentése és más mechanizmusok révén hatásuk daganatos betegségben kedvező lehet (24, 25). Az eddig rendelkezésre álló klinikai adatok alapján azonban hatásuk a daganatprogresszióra nem egyértelmű, leginkább semlegesnek tűnik.

Daganatos betegeknél használatuk korlátja lehet, hogy hatásuk lassan, napok alatt alakul ki, így a sokszor változó antidiabetikum-igény követésére kevésbé alkalmasak. Továbbá, ebben a betegcsoportban előnytelen lehet, hogy folyadékretenciót okozhatnak.

GLP-1-analógok, DPP4-gátlók. Ezekkel a szerekkel kevés a tapasztalat daganatos betegségekben. Hátrányuk lehet, hogy hányingert okoznak.

SGLT2-inhibitorok. A 2-es típusú nátrium-glükózkotranszporter (SGLT2) inhibitorok egy új antidiabetikum-csoport. A glükóz vizelettel való ürülését fokozzák. Közülük a klinikai bevezetéshez talán legközelebb álló dapagliflozin adása során a hólyag- és az emőrák fokozott előfordulását figyelték meg (26).

Inzulin. Az inzulinkezelés valamennyi formája használható daganatos betegeknek is. Onkológiai kezelés alatt álló cukorbetegnek azonban számolni kell az inzulinigény gyakori változásaival, a kemoterápia okozta mellékhatások vagy a szupportív terápiaként gyakran alkalmazott szteroidok miatt. A szteroidok adagolása nem egyenletes, nagyrészt a kemoterápiás ciklusokhoz kapcsolódva csak napokig és változó dózisokban adagolják. A szénhidrátháztartás beállítását a specifikus onkoterápia okozta változó étvágy, megváltozott táplálkozás, a kezelés mellékhatásai és a lázas neutropeniákhoz társuló esetleges infekciók is nehezíthetik. Ezek mind a szükséges inzulinadag módosulásával járhatnak.

Sok szempontból a legcélszerűbb módszer a naponta többszöri inzulinadagolás. A hagyományos rezsim naponta 3-szor, a főétkezések előtt negyed-fél órával adott humán reguláris inzulinból és lefekvéskor adott humán NPH inzulinból áll. A reguláris inzulin hatástartama 4-5 óra, az NPH inzuliné 12-16 óra, így ez a rezsim az egész napot lefedi. Alkalmazhatók az ezeknél hosszabb, illetve rövidebb hatástartamú, vagy kevert inzulinokból álló terápiás rezsimok az adott beteg sajátosságaitól függően. A változó inzulinigény követéséhez nélkülözhetetlen a vércukorszint ellenőrzése. Az önellenőrzés lehetővé teszi a vércukorszint-változások otthoni követését és a hypoglykaemia felismerését. Jól együttműködő betegeinket megtaníthatjuk arra, hogy az egyes inzulin dózisokat a mért vércukorszint és az étkezések várható szénhidráttartalma szerint változtassák (intenzifikált inzulinkezelés).

A DIABETES SZÖVŐDMÉNYEI ÉS AZ ONKOLÓGIAI KEZELÉS

Daganatos cukorbetegségben a diabetes „késői” szövődményei közül a polyneuropathia, a nephropathia és az angiopathia a szokásosnál súlyosabb formában jelentkezhetnek. Malignus daganatok önmagukban is okozhatnak paraneoplastikus perifériás neuropathiát. Az onkoterápiás szerek közül perifériás neuropathiát okozhatnak a platinák, a taxánok és a vinkaalkaloidák. Több károsító tényező (köztük a diabetes) egyidejű hatása nagyobb valószínűséggel hoz létre klinikailag szignifikáns károsodást.

A nephropathiát súlyosbító vagy ahhoz társuló vesekárosodást is több kemoterápiás szer okozhat: plicamycin, methotrexat, mitomycin C, nitrozourea, 5-azacitidin, cisplatin, ifosfamid, carboplatin, gemcitabin és bevacizumab. Az anthracyclinek adásánál elsősorban kardiotoxicitásra kell számítani, mely a diabetesben egyébként is gyakori coronariabetegséget súlyosbíthatja.

DIÉTÁS KEZELÉS

A daganatos cukorbeteg diétás kezelése során a diabetes és a daganatos betegség alkalmanként ellentmondó szempontjait egyaránt figyelembe kell venni. A diabetes kontrollált és korlátozott szénhidrátbevitt igényel, de daganatos betegségek-nél az esetlegesen fennálló alultápláltság, hypoproteinaemia vagy megváltozott energiaigény is szempont lehet.

A rendszeres, tervezett diéta elérése daganatos betegek-nél sokszor nehézségekbe ütközik, hiszen ezekben az esetekben a diéta és a táplálkozás inherensen labilis, különösen akkor, ha a daganat érinti az emésztőrendszer felszívódási, emésztési vagy passage funkcióit.

A kemoterápia, a szteroidok és a nem szteroid analgetikumok hányingert, hányást, gyomornyálkahártya-bántalmakat okozhatnak. Az opiát típusú fájdalomcsillapítók használata hányinger mellett étvágytalanságot, passage-zavart idézhet elő. Daganatos betegek táplálkozását befolyásolhatja rossz általános állapotuk, a megváltozott ízérzés és bélfunkció, fáradékonyság, étvágytalanság, dysphagia, mucositis, xerostomia, orális nyálkahártya-infekció (pl. candidiasis), laktóztolerancia, malabsorptio vagy myelosuppressio. Az időnként szükségessé váló parenterális vagy szondatáplálás szintén magasabb szénhidrátterhelést jelent a betegek részére.

Palliatív kezelésben részesülő betegeknek is javasolt a speciális diétás szempontok betartása. Ezekben az esetekben elsősorban az életminőség fenntartása, a betegség, illetve terápia okozta mellékhatások megszüntetése és a beteg erőnlétét fenntartandó, kellő tápanyag- és energiabevitel a cél (27). Daganatos cukorbetegség kezelésekor mindezek miatt gyakran célszerű a szénhidrátbevittet kevésbé megszorítani, mint daganatmentes társaiknál.

AZ ANYAGCSERE-VEZETÉS NEHÉZSÉGEI DAGANATOS BETEGSÉGBEN

Az onkológiai betegek szénhidrátanyagcsere-vezetésének egyik kihívása a gyakran változó status követése. A kemoterápiák és a következményes mellékhatások, mint pl. hányás, hasmenés, illetve a szteroidok alkalmazása a beteg állapotában akár napról napra változást idézhet elő, amit ezeknél a betegek-nél a vércukorszint-csökkentő kezelés megfelelő változtatásával kell követni. Erre leginkább az inzulinterápia al-

kalmas. Fontos feladat a vércukorszint rendszeres monitorozása, és a laboratóriumi vércukormérések mellett javasolható a betegek önellenőrzése is. Célszerű a beteget ellátni vércukorszintmérő készülékkel, és megtanítani annak használatára.

A vércukorszint emelkedése leggyakrabban a szteroidoknak tudható be, ezek a szerek onkoterápia részét képezhetik, vagy premedicatio, illetve szupportív kezelés indikációjával kerülnek alkalmazásra. Az onkológiai kezelések során a szteroidok dózisa változhat, és nem biztos, hogy minden kemoterápiás ciklusnál alkalmazásra kerülnek, így a vércukorszint változásai még markánsabbak lehetnek. Az emetogén kemoterápiák ideje alatt korlátozódhat a szénhidrátok bevitele és az orális antidiabetikumok bevétele egyaránt.

Mivel a beteg életkilátásait tekintve a daganatos betegség nagyobb rizikót jelent, mint a diabetes, a diabetológiai kezeléssel kell követni az onkológiai terápia szabta szükségleteket. Ehhez a megfelelő eszközök a diabetológusok rendelkezésére is állnak (korszerű inzulinok és beadó eszközök, otthoni vércukorszintmérés), így az onkológiai terápiát a szénhidrát-anyagcsere szempontjai miatt korlátozni csak nagyon indokolt esetben szabad.

NÉHÁNY GYAKORLATI SZEMPONT

A daganatos betegek szénhidrát-anyagcseréjének a gyakran változó körülmények mellett is eredményes vezetéséhez szükséges a beteg, az onkológus, diabetológus és a háziorvos együttműködése. A háziorvos részére pedig az onkológusnak és diabetológusnak kellően világosan leírt terápiás útmutatást célszerű küldeni.

A betegek megfelelő edukációja nélkülözhetetlen az inzulinbeadás, a vércukorszintmérés és a diéta vonatkozásában.

KONKLÚZIÓ

Onkológiai betegekben gyakoriak a szénhidrát-anyagcsere zavarai, melyek felismerése, kezelése, követése az alapbetegség szempontjából is fontos. A modern diabetológia rendelkezik azokkal az eszközökkel, melyekkel a daganatos betegek hyperglykaemiája sikeresen kezelhető, és a szénhidrát-anyagcsere zavara nem szab gátat a sikeres onkoterápiának. A terápiás célokat, eszközöket minden betegnél egyénileg szükséges meghatározni és a pillanatnyi helyzethez igazítani.

IRODALOM

- Maynard G. A statistical study in cancer death-rates. *Biometrika* 7:276–304, 1910
- Joslin EP, Lombard HL, Burrows RE, Manning MD. Diabetes and cancer. *N Engl J Med* 260:486–488, 1959
- Herdan G. The frequency of cancer in diabetes mellitus. *Br J Cancer* 14:449–456, 1960
- Richardson LC, Pollack LA. Therapy insight: Influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2:48–53, 2005
- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 16:1103–1123, 2009
- Srkowski TP, Fang S, Hortobagyi GN, et al. Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 27:2170–2176, 2009
- Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 29:40–46, 2011
- Villareal-Garza C, Shaw-Dulin R, Lara-Medina F, et al. Impact of diabetes and hyperglycemia on survival in advanced breast cancer patients. *Exp Diabetes Res* 2012:732027 doi: 10.1155/2012/732027, 2012
- Stein KB, Snyder CF, Barone BB, et al. Colorectal cancer outcomes, recurrence, and complications in persons with and without diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 55:1839–1851, 2010
- Garg R, Bhutani H, Alyea E, Pendergrass M. Hyperglycemia and length of stay in patients hospitalized for bone marrow transplantation. *Diabetes Care* 30:993–994, 2007
- Jonasson JM, Cederholm J, Eliasson B, et al. HbA1C and cancer risk in patients with type 2 diabetes – a nationwide population-based prospective cohort study in Sweden. *PLoS One* 7:e38784, 2012
- Vendramini-Costa DB, Carvalho JE. Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Curr Pharm Des* 18:3831–3852, 2012
- Ullisse S, Baldini E, Sorrenti S, D'Armiento M. The urokinase plasminogen activator system: a target for anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 9:32–71, 2009
- Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci* 118:315–332, 2010
- Oyer DS, Shah A, Bettenhausen S. How to manage steroid diabetes in the patient with cancer. *J Support Oncol* 4:479–483, 2006
- Basaria S, Muller DC, Carducci MA, et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 106:581–588, 2006
- Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 85:838–854, 2010
- Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract* 17:197–202, 2011
- Welsh N. Does the small tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate counteract diabetes by affecting pancreatic islet amyloidosis and fibrosis? *Expert Opin Investig Drugs* 21:1743–1750, 2012
- DeCensi A, Puntoni M, Goodwin P, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res* 3:1451–1461, 2010
- Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 27:3297–3302, 2009
- Feng YH, Velazquez-Torres G, Gully C, et al. The impact of type 2 diabetes and antidiabetic drugs on cancer cell growth. *J Cell Mol Med* 15:825–836, 2011
- Chang CH, Lin JW, Wu LC, et al. Oral insulin secretagogues, insulin, and cancer risk in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E1170–E1175, 2012
- Skelhorne-Gross G, Nicol CJB. The key to unlocking the chemotherapeutic potential of PPAR γ ligands: having the right combination. *PPAR Res* 2012:946943, 2012
- Robbins GT, Nie D. PPAR gamma, bioactive lipids, and cancer progression. *Front Biosci* 17:1816–1834, 2012
- Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 5:313–327, 2012