



T.C

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİDİYABETİK
İLAÇLARIN KANSER GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MÜCAHİT ERDEN

DÜZCE-2011



T.C
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİDİYABETİK
İLAÇLARIN KANSER GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. MÜCAHİT ERDEN

Doç. Dr. YUSUF AYDIN

DÜZCE-2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, yakın ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr.Yusuf AYDIN'a,

Uzmanlık eğitimime büyük emekleri geçen değerli hocalarım Doç. Dr.Tansu SAV, Yrd. Doç. Dr. Ali KUTLUCAN, Prof. Dr. Yıldırım ÇINAR, Prof. Dr. Necip AYTUĞ, Doç. Dr. Hakan CİNEMRE, Yrd. Doç. Dr. Özcan YILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Orhan KOCAMAN'a,

Asistanlık sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsat ve şansını bulduğum Doç. Dr. Hakan ÖZHAN, Doç. Dr. Sinan ALBAYRAK, Doç. Dr. Peri ARBAK, Doç. Dr. Öner BALBAY, Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA, Yrd. Doç. Dr. Leyla AYDIN, Prof. Dr. M. Faruk GEYİK, Doç. Dr. Davut ÖZDEMİR, Doç. Dr. Mustafa YILDIRIM'a,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan ve sabırları hiç tükenmeyen anneme, babama ve kardeşlerime, tüm kalbimle

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Mücahit ERDEN

ÖZET

Diabetes Mellitus (DM) ve kanser küresel olarak artmakta olan yaygın hastalıklardır. Epidemiyolojik kanıtlar DM li hastaların pek çok kanser türü bakımından yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. İki hastalık arasında birçok ortak risk faktörü paylaşılmaktadır. Ayrıca gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar DM tedavisinde kullanılan bazı ilaçların diyabetik bireylerde bazı kanser türlerinin artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Biz bu çalışmada DM tedavisinde kullanılan antidiyabetik ilaçların kanserle ilişkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza Ocak 2010 ile Ocak 2011 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran 655 DM hastası dahil edildi. Hastalar retrospektif olarak incelendi. DM tanı tarihinden itibaren en az bir yıl süre ile antidiyabetik tedavi almış hastalar anamnez, ayrıntılı fizik muayene, rutin laboratuvar tetkikleri ile değerlendirildi. Hastaların ilk değerlendirmesinde DM tipi, yaşı (yıl), cinsiyeti, boyu (cm), vücut ağırlıkları (kg), vücut kitle indeksleri (kg/m^2), meslekleri not edildi. Alkol, sigara kullanımları, ek hastalıkları, ailelerinde DM ve kanser varlığı sorgulandı. Son 3 ay içinde çekilmiş PA akciğer grafileri değerlendirildi ve HbA1c değerleri kaydedildi. Hastaların DM tanı tarihleri, antidiyabetik tedaviye başlama tarihleri, DM tedavisinde kullanılan antidiyabetik ajanlar, tedavide değişiklik tarihleri sorgulandı. Oral antidiyabetik (OAD) ve insülin kullananlar, metformin kullananlar ve kullanmayanlar olarak gruplandırıldı. İnsülin kullananlar bazal, karışım ve yoğun insülin tedavisi kullananlar olarak gruplandırıldı. Ayrıca insülin kullananlar, kullanılan insülin preparatına göre analog karışım insülin, insan insülini, insülin glargine ve insülin detemir kullananlar olarak gruplandırıldı. Hastalarda kanser ve benign tümör varlığı sorgulandı. İlk değerlendirmede kanser kuşkusu olanlar ileri tetkikler yapılarak tanı netleştirildi. Antidiyabetik kullanım süreleri ile kanser ve benign tümör arasındaki bağlantılar belirlendi. Resmi dökümanente kanser veya benign tümör tanısı olmayan veya DM tanı tarihinden önce tanı almış hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya 13 (%2) Tip 1 DM, 642 (%98) Tip 2 DM li hasta, 379 (%58) kadın, 276 (%42) erkek toplam 655 DM hastası dahil edildi. Çalışma da 4 kolon/rektum, 1 akciğer, 4 larinks, 1 safra yolları, 5 meme, 4 prostat, 4 mesane,

3 lenfoma/lösemi, 1 endometrium/serviks, 2 hepatosellüler, 5 tiroid, 1 renal ve 1 de primeri bilinmeyen metastatik kanser olmak üzere toplam 36 kanser ve 32 benign prostat hiperplazisi, 21 myoma uteri, 6 endometrial polip, 3 paratiroid adenomu, 3 meningiom, 2 tiroid adenomu, 2 hipofiz tümörü, 2 vokal kord polibi, 2 kolon polibi ve 1 meme fibroadenomu olmak üzere toplam 76 benign tümör tesbit edildi.

Kanserli olan ve olmayan grup DM tedavileri ve tedavide kullanılan antidiyabetikler yönünden değerlendirildi. Gruplar arasında tedavide OAD veya insülin kullanımı (p:0.429), metformin kullanılması veya kullanılmaması (p:0.119) bakımından fark yoktu. Tedavide bazal insülin, karışım insülin veya yoğun insülin tedavi tipinin kullanılması (p:0.059), ayrıca tedavide kullanılan insülin preparatları analog karışım insülin, insan insülini, insülin glargine veya insülin detemir kullanımı (p:0.418) bakımından da fark yoktu.

Benign tümörlü olan ve olmayan grup kullandıkları antidiyabetikler bakımından değerlendirildi. Gruplar arasında insülin veya OAD kullanımı bakımından fark yoktu (p:0.709). Metformin kullanımı bakımından hastalar değerlendirildiğinde, metformin kullanan grupta daha az benign tümör tesbit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p:0.041). Gruplar insülin tedavisi bakımından karşılaştırıldığında ise insülin tedavi tipleri (p:0.858) veya tedavide kullanılan insülin preparatları (p:0.588) bakımından fark yoktu.

DM tedavisinde kullanılan antidiyabetiklerin kanserle ilişkisini incelediğimiz bu çalışmamızda, tedavide OAD veya insülin kullanılması, metformin kullanılması veya kullanılmaması, insülin glargine, insülin detemir veya diğer antidiyabetiklerin kullanılmasını kanser gelişimi ile ilişkisiz bulduk. Ancak subgroup analizlerinde metformin kullanan hastalarda daha az benign tümör geliştiğini tesbit ettik. DM ve kanser arasındaki ilişkinin karmaşıklığı, tek tek antidiyabetiklerin kanser veya benign tümör gelişim riski ile ilişkisinin incelenmesinin zorluğu nedeniyle daha fazla, uzun süreli ve geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine vardık.

ANAHTAR SÖZCÜKLER, diabetes mellitus, kanser, insülin, insülin glargine, metformin, oral antidiyabetik

ABSTRACT

Both diabetes and cancer are prevalent diseases whose incidence is increasing globally. Epidemiologic evidence suggests that people with diabetes are at significantly higher risk for many forms of cancer. Diabetes and cancer share many risk factors. Moreover, evidence from observational studies suggests that some medications used to treat hyperglycemia are associated with increased risk of cancer. The aim of the present study is that diabetes treatment regimes influence cancer risk or not.

655 DM patients were referred to the hospital of Düzce University between January 2010 and January 2011, were enrolled in this study. Patients who were receiving pharmacologic diabetes therapies at least one year from the diagnosis of diabetes, were assessed with physical examination, detailed medical history and laboratory test. At the first visit, clinical information was recorded, including type of diabetes, age, sex, weight, height, BMI, occupation, smoking habits, comorbidity, family history, alcohol abuse (consumption exceeding two drinks/day). HbA1c value recorded during the last 3 months and chest radiograph was analysed. Date of diagnosis of diabetes mellitus, date of initiation of diabetes treatment, type of pharmacologic diabetes therapies and date of changes in pharmacotherapy was obtained. Patients were divided into two different groups whether they used oral agent or insulin and taking metformin or not taking metformin. Insulin users were grouped according to insulin regimens, intensive insulin therapy, basal insulin therapy and mixed insulin therapy. Also insulin users were grouped according to treatment with insulin glargine, insulin detemir, human insulin, biphasic analogue insulin. Cancer and benign tumor cases were identified at the first visit. And if there was a cancer suspicion, clinical examination was made for clearing the diagnosis. Association between cancer, benign tumor and duration of diabetes treatment was evaluated. Patients who have not administrative data of cancer or benign tumor and diagnosis of cancer before date of diagnosis of diabetes mellitus, were excluded from the study.

Total 655 DM patients whose 13 (%2) with Type 1 diabetes, 642 (%98) with Type 2 diabetes (379 (%58) women, 276 (%42) men) were enrolled in this study. Total number of 36 cancers (4 colorectal, 1 lung, 4 larynx, 1 biliary duct, 5 breast, 4

prostate, 4 bladder, 3 leukemia/lymphoma, 1 female urogenital, 2 hepatic, 5 thyroid, 1 renal, and 1 unknown origin) and 76 benign tumors were observed.

Patients with a cancer and without a cancer were compared with diabetes treatment regimes and type of pharmacologic agents. No significant differences were observed between groups using oral agent or insulin ($p:0.429$). And no differences between taking metformin and not taking metformin ($p:0.119$). Also no significant differences were observed between groups using intensive insulin therapy, basal insulin therapy or mixed insulin therapy regimes ($p:0.059$) and using insulin glargine, insulin detemir, human insulin or biphasic analogue insulin ($p:0.418$).

Patients with a benign tumor and without a benign tumor were compared with diabetes treatment regimes. No significant differences were observed between groups using oral agent or insulin ($p:0.709$). In patient taking metformin compared with not taking metformin, metformin use was associated with lower benign tumor, significant difference was observed ($p:0.041$). Groups were compared with insulin therapy, no significant difference was observed for insulin therapy regimes ($p:0.858$) or for type of insulin ($p:0.588$).

We evaluate the association between diabetes treatment regimes and cancer in this study. Using oral agent or insulin, taking metformin or not taking metformin, using insulin glargine or the other type of insulin was not associated with cancer occurrence. But in subgroup analysis, patients with using metformin had low occurrence of benign tumor compared with not using metformin. Association of between DM and cancer is complex and it is extremely difficult to assess the independent association between a specific medication and cancer risk. Given these reasons, multiple long term follow up studies are needed.

KEYWORDS, diabetes mellitus, cancer, insulin, insulin glargine, metformin

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii-iii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iv-v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diabetes Mellitusun Tanımı.....	2
2.2. Diabetes Mellitus un Sınıflaması ve Tanısı.....	3
2.2.1. Diabetes Mellitus un Sınıflaması.....	3
2.1.2. Diabetes Mellitus un Tanı Kriterleri	5
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Kanser.....	6
2.5. Diabetes Mellitus Ve Kanser İçin Ortak Risk Faktörler.....	7
2.5.1. Yaş.....	8
2.5.2. Cinsiyet.....	8
2.5.3. Etnik Köken.....	8
2.5.4. Obezite.....	9
2.5.5. Diyet Ve Fizik Aktivite.....	9
2.5.6. Sigara.....	10
2.6. Diabetes Mellitus Ve Kanser Arasındaki Olası Bağlantılar.....	10
2.6.1. İnsülin/İGF1	10
2.6.2. Hiperglisemi.....	11
2.6.3. İnflamatuvar Sitokinler	12
2.6.4. Hormonlar.....	12
2.7. Antidiyabetikler ve Kanser Bağlantısı.....	13
2.7.1. Metformin.....	13
2.7.2. Pioglitazon.....	14
2.7.3. İnsülin Sekretegogları	15
2.7.4. İnsülinler.....	16
3. MATERYAL ve METOD.....	18
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	20
5. BULGULAR.....	20
6. TARTIŞMA.....	30
7. SONUÇ.....	34
8. KAYNAKLAR	35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ACS: Amerikan Kanser Derneği
ADA: Amerikan Diyabet Birliği
AMPK: Aktive protein kinaz aktivasyonu
DM: Diabetes mellitus
GDM: Gestazyonal diyabetes mellitus
GLUT: Glukoz taşıyıcı protein
HNF: Hepatosit nükleer faktör
IDF: Uluslararası Diyabet Fedarasyonu
IFG: Bozulmuş açlık glukozu
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP: insulin benzeri büyüme faktörü taşıyıcı protein
MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1
MODY: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları
NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey
OAD: Oral antidiyabetik
OGTT: Oral glikoz tolerans testi
PPAR γ : peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama
PİO: Pioglitazon
RBP-4: Retinol bağlayıcı protein-4
SÜ: Sülfonilüre
TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa
TURDEP: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
TZD: Tiazolidinedionlar
UKPDS: The United Kingdom Prospective Diabetes Study
VA: Vücut ağırlığı
VKİ: Vücut kitle indeksi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar

Tablo 1: DM li hastaların genel özellikleri

Tablo 2: DM li hastaların diğer özellikleri

Tablo 3: Kanseri hastaların dağılımı

Tablo 4: Kanseri hastaların ayrıntılı özellikleri

Tablo 5: Kanseri hastaların genel özellikleri

Tablo 6: Kanseri grupta, DM tedavileri ve tedavide kullanılan ajanların kanserle ilişkisi

Tablo 7: Benign tümörlü hastaların dağılımı

Tablo 8: Benign tümörlü grupta, DM tedavileri ve tedavide kullanılan ajanların benign tümörle ilişkisi

Tablo 9: Toplam tümörlü grupta, DM tedavi tipleri ve tedavide kullanılan ajanlarla toplam tümör ilişkisi

Tablo 10: İnsülin glargine ve diğer insülinlerin kanser, benign tümör ve toplam tümör bakımından karşılaştırması

Tablo 11: İnsülin detemir ve diğer insülinlerin kanser, benign tümör ve toplam tümör bakımından karşılaştırması

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) ve kanser insidansları küresel olarak artmakta olan hastalıklardır. Her iki hastalıkta karmaşıktır ve pek çok alt tipleri bulunmaktadır. Bir yandan yüksek morbidite ve mortalite hızları, diğer yandan yüksek tedavi harcamaları ve iş gücü kaybı nedeni ile hem hastaya hem de topluma büyük yük getirmektedirler (1-3).

DM tüm populasyonlarda ve yaş gruplarında yaygın olarak görülen, insülin eksikliği ya da insüline karşı direnç nedeniyle oluşan ve hiperglisemi ile karakterize bir metabolizma hastalığıdır. Tüm sistemleri etkileyen kronik bir hastalıktır ve komplikasyonları oldukça yaygındır (1,2).

Son birkaç dekatta diyabet ve kanser tanısı alan hasta sayısında önemli bir artış kaydedilmiştir. Bazı araştırmacılarca DM nin epidemi niteliğinde olduğunu vurgulanmakta ve tüm dünyada 2025 yılında diyabet hastalarının 320 milyon dolayında olacağı tahmin edilmektedir. Kanser de hızla artmaktadır ve 2008 de tahminen 12.4 milyon yeni kanser tanısı konulduğu hesaplanmıştır (3-5).

Uzun yıllardır epidemiyolojik kanıtlar kanserin, diyabet ve belli diyabet risk faktörleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Karaciğer, pankreas, endometrium, kolon, rektum, meme ve mesane kanserlerinin diyabetik hastalarda daha sık geliştiği, prostat kanserinin daha az izlendiği bilinmektedir ve diğer kanser türleri ile diyabet ilişkisi kesin değildir. Ayrıca son zamanlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda DM tedavisi için kullanılan bazı ilaçların kanser riski artışı veya azalması ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür. Özellikle metforminin kanser gelişimini engellediği ve insulin glargine kullanımının kanser gelişimine neden olduğuna ilişkin yayınlar yapılmaktadır (6,7).

Diyabet-kanser ilişkisi hem diyabet hem de kanser gelişimini kolaylaştırıcı ortak risk faktörlerinin bulunması nedeniyle dolaylı bir ilişkinin sonucumu, diyabet süresi ve tedavide kullanılan ajanların kanser gelişimi etkileyip etkilemediği, diyabet gelişimi sürecindeki patofizyolojik mekanizmaların kanser gelişimine katkıda bulunup bulunmadığı sorularının cevapları hala karmaşıklığını korumaktadır ve geniş ölçekli çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (7,9).

Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmada hastanemize başvuran hastalarda DM tedavisi için kullanılan ilaç tedavileriyle kanser arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus un tanımı

DM insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik metabolizma hastalığıdır (2).

DM kronik ve progresif seyirli bir hastalık olup, tüm organ ve sistemleri etkilemektedir. Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi, ketoasidoz veya nonketotik hiperosmolar koma gibi akut ve hayatı tehdit eden durumlara neden olabilirken, uzun dönemde de mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonlar ile retinal, renal, nöral, kardiyovasküler hastalıklara neden olarak morbidite ve mortalite de artışa yol açar (2,3,8).

2.2 Diabetes Mellitus un Sınıflaması Ve Tanısı

Diyabetin etyolojisinin ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. Diyabetin sınıflamasına ait ilk konsensüs kararı, 1979 yılında Ulusal Diyabet Çalışma Grubu tarafından yayınlanmış ve 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından küçük değişikliklerle kabul edilmiştir. Temel olarak dünya çapında diyabet popülasyonunun yaklaşık %5 ini oluşturan pankreas hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucunda yaşam boyu insülin tedavisine gereksinim duyulan Tip 1 DM (insuline bağımlı DM) ve diyabet popülasyonunun yaklaşık %95 ini oluşturan sıklıkla insülin direnci ile tanımlanan prediyabetik durumdan aşikar diyabete ilerleyen Tip 2 DM (insülin bağımsız DM) formları bulunur. Ancak tip 2 DM li hastaların bir kısmının da zamanla insüline gereksinim duyması, nadir görülen bazı diyabet tiplerinin tanımlanması ve diyabetin patogenezine ait bilgilerin artması ile 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve 1999 da WHO bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glikozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Son olarak 2010 yılında ADA, HbA1c nin DM tanısında kullanılmasını önermiştir. Buna göre diyabetin güncel sınıflaması ve tanı kriterleri aşağıda verilmiştir (10).

2.2.1 Diabetes mellitus un sınıflaması

I. Tip 1 DM (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)

A. İmmün aracılıklı

B. İdiopatik

II. Tip 2 DM (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

- 20. Kromozom , HNF-4 α (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1 α (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozom, HNF-1 β (MODY5)
- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- Mitokondriyal DNA
- Neonatal diyabet (Örn. Kir6.2 mutasyonuna bağlı diyabet)
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendr.
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

- Fibrokalkülöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit

- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler

- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar

- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- β -adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- α -İnterferon
- Nikotik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Diğerleri

G. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları

- Anti-insülin reseptör antikorları
- Stiff-man sendromu
- Diğerleri

H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)

- Alström sendromu

- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- Diğerleri

2.2.2 Diabetes mellitus un tanı kriterleri

1.Semptomlar + Rastgele plazma glukozu $\geq 200\text{mg/dl}$

Diyabete özgü semptomların (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı v.b) varlığına ek olarak günün herhangi bir zamanında ölçülen plazma glukoz değerinin $\geq 200\text{mg/dl}$ ($11,1\text{ mmol/L}$) olması,

2.Semptomlar + Açlık plazma glukozu $\geq 126\text{ mg/dl}$

Açlık plazma glukoz değerinin 126mg/dl (7.0 mmol/L) veya daha yüksek olması (Açlık: en az 8 saat hiç kalori alınmamış olması demektir)

3. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 2.saat değeri $\geq 200\text{mg/dl}$

75 gr glukoz ile yapılan OGTT sırasında 2.saat glukoz değerinin $\geq 200\text{ mg/dl}$ (11.1 mmol/L) olması.

4.HbA1C $\geq 6.5\%$

Yukarıdaki dört kriterden, herhangi birisinin varlığı, DM tanısı için yeterli bulunmuştur. Aşikar hiperglisemi semptomları bulunmayan hastalarda tanı testlerin tekrarlanması ile tanı doğrulanmalıdır (1,2,10).

2.3 Epidemiyoloji

Modern çağda genetik özelliklere çevresel ve kültürel faktörlerin eklenmesi özellikle Tip 2 DM prevalansında artmaya neden olmuştur. DM nin sinsi seyirli olması nedeniyle prevalansının saptanması kayıtları en iyi tutulan ülkelerde bile mümkün olmamaktadır. Değişik toplumlar arasında prevalans oranları açısından

büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Örneğin Papua Yeni Gine deki kavimlerde, Eskimolarda ve ana kıtada yaşayan Çinlilerde bu oran %1 dolaylarında iken, Avustralya daki Aborjin lerde, Amerika daki Pima yerlilerinde % 20–45 arasında bulunmuştur (3). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre 20 yaş ve üzeri nüfus da 2002 yılında 18 milyon diyabetli bulunurken 2007 de 23.5 milyon Amerikalıda diyabet saptanmıştır (11). 2007 de tüm IDF üyesi ülkelerdeki 20- 79 yaşlarındaki erişkinlerin %7.3 ünde diyabet olduğu tahmin edilmektedir. Diyabetli kişilerin sayısının gelecek on yılda ciddi bir şekilde artması beklenmektedir. 1985 de, tüm dünyada tahminen 30 milyon diyabetli mevcutken on yıl sonra bu sayı 150 milyonun üstüne yükseldi. 2025'den önce bu sayının 380 milyonun üstüne çıkacağı beklenmektedir ve günümüzde bütün dünyada DM pandemisinden söz edilmektedir (8).

Türkiye de diyabet taramaları ile ilgili veriler, ilk kez 1960 lı yılların başında Türk Diyabet Cemiyeti nin başlattığı taramalarla bildirilmeye başlamıştır. O dönemde glikozürinin sıklığı ile başlatılan çalışmalarda 18 yaş üstünde ortalama %1.5-2 aralığında bir prevalans bildirilirken, bu rakam ilerleyen dönemlerde sürekli artış göstermiştir. Türkiye de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999–2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkin yaş nüfusta %7.2 ve bozulmuş glikoz toleransının prevalansı %6.7 olarak bildirilmiştir (5). Her iki bozukluk da kadınlarda erkeklere göre, şehirde yaşayanlarda kırsal kesimlere göre anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur. Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde tamamlanan TURDEP-II çalışmasında Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7 ye ulaştığı görülmüştür.

2.4 .Kanser

Kanser kontrolsüz büyüme ve anormal hücre yayılımı özelliği gösteren hastalıklar grubunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Kanser bütün dünyada giderek artan önemli bir sorundur. Son yıllarda moleküler onkoloji ve genetik biliminde kanserleşme sürecini anlamamızı sağlayan önemli ilerlemeler kaydedilmekle birlikte kanserin sebebi ve oluş mekanizması diyabet gibi tam olarak anlaşılammıştır. Kimyasallar, mesleki maruziyet, iyonizan radyasyon, toksinler,

kronik enfeksiyöz ajanlar ve diyabet içinde risk faktörü olan yaş, cinsiyet, obezite, fizik aktivite, diyet, alkol, sigara kullanımı gibi pek çok etiyolojik ajan tanımlanmıştır (4).

Dünya çapında pek çok bölgede kanser kayıtlarının tutulmaması, ölüm kayıtlarında gerçek ölüm nedenleri yerine, pnömoni ve kalp, solunum yetmezliği gibi nedenlerin oldukça sık olarak belirtilmesi ve tedavi merkezlerinden uzakta olan hasta yakınlarının kesin tanı hakkındaki bilgilerinin yetersiz olması gibi nedenlerle kanser prevalansının gerçek sayıların altında kaldığı düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 2008 de 12.4 milyon yeni kanser tanısı konulduğu hesaplanmıştır (4). Amerikan Kanser Derneği (ACS) 2008 yılı verilerine göre, ABD de toplam 1.437.180 yeni kanser olgusu görülmüş olup (Derinin Bazal Hücreli ve Skuamoz Hücreli Karsinomu ile Mesane İn situ Karsinom vakaları hariç) bunların ilk sırasında 215.120 (% 14.96) olgu ile akciğer ve bronşlara ait kanserler gelmektedir. İkinci sırada ise 186.320 (% 12.96) olgu ile prostat kanseri, üçüncü sırada meme kanseri 182.460 (%12.69) olguları gelmektedir. Bunları sırasıyla kolorektal (% 10.35), non-hodgkin lenfoma (% 4.60), malign melanom (% 4.34) takip etmektedir. Cinsiyetlere göre kanser görülme sıklıkları incelendiğinde ise erkeklerde % 25 ile en fazla prostat kanseri, ikinci sırada % 15 ile akciğer ve bronş kanserleri, üçüncü sırada % 10 ile kolorektal kanserler gelmektedir. Kadınlarda bu sıralama % 26 ile meme, ikinci sırada % 14 ile akciğer ve bronşlar, üçüncü sırada % 10 ile kolorektal kanserler gelmektedir (12-14).

Ülkemizde mevcut kanser kayıtçılığı sisteminin yetersiz olması nedeniyle kanser insidansı hakkında yeterli veriye sahip değiliz. Gelişmiş ülkelerde bu oran yüz binde 300-400 civarında iken bizde 2000 yılı için yüz binde 64.43, 2005 yılında yüz binde 173,85 bulunmuştur. Cinsiyete göre 2000 yılında kadın için yüz binde 50.51, erkek için 78.03 olan insidans hızı 2005 yılında sırası ile 144,54 ve 202,74 olmuştur. Oran olarak bakıldığında yaklaşık olarak 3 kata varan artış vardır (15).

2.5.Diabetes Mellitus Ve Kanser İçin Ortak Risk Faktörleri

DM ve kanser pek çok ortak risk faktörlerini paylaşmaktadırlar. İki hastalık arasındaki biyolojik bağlantılar tam olarak anlaşılammamakla beraber epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen birçok kanıt bu iki hastalığın yakından ilişkili olduğunu yaş, cinsiyet, etnik köken gibi değiştirilemeyen risk faktörlerini ve obezite, diyet,

fizik aktivite, alkol, sigara kullanımı gibi hayat tarzı değişikliği ile değiştirilebilen risk faktörlerini paylaştıklarını göstermektedir.

2.5.1.Yaş

Toplum kökenli çalışmalarda DM nin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. ABD verilerine göre 20-39 yaş arası erişkinlerde prevalansı %2.6 iken 60 yaş üzerinde bu oran 23.8 e çıkmaktadır (11). Ülkemizde TURDEP-II çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10 u diyabetlidir ve DM sıklığının yaşla birlikte arttığı rapor edilmiştir (12).

Bazı kanser türlerinin pik insidansı çocukluk ve genç erişkinlik döneminde artsa da genel olarak kanserlerin çoğunun insidansı yaşla artar. Ekonomik olarak gelişmiş ölkelerde yeni tanı konmuş kanserlerin %78 i 55 yaş ve üzerindedir (16).

2.5.2.Cinsiyet

Cinsel organların farklılığı, oral kontraseptif, hormon replasman tedavileri gibi ekzojen hormon kullanımı ve endojen cinsiyet hormonları gibi nedenlerle endometrium, serviks kanserleri kadınlarda, prostat kanseri erkeklerde ve neredeyse meme kanserlerinin tamamı kadınlarda görölmekle beraber genel olarak kanserler erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (17).

2.5.3.Etnik köken

Farklı toplumlarda yaşa göre standardize edilmiş kanser ve DM insidansı anlamlı derecede farklılıklar göstermektedir. Bu kısmen tıbbi hizmetlerin yeterince sunulmaması, yeterli tıbbi taramaların yapılamaması, tıbbi kayıt sistemlerinin düzgün olmaması gibi nedenlere bağlı olmakla beraber, toplumlar arası genetik yapının farklılığı, sosyoekonomik durum, toplumsal beslenme özellikleri, ırklar arasında değişiklik gösteren hormon düzeyleri, çevresel maruziyetler gibi sebeplerde DM ve kanser gelişimini etkilemektedir (6,18).

Günümüzde kanser riski artısı getiren kanser duyarlılık genleri onkogenler tanımlanmıştır ve bu genlerinde belirli dizilim değişikliklerinin kalıtsal olduğu gösterilmiştir (19,20). Özellikle de meme kanseri, kolon kanseri gibi yaygın kanserler için bu genetik riskler iyi tanımlanmıştır.

ABD de Afrika asıllı Amerikalılarda kanser gelişme ve kanserden ölüm olasılığı diğer etnik gruplardan daha fazladır (21). DM insidansında da bölgesel ve ırksal farklılıklar vardır, ABD de Pima yerlilerinde %55 saptanmıştır.

2.5.4. Obezite

Yağ dokusu; hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinleri içeren çok sayıda biyoaktif maddeleri salgılayan aktif ve kompleks bir endokrin organdır. Yağ dokusundan adipositokinler olarak adlandırılan TNF- α , IL-6, leptin, adinopektin ve rezistin gibi çeşitli aktif moleküller salgılanır (22).

Obezite, dünyada ve ülkemizde hızla artan bir halk sağlığı problemi olup, bazı proinflatuar sinyal yollarının aktivasyonu ve anormal adipositokin üretimi ile karakterize, kronik bir inflamatuvar cevap ile ilişkilidir. Yapılan bir çok çalışmada, metabolik olarak aktif olan intraabdominal yağ dokusunun artmasının (visseral obezite), tüm bu inflamatuvar durum ve insülin direnci, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Buna karşın kilo verilmesi ile tüm bu biyolojik parametrelerde düzelme olduğu, diyabet insidansının azaldığı ve öglisemiye yeniden sağladığı gösterilmiştir (23-25). Aşırı kilolu veya obez bireylerde pek çok kanser türünün normal VKİ değerine sahip bireylere göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (26,27). En çok ilişkili kanser türleri meme, kolon/rektum, endometrium, pankreas, özefagus adenokarsinomu, böbrek, safra kesesi ve karaciğer kanseridir. Son kanıtlar özellikle meme kanseri riskinin kilo artışı ile arttığını düşündürmektedir (27).

2.5.5. Diyet ve fizik aktivite

Fiziksel inaktivite ve aşırı kalori alımının sıklıkla karşılaşılan bir sonucu olan obezite ve insülin direnci ile seyreden kronik hiperinsülinemi, hiperglisemi, Tip 2 DM ve birçok farklı kanser tipinde risk ve mortalite artışına sebep olduğuna ilişkin veriler mevcuttur (28,29).

Kırmızı ve işlenmiş etten zengin beslenmenin daha yüksek, sebze, meyve ve tam tahıllardan zengin diyetin daha düşük kanser riski ile ilişkili olduğu ayrıca muhtemelen insülin duyarlılığını iyileştirme yoluyla Tip 2 DM ye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (27, 30-33).

Gözlemsel çalışmalar yüksek düzeyde fizik aktivitenin özellikle daha düşük düzeyde kolon, meme, endometrium kanseri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (27,34,35). Ayrıca fizik aktiviteyi de içeren yaşam tarzı değişikliği ile Tip 2 DM gelişme riskinin önemli ölçüde azaltıldığını gösteren kanıtlar mevcuttur.

2.5.6.Sigara

Dünya genelinde takriben 1,3 milyar insan sigara içmektedir ve bu da tütünü önlenabilir hastalık ve ölüm nedenleri arasında ön sıralara koymaktadır (36).

Sigara içimi insanlarda akciğer, ağız boşluğu, sinüsler, yutak, gırtlak, yemek borusu, mide, pankreas, karaciğer, idrar torbası, böbrek ve serviks uteri ile myeloid lösemi kanserlerini tetikleyen önemli bir kanser nedenidir (37).

Epidemiyolojik çalışmalar sigara alışkanlığının diyabet gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (38,39). Ayrıca diyabetle ilişkili komplikasyonları artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (40).

2.6.Diabetes Mellitus Ve Kanser Arasındaki Olası Bağlantılar

2.6.1.İnsülin/İGF1

Karsinogenez multifaktoriyel ve çok evreli bir süreçtir ve bu evrelerden biri de insülin reseptörlerinin aşırı ekspresyonu olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci ardından gelişen kompanzatuvar hiperinsülinemi ile ekspresyonu ve duyarlılığı artmış insülin reseptörleri de düşünülecek olursa, bu durum hücre proliferasyonu ve sağ kalımı için ek uyarı oluşturur. Dolayısıyla non malign ancak insüline hassas ve insülin reseptör ekspresyonu artmış bir hücrede malign bir transformasyon gelişebilir (41). İnsülin reseptörlerinin kanser hücrelerinde 2-6 kat arttığı (42,43), dahası artan reseptörlerin yapısal olarak normal görüneler dahi bunların reseptör tirozin kinaz aktivitelerinin arttığı gösterilmiştir (14).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF) büyük miktarlarda karaciğerden olmak üzere çok az miktarda adipoz doku, kemik gibi periferik dokulardan da sentez edilip dolaşıma salınan, büyüme, gelişme, hücre farklılaşması ve metabolizmada rol alan bir moleküldür. Sentez ve salınımı büyüme hormonu ile kontrol edilen IGF-1, plazmada taşıyıcı proteinlere bağlı olup, az bir kısmı biyolojik aktivite gösteren serbest formda bulunur. En önemli taşıyıcı protein insülin benzeri büyüme faktörü taşıyıcı protein 3 (IGFBP) tür.

IGF-1, in vivo ve in vitro kanser hücrelerinde güçlü bir büyüme faktörüdür ve IGF-1 in in vivo aşırı ekspresyonu tümör oluşumunu desteklerken, bunun azaltılması tümörögenезisi engelleyebilmektedir (45-47).

İnsülin direnci ve uzamış hiperinsülinemi, insülin benzeri büyüme faktörü taşıyıcı proteinlerinin üretimini inhibe ederek düzeylerini azaltır. Bu sayede serbest veya biyoaktif IGF-1 artarak, tümör gelişimini destekleyen hücrel bir çevre oluşturur. IGF-1, insülinde daha güçlü mitojenik ve antiapoptotik aktiviteye sahiptir. Ayrıca insülin, karaciğerde büyüme hormon reseptör düzeyini arttırarak bu reseptör yolu üzerinden karaciğerden öncelikle IGF-1 salınımını stimüle eder. Burada hem insülin hem de IGF-1 mitojenik, antiapoptotik, proinflamatuvar etkilerinin yanında birçok farklı etki ile tümör gelişimine katkı yapar (48). İnsülin reseptörleri ve IGF-1 reseptörleri ligandları ile etkileştikten sonra pek çok sinyalizasyon yolu aktifleşir, başlangıçtaki kinaz olayı insülin reseptör substrat ailesini fosforilleyerek intrasellüler sinyalizasyon kaskadını aktifleştirir. Bu sinyalizasyon yolları pek çok kanser hücresi türüne promosyon ve progresyonu artırabilecek süreçleri etkileyebilir. (49). Büyüme hormonu hipersekresyonu ve beraberinde IGF-1 yüksekliği ile seyreden endokrinolojik metabolik bir bozukluk olan akromegalide normal popülasyona göre kolorektal kanser riskinin iki kat fazla olduğu bildirilmiştir.

İnsülin reseptörü ve IGF-1 reseptörü arasında oldukça benzer bir homoloji vardır, insülin IGF-1 reseptörüne bağlanabilir ve bunu aktive edebilir, dolayısıyla IGF sinyallerini güçlendirebilir (50). IGF-reseptör merkezli sinyallerin güçlendirilmesi, hücre proliferasyonu ve sağkalımını önemli şekilde etkileyecektir. Ancak bu mitojenik etkinin insülinin suprafizyolojik dozlarında olduğu düşünülmektedir.

2.6.2.Hiperglisemi

Diferansiyasyon gösteren ve proliferen olan metabolik olarak aktif olan insan dokuları glukoz, glutamin ve lipitleri enerji kaynağı olarak kullanırlar. Kanser hücrelerinin proliferasyonu enerjiye bağımlıdır ve normal dokular enerji ihtiyacını temel olarak mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ile karşılarken, kanser hücreleri temel olarak aerobik glikolize bağımlıdır, bu glukoz bağımlı durum Warburg Effect olarak bilinir (51). Değişik mekanizmalar tanımlanmakla beraber kanser hastalarında görülen kaşeksinin tümör hücrelerinin aşırı enerji tüketimine de bağlanmakta ve kanser hücrelerinin enerjiye bağımlı olduğu, bunun da diyabetiklerde ve obezlerde kanser riskini artıran durumlardan biri olduğu vurgulanmaktadır (52,53). Bu nedenle

tedavi edilmemiş hipergliseminin neoplastik proliferasyonu kolaylaştırdığı savunulmaktadır. Ancak hiperglisemiye kanserle ilişkilendirilen çalışmalarda her zaman glukozun ilişkiye aracılık ettiği gösterilememiş, bunun yanında Tip 1 DM ortamı oluşturulan in vivo çalışmalarda insülin eksikliği durumunda hiperglisemik durumun tümör büyüme artışına yol açmadığı gösterilmiştir (54). Ayrıca kanser hücrelerinin çoğunda insuline bağımlı glukoz tutulum mekanizmalarının önemli olduğu gösterilmiş ve bu nedenle hipergliseminin hiperinsulinemi gibi nedensel bir faktöre yardımcı olarak işlev gördüğü vurgulanmıştır (54).

2.6.3. İnflamatuvar sitokinler

Klinik ve subklinik inflamasyon, tümörögenез ve kanser progresyonunda anahtar bir faktör olarak görülmektedir (55). Hiperinsulinemi, hiperglisemi ve kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili insülin direnci gelişimi ve obezite Tip 2 DM nin sıklıkla karşılaşılan bir sonucudur. İnsülin direnci, hiperinsulinemi ile tümör gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklayan birçok mekanizma tanımlanmıştır.

Son on yılda yapılan araştırmalarda adipoz dokunun endokrin ve metabolik olarak yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Adipokinler, adipositlerden salınan polipeptid yapıda hormonlardır. Günümüzde elliden fazla farklı tip adipokin tanımlanmıştır. Bunlar arasında leptin, adiponektin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), rezistin, interlökin-1 (IL-1), interlökin-10 (IL-10), monositkemoatraktan protein-1 (MCP-1), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), anjiyotensinojen, retinol bağlayıcı protein-4 (RBP-4), adipsin, visfatin ve apelin sayılabilir. Bu faktörlerden her biri kanser progresyonunu düzenlemede etiyolojik bir rol oynayabilir (52-57).

2.6.4. Hormonlar

Hiperinsulinemi, seks hormon bağlayıcı globulinin karaciğerdeki sentezini azaltmakta, bunun sonucunda hem erkeklerde hem de kadınlarda östrojen biyoyararlılığı artmakta ayrıca kadınlarda testosteron biyoyararlılığı da artmaktadır (58). Endojen cinsiyet hormonlarının artışı artmış posmenopozal endometrium ve meme kanser riski ile ilişkilidir.

2.7. Antidiyabetikler Ve Kanser Bağlantısı

2.7.1. Metformin

Guanidin içeren *galega officinalis* ekstreleri ortacağdan itibaren tıpta kullanılmaktadır. Sentetik formları ise 1950'lerin sonlarına doğru kullanılmaya başlanmış, buformin ve fenformin toksik oldukları için kullanımdan kaldırılmıştır.

Metformin bir biguanid derivativesi olup, N', N'-dimetilbiguaniddir. Sıklıkla başlangıç ve kombinasyon tedavisi olarak reçetelenmektedirler (59). Metformin, ABD de en çok reçetelenen antidiyabetiktir ve dünyada da en çok reçetelenen ilaçlardan biridir. 2006 yılında yaklaşık 35 milyon kez reçetelenmiştir (60-62). Metforminin ortalama %60 ı barsaktan emilir, plazma yarılanma süresi 1. 5-4 saat olup oral alımdan 1-3 saat sonra plazmada pik yapar. Metabolize olmaz, proteine bağlanmaz, 24-36 saat sonra idrarla atılır. Yarılanma süresi doğrudan kreatinin klirensi ile ilişkilidir. Böbrek yetersizliğinde uzar. Temel etkiyi artmış bazal hepatik glukoz yapımını baskılamak yoluyla gerçekleştirir (63). Metformin tedavisi genellikle insülin direnci ve hiperinsülinemisi bulunan hastalarda hem plazma glukoz konsantrasyonu hemde insülin düzeylerini azaltır. İskelet kasında ve adipoz dokuda insülin sensitif GLUT-4 ve GLUT-1 upregülasyonunu sağlayarak glukoz alımını artırır. Barsaktan glukoz emilimini azalttığı belirtilmişse de bu mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamakla beraber AMP ile aktive protein kinaz aktivasyonu (AMPK) yolu ile etkisini gösterdiğine dair kuvvetli deliller elde edilmiştir (63,64).

Bazı çalışmalarda AMPK nin metformin ile indüklenen aktivasyonunun büyüme inhibisyonu yapabileceği bununda tümör gelişimini engelleyebileceği öne sürülmüştür (65). Metformin kullanan diyabetik hastaları diğer ilaç tedavisi alan diyabetiklerle karşılaştıran gözlemsel çalışmalarda metforminin kanser riskini azaltıcı ve kanser prognozunu iyileştirici etkisi olduğu belirtilmiştir (66,67). Ancak bu çalışmalar genellikle özgül kanser türleri üzerine yapılmıştır ayrıca metforminin genellikle DM başlangıç tedavisi olarak kullanılması uzayan diyabet süresiyle araya giren komorbid durumların metformin kullanımını sınırlandırması gibi nedenlerle bu çalışmaların yorumları sınırlı kalmaktadır.

2.7.2.Pioglitazon

Pioglitazon (Pio), tiazolidinedionlar (TZD) grubundan olup Tip 2 DM tedavisinde kullanılan insülin duyarlılaştırıcı ajanlardır. İnsülin direncini azaltarak glisemik kontrolü sağlarlar. Günümüzde kullanımda olan tek TZD dir. Bu bileşikler ortak olarak bir tiazolidin-2-4-dion yapısına sahiptir ve her birinin farklı bir yan zinciri vardır. Ana halka antidiyabetik etkiden sorumlu halkadır ve bu halka üzerinde yapılan modifikasyonlar genellikle antidiyabetik etkinlikten çok, ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirmektedir. TZD lerin antihiperglisemik etkilerinin yanısıra, lipid metabolizması, endotel fonksiyonu, oksidatif stres ve vasküler inflamasyon üzerinde de pozitif etkileri vardır (68). 1980 lerde TZD yapısı içeren birçok türev sentez edilmiştir. Troglitazon bu grupta pazara ilk sunulan ilaçtır. Bununla birlikte nadiren idiosinkrazik karaciğer (KC) toksisitesinin gelişimi sonucu KC yetmezliği ve ölüme yol açtığından Mart 2000 de piyasadan kaldırılmıştır (69-71).

TZD ler esasen antilipidemik ve antihiperglisemik potansiyelleri için klofibrin asit analoglarının taranması sırasında, moleküler hedefleri bilinmeksizin geliştirilmişlerdir. Daha sonraları çekirdek hormon reseptörlerinin bir üyesi olan peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gamanın (PPAR γ) doğrudan ligandı oldukları bulunmuştur (69). İnsülin duyarlılığını geliştirerek glisemik kontrolü sağlayan TZD ler, lipofilik olduklarından çekirdeğe girebilirler ve PPAR γ ya bağlanır ve onu aktive ederler, PPAR γ agonisti gibi davranırlar (72). Peroksizomlar, ökaryotik hücrede bulunan, pek çok fonksiyona sahip organellerdir. Hidrojen peroksit yıkımı dışında yağ asidi oksidasyonu, kolesterol biyosentezi ve yıkımı, gliserolipid sentezinde yer alırlar (73,74). PPAR γ reseptörleri nükleer transkripsiyon faktörleri grubundandır. Nükleer transkripsiyon faktörleri hücre fonksiyonlarını düzenleyen çeşitli genlerin ekspresyonlarını etkilemektedir. Nükleer reseptörler bir ligand ile aktive olduklarında spesifik DNA parçalarına bağlanarak gen ekspresyonunu düzenleyebilmektedirler. PPAR γ reseptörleri başlıca yağ hücrelerinde eksprese edilmektedir ve bu yüzden yağ hücreleri PPAR γ ligandlarının başlıca etki yerleridir. PPAR γ reseptör aktivasyonuna yanıt olarak hedef hücrede yüzlerce genin ekspresyonu gerçekleşmektedir. Sonuç olarak insulin salgısını doğrudan artırmadan veya hipoglisemiye neden olmadan yağ dokuda lipoliz inhibe

edilmekte, takiben dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeyleri azalmakta ve indirekt olarak iskelet kasının glikozu alması kolaylaşmaktadır. Birkaç hafta sonra insülin rezistansında düşme gözlenmektedir (75).

İnvitro çalışmalarda PPAR γ agonistlerinin büyüme inhibisyonu, apoptoz ve hücre diferansiyasyonu indüksiyonu gibi birkaç anti kanser aktivitesi olduğu gösterilmiştir (76). Ancak kemirgenlerde yapılan çalışmalarda PPAR γ agonistlerinin tümörogenezi potansiyalize ettiği gösterilmiştir (77). Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları ise tutarsızdır (78-80). Bu durum kısmen ilaçların nisbeten kısa süre önce piyasaya çıkmış olması ve yalnızca kısa dönem maruziyetin incelenmesi ile ilişkili gibi görünmektedir. Bu nedenle PPAR γ lar insanlarda kanser riski artması veya azalması ile ilişkili olabilir.

2.7.3.İnsülin sekretogoları

1950'lerde bulunan sulfonilüreler (SÜ) pankreas β hücrelerindeki sulfonilüre reseptörlerine (ATP-bağımlı potasyum kanalları) bağlanarak β hücrelerini insülin salınımı için uyarırlar. Bu durum β hücre depolarizasyonu ve insülin depolarının boşalması ile sonuçlanır. Açlık plazma glukozunda 40-60 mg/dl, HbA1c de ise % 1-2 düşme sağlarlar. Özellikle birinci kuşak SÜ lerle uzamış hipoglisemi riski vardır ve bu nedenle artık kullanılmamaktadırlar (ör. klorpropamid). Yeni jenerasyon SÜ ler ise daha güçlüdürler ve yan etkileri daha azdır. En belirgin yan etkileri hipoglisemidir. Diğer sık görülen yan etki ise ortalama 2-5 kg civarında kilo alımıdır. SÜ ler proteinlere bağlandıklarından diğer ilaçlar ile etkileşim gösterebilirler. Nadiren cilt döküntüsü, lökopeni ve trombositopeniye neden olurlar. SÜ ler genellikle karaciğerde metabolize olup, idrar ile atılmaktadır bu nedenle SÜ tedavisi ağır karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

Az sayıda gözlemsel çalışmada SÜ ile tedavi edilen diyabetik hastalarda diğer antidiyabetikleri kullanan hastalara göre kanser ve kanserden ölüm riskinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (81-83). Ancak bu çalışmalar SÜ, kanser ilişkisini gösterme bakımından yeterli görünmemektedir. Ayrıca ilişki doğrulanmış olsa da kanser gelişiminin SÜ lerin direk karsinojen etkisine mi bağlı yoksa artan insülin düzeylerinin mi aracılık ettiği açık değildir. Geniş çaplı randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kısa dönem önce kullanıma giren ve etkileri SÜ lere benzeyen glinid sekretagoglar ile kanser ilişkisini gösteren yayınlanmış veri yoktur.

2.7.4.İnsülinler

Pankreastaki β hücrelerinin otoimmün mekanizmalarla harap olması nedeniyle, Tip 1 DM de endojen insülin salgılaması neredeyse tamamen durur. Bu nedenle Tip 1 DM li hastaların mutlaka insüline ihtiyaçları vardır (84). Bunun tersine, Tip 2 DM de β hücrelerindeki bozulma yıllar içinde giderek artan biçimde gelişir ve en sonunda pankreas, insülin direnci olan bu hastaların ihtiyaçlarını karşılayacak miktarda insülin sentezleyip, salgılayamaz hale gelir. Her ne kadar insülin salgılanması sekretegoglar tarafından arttırabilir veya endojen insülinin etkisi sensitize ediciler (duyarlılaştırıcılar) tarafından güçlendirilebilirse de geçen zaman içinde pankreastaki β -hücrelerinde yetmezlik gelişir. Diyabetin harap edici sonuçları dikkate alındığında hastaların glisemik kontrolün sürdürülmesi için en etkili ajanla tedavi edilmeleri bir zorunluluktur. Tip 2 DM nin insülin yetersizliğine kadar giden ilerleyici tabiatı nedeniyle hastaların pek çoğu en sonunda insülin tedavisine ihtiyaç duymaktadır. İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması [(The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS))] adlı 10 yıl süren araştırma sonucunda Tip 2 DM li hasta popülasyonunun yarısından çoğunda en sonunda insüline ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir ve bu hastalarının çoğunun yaşamlarının geri kalanında da insüline ihtiyaç duyacakları tahmin edilmektedir (85). İnsülin direnci mevcut olduğunda, β hücrelerinin kapasitesi kritik eşiğin altına düştüğünde ve OAD lerle artık uygun glisemik kontrol sağlanamadığında ekzojen insüline ihtiyaç duyulur (86). Bazı Tip 2 DM li hastalarda OAD ler etkisiz olabilir veya tolere edilemeyebilir bu koşulda teşhis konulduğu anda insülin tedavisi başlatılmalıdır.

Diyabet tedavisiyle ilgili son on yıl içinde gerçekleştirilen en büyük ilerlemelerden biri insülin analoglarının geliştirilmesi olmuştur (84). İnsülin analogları ve hazır karışım insülin analoglarının bir çok formülasyonu (preparatı) mevcuttur ve fizyolojik insülin salgılanmasını daha iyi taklit etme amacıyla geliştirilmişlerdir. Etkilerinin başlangıcı ve total etki süreleri daha kolaylıkla kestirebilir ve bunların klirensleri regüler ve NPH insülin formülasyonlarına kıyasla daha hızlıdır. İnsülin analogların geliştirilmesi ve kullanılmaları, dozlamaların ve yemek zamanlarının esnekliğini de arttırmıştır (84). İnsülin aspart, insülin glulisin ve

insülin lispro hızlı etki gösteren insülin analoglarıdır ve bunlar yemekten hemen önce uygulanırlar. İnsülin glargin ve detemir ise uzun etkili analoglardır ve bazal kontrol için kullanılırlar.

Ekzojen insülin uygulamaları sistemik dolaşımında insülin düzeylerinin endojen insülin salgılanmasından anlamlı derecede daha yüksek olması ve daha uzun süreli insülin maruziyeti ile sonuçlanır. Bu uzun süreli ve yüksek insülin maruziyeti insülinin değişik yollar üzerinden mitojenik ve anti apoptotik etkileride göz önüne alındığında neoplastik hücre çoğalmasını etkileyebileceği varsayılabilir. Bu bağlamda son zamanlarda yapılan bir dizi epidemiyolojik analizde insülin kullanımı ve uzun etkili insülin glargine kullanımını ile kanser arasında olası ilişkiler incelenmiştir (87-89). Bu çalışmalarda insan insülini ve analog insülinler arasındaki IGF-1 reseptörlerine bağlanma afinitesindeki farklılıklar vurgulanmıştır, insülin glarginin insan insülinine ve diğer analog insülinlere nazaran IGF-1 reseptörüne daha yüksek afinitesi ve daha yüksek mitojenik gücü saptanmıştır (90,91). İnsan meme epitel hücre kültürlerinde IGF-1 reseptörlerinin yok edilmesinin insülin glargine yanıt olarak habis hücre proliferasyonunu ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (90), osteosarkom hücre kültürlerinde mitojenik aktivitesi olduğu gösterilmiştir (92), ayrıca prostat, kolorektal kanser hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda da insülin glargine ve detemirin proliferatif ve anti apoptotik aktivitesi olduğu bulunmuştur (93). İAspB10 insülinin prelinik çalışmalarında kansere neden olduğu tesbit edilmiş ve geliştirme aşamasından kaldırılmıştır. Ancak son yapılan araştırmalarda insülin reseptörlerinin neoplastik hücreler üzerinde mevcut olduğu ve bazı neoplastik davranışları bizzat insülin reseptörlerinin etkileyebileceği gösterilmiş ve NPH insüline karşı insülin glargine ile yapılan 5 yıllık randomize klinik çalışmanın sonucunda insülin glargininin kanser riskini artırdığına dair kanıt sağlanmamıştır (92,94).

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Ocak 2010 ile Ocak 2011 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Diyabet Polikliniğine ayaktan başvuran veya herhangi bir hastalık nedeniyle Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yataklı servislerine yatırılarak tedavi edilen, ADA 2010 tanı ve sınıflama kriterlerine göre DM tanısı almış, en az bir yıl süreli antidiyabetik ilaç kullanan 655 DM hastası dahil edildi. Hastalar retrospektif olarak incelendi.

DM tedavisinde kullanılan antidiyabetik ajanların kanser gelişimi üzerine etkileri başlıklı çalışmanın etik kurul başvurusu 2011/145 dosya numarası ile onay almıştır. Çalışma Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından yürütülmüştür.

Hastaların ilk değerlendirmesinde yaşı (yıl), cinsiyeti, boyu (cm), vücut ağırlıkları (kg), vücut kitle indeksleri (VKİ) (kg/m^2) not edildi. Alkol kullanımı sorgulandı ve günde 2 kadehten fazla tüketim alkol bağımlılığı olarak tanımlandı. Sigara kullanımı paket/yıl olarak kaydedildi. Hastaların meslekleri sorgulanarak sabit gelirliler; memur, işçi, özel kurumlarda sabit gelirle çalışanlar vb, maaşsız olarak çalışanlar; esnaf, çiftçi vb. ve çalışmayanlar; işsiz, ev hanımı vb. olarak 3 grupta tanımlandı.

Hastaların DM tanı tarihleri, antidiyabetik tedaviye başlama tarihleri ve DM tipleri Tip 1 DM ve Tip 2 DM olarak kaydedildi. DM süreleri ve antidiyabetik ajan kullanım süreleri yıl olarak belirlendi.

Komorbit hastalıklar sorgulandı ve hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar kardiyovasküler sistem hastalıkları olarak, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, interstisyel akciğer hastalıkları ve mesleki akciğer hastalıkları solunum yolları hastalıkları olarak, tiroid, paratiroid, pankreas, hipofiz, hipotalamus, sürrenal ve endokrin metabolizma hastalıkları endokrinolojik hastalıklar olarak, karaciğer, dalak, mide, ince barsak, kalın barsak ve anal kanal hastalıkları gastrointestinal sistem hastalıkları olarak gruplandırıldı.

Hastaların operasyon hikayeleri, pelvik, abdomen, toraks ve meme cerrahisi olarak not edildi. Hastaların soy geçmişleri sorgulanarak ailede kanser ve DM varlığı belirlendi. Hastaların son 3 ay içerisinde ölçülmüş en son HbA1c değerleri kaydedildi.

Hastaların DM tedavisinde kullanılan antidiyabetik ajanlar sorgulanarak OAD kullananlar ve insülin kullananlar olarak 2 gruba ayrıldı. OAD kullananlar SÜ kullananlar, metformin kullananlar, Pio kullananlar, SÜ ve metformin kullananlar, SÜ, metformin ve Pio kullananlar olarak 5 grupta ayrıldı. Ayrıca metformin kullananlar ve kullanmayanlar olarak 2 gruba ayrılarak değerlendirme yapıldı. Tedaviye başlama tarihleri not edilerek antidiyabetik ajanı ne kadar süre kullandığı yıl olarak kaydedildi. İnsülin kullanan grup kullandığı insülin tedavi tipine göre bazal insülin kullananlar, karışım insülin kullananlar ve yoğun insulin tedavisi alanlar olarak sınıflandırıldı, daha sonra da kullandığı insüline göre analog karışım insülin, insan insülini, glargine insülin ve detemir insülin kullananlar olarak 4 gruba ayrılarak değerlendirildi. İnsülin başlama tarihleri not edildi ve kullanım süreleri yıl olarak belirlendi. Günlük insülin kullanım dozu IU/gün olarak belirlendi. Hastaların takipleri sırasında antidiyabetik tedavide değişiklik tarihleri, yeni antidiyabetik ajan eklenme tarihi, oral antidiyabetikten insüline geçiş tarihleri, insülin tedavi rejimlerinde değişiklik tarihleri ve dozları belirlenerek kanser ve benign tümör tanı tarihinden önceki tedavi şekilleri not edildi.

DM tanı tarihinden itibaren en az bir yıl süre ile antidiyabetik tedavi almış hastalar anamnez, ayrıntılı fizik muayene, rutin laboratuvar tetkikleri ve 3 ay içerisinde çekilmiş PA akciğer grafileri ile değerlendirildi, kanser ve benign tümör varlığı sorgulandı. İlk değerlendirmede kanser kuşkusu olan hastalardan ileri değerlendirmesi yapılarak endoskopi, kolonoskopi, mammografi, tanı için gerekli diğer görüntüleme yöntemleri ve gereklilik durumunda ilgili bölümlerden konsültasyon istenerek tanı netleştirildi. Kanser ve benign tümör tanısı olan hastaların hastanemiz bilgi sisteminden operasyon ve patoloji sonuçları elde edilerek kanser ve benign tümör cinsi ve tanı tarihi not edildi. Dış merkezde tanı alan ve tedavisi dış merkezlerde devam eden hastaların patoloji varsa operasyon, kemoterapi ve radyoterapi notları temin edilerek kanser cinsi ve tanı tarihi tesbit edildi.

DM tanı tarihinden önce tanı almış kanser veya benign tümörlü hastalar, DM tanı tarihinden itibaren ilk bir yıl içinde tanı almış kanser veya benign tümörlü hastalar, DM tanısından itibaren düzenli en az bir yıl süre ile antidiyabetik tedavi

almamış hastalar, kanser veya benign tümör tanısı olduğu halde resmi onaylı dökümente bilgi temin edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmadan elde edilecek veriler hazırlanan kodlama yönergesi ile bilgisayar formlarına aktarılmıştır. İstatistiksel tüm hesaplamalar SPSS for PC, Ver. 17.00 inc U.S.A ile yapılmıştır. Yüklenen verilerin SPSS programında, veri analizi yapılarak, uygun istatistik metotlar ve tablolar kullanılarak çalışmanın sonuçlarının rakamsal çözümlemesi yapılmıştır. Hastaların ve hastalıklarının tanımlayıcı özelliklerinin sayısal değeri için ortalama, ortanca, standart sapma, kategorik değişkenler için yüzde (%) dağılımı verilmiştir. Gruplar arasındaki değişkenlere göre ortalamalar arasında fark olup olmadığını belirlemek için One-way ANOVA yapıldı. Ayrıca, bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman korelasyon analizi, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise iki yönlü tablolarda Chi Square testi yapıldı. Yapılan tüm istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ olarak alındı.

5. BULGULAR

Çalışmaya 379 (%58) kadın, 276 (%42) erkek toplam 655 DM hastası dahil edildi. Hastaların 13 ü (%2) Tip 1 DM li, 642 si (%98) Tip 2 DM li idi. Yaş ortalamaları 57.1 ± 11.4 yıl, ortalama VA 82.61 ± 15.59 kg, VKİ 30.23 ± 5.87 kg/m² idi. 333 ünün (%50.8) ailesinde DM, 133 ünün (%20.3) ailesinde kanser hikayesi vardı. 12 (%1.8) hasta alkol kullanmaktaydı ve ortalama sigara kullanımı 6.72 ± 13.43 paket/yıl idi. Hastaların meslek dağılımı; 178 (%27.1) sabit gelirlili, 108 (%16.4) maaşsız olarak çalışan ve 369 (%56.3) işsiz idi. 354 (%54.1) hastada kardiyovasküler sistem hastalığı, 22 (%3.3) hastada solunum yolu hastalığı, 64 (%9.7) hastada endokrinolojik hastalık, 17 (%2.5) hastada gastrointestinal sistem hastalığı olmak üzere toplam 457 (%69.7) hastada ek hastalık vardı. Hastaların ortalama DM süresi 8.53 ± 6.60 yıl, ortalama HbA1c 7.90 ± 1.95 idi. 229 (%34.9) hasta insülin tedavisi kullanırken, 426 (%65.1) hasta OAD kullanmaktaydı. OAD kullanan hastaların, 37 si (%8.7) SÜ veya glinid, 123 ü (%28.9) metformin, 4 ü (%0.9) Pio, 200 ü (%46.9) SÜ ve metformin kombinasyonunu, 62 si (%14.6) SÜ,

metformin ve Pio kombinasyon tedavisini kullanıyordu ve ortalama OAD kullanım süresi 6.77 ± 5.33 yıl dı. İnsülin kullanan hastaların, 22 si(%9.6) bazal insülin, 133 ü (%58.1) karışım insülin ve 74 ü (%32.3) yoğun insülin tedavisi kullanmaktaydı. Tedavide kullanılan insülin preparatları, 111 i (%48.4) analog karışım insülin, 26 sı (%11.3) insan insülini, 60 ı (26.2) insülin glargine ve 32 si (%13.9) insülin detemirdi. Hastaların ortalama insülin kullanım süresi 4.93 ± 4.26 yıl ve ortalama insülin günlük dozu 50.80 ± 26.10 IU/gün idi (Tablo 1 ve Tablo 2)

Tablo 1: DM li hastaların genel özellikleri

		n:655	% (Yüzde)
Cinsiyet (K/E)		379/276	58/42
DM Tipi (Tip1/Tip2)		13/642	2/98
Alkol (Kullanan/Kullanmayan)		12/643	1.8/98.2
Ek Hastalık	KVS Hastalığı	354	54.0
	Solunum yolu Hastalığı	22	3.3
	Endokrinolojik Hastalık	64	9.7
	GİS Hastalığı	17	2.5
Ailede DM (Var/Yok)		333/322	50.8/49.2
Ailede Kanser (Var/Yok)		133/522	20.3/79.7
Meslek	Sabit Gelirli	178	27.1
	Maaşsız Olarak Çalışan	108	16.4
	İşsiz	369	56.3
Tedavi Tipi (OAD/İnsülin)		426/229	65.1/34.9
OAD Grup	Sülfonilüre	37	8.7
	Metformin	123	28.9
	Pioglitazon	4	0.9
	Sü+Metformin	200	46.9
	Sü+metformin+Pio	62	14.6
İnsülin Tedavi Tipi	Bazal	22	9.6
	Karışım	133	58.1
	Yoğun	74	32.3
İnsülin Tipi	Analog Karışım	111	48.4
	İnsan İnsülini	26	11.3
	İnsülin Glargine	60	26.2
	İnsülin Detemir	32	13.9

K: Kadın E: Erkek KVS: Kardiyovasküler Sistem GİS: Gastrointestinal Sistem SÜ: Sülfonilüre Pio:Pioglitazon OAD: Oral Antidiyabetik

Tablo 2: DM li hastaların diğer özellikleri

Yaş (yıl)	57.16±11.44
DM süresi (yıl)	8.53±6.50
HbA1c (%)	7.90±1.95
VKİ (kg/m ²)	30.23±5.87
VA (kg)	82.61±15.59
Sigara (paket/yıl)	6.72±13.43
OAD kullanım Süresi (yıl)	6.77±5.33
İnsülin Kullanım Süresi (yıl)	4.93±4.26
İnsülin Günlük Doz (IU/gün)	50.80±26.10

VKİ: Vücut Kitle İndeksi VA: Vücut Ağırlığı

Çalışma da 5 (%13.8) meme, 5 (%13.8) tiroid, 4 (%11.1) kolon/rektum, 4 (11.1) larinks, 4 (%11.1) prostat, 4 (%11.1) mesane, 3 (%8.3) lenfoma/lösemi, 2 (%5.5) hepatosellüler, 1 (%2.7) akciğer, 1 (%2.7) safra yolları, 1 (%2.7) endometrium/serviks, 1 (%2.7) renal ve 1 (%2.7) de primeri bilinmeyen metastatik kanser tesbit edildi (Tablo 3) (Tablo 4).

Tablo 3: Kanserli hastaların dağılımı

	n:36	% (Yüzde)
Meme Kanseri	5	13.8
Tiroid Kanseri	5	13.8
Kolon/Rektum Kanseri	4	11.1
Larinks Kanseri	4	11.1
Prostat Kanseri	4	11.1
Mesane Kanseri	4	11.1
Lenfoma/Lösemi	3	8.3
Karaciğer Kanseri	2	5.5
Endometrium/Serviks Kanseri	1	2.7
Safra Yolları Kanseri	1	2.7
Akciğer Kanseri	1	2.7
Renal Hücreli Kanser	1	2.7
Primeri Bilinmeyen Kanser	1	2.7
Mide Kanseri	0	0.0

Tablo 4: Kanserli hastaların ayrıntılı özellikleri

	Yaş (yıl)	Cinsiyet	DM süre (yıl)	HbA1c	Kanser Tipi	Sigara (paket/yıl)	Tedavi Tipi	OAD Tipi	İnsülin Tipi
Hasta 1	56	K	7	9.5	Meme	-	OAD	Glic	
Hasta 2	47	K	3	10	Meme	-	İnsülin		NPA/Asp
Hasta 3	58	K	10	6.3	Meme	10	OAD	Metf	
Hasta 4	58	K	6	11.6	Meme	-	OAD	Metf+Glic	
Hasta 5	78	K	8	8.4	Meme	-	OAD	Glim	
Hasta 6	61	K	10	13	Tiroid	-	İnsülin		Asp+Det
Hasta 7	69	K	6	8.6	Tiroid	-	OAD	Metf +Glim	
Hasta 8	83	K	3	7.6	Tiroid	30	OAD	Metf+Glic	
Hasta 9	69	K	2	6	Tiroid	-	OAD	Metf+Glic	
Hasta 10	54	K	11	7.7	Tiroid	-	OAD	Metf+Glic+Pio	
Hasta 11	41	E	6	6.1	Rectum	-	OAD	Glic	
Hasta 12	57	E	9	7.4	Kolon	-	OAD	Metf+Glic	
Hasta 13	74	E	5	7.5	Kolon	-	OAD	Glic	
Hasta 14	65	E	14	7.6	Kolon	-	OAD	Glic	
Hasta 15	78	E	15	7.8	Mesane	-	OAD	Metf +Glim	
Hasta 16	47	E	20	8.5	Mesane	-	OAD	Metf+Glic	
Hasta 17	67	E	11	13.3	Mesane	-	OAD	Glim+Pio	
Hasta 18	46	E	4	6.2	Mesane	15	OAD	Glic	
Hasta 19	78	E	12	7.1	Prostat	-	İnsülin		Det
Hasta 20	73	E	2	6.3	Prostat	-	OAD	Glic	
Hasta 21	66	E	12	10	Prostat	45	İnsülin		Asp+Glar
Hasta 22	68	E	15	7	Prostat	-	İnsülin		Det
Hasta 23	66	E	12	10.6	Larinks	45	İnsülin		Asp+Glar
Hasta 24	63	E	9	11	Larinks	-	İnsülin		Glar
Hasta 25	73	E	2	7.8	Larinks	30	OAD	Nate	
Hasta 26	86	E	3	6.1	Larinks	34	OAD	Metf+Glic	
Hasta 27	61	K	2	8.1	Lenfoma	-	OAD	Metf+Glim	
Hasta 28	54	E	10	8	Lenfoma	20	OAD	Metf+Glim	
Hasta 29	63	K	22	8	Lenfoma	-	OAD	Metf+Glim	
Hasta 30	62	E	7	4.7	KC	30	İnsülin		Regl+NPH
Hasta 31	73	K	9	9.2	KC	-	İnsülin		NPA/Asp
Hasta 32	67	K	16	7.2	AC	-	İnsülin		NPA/Asp
Hasta 33	51	K	10	7.1	Serviks	-	OAD	Metf	
Hasta 34	51	E	4	13.2	Renal	20	OAD	Metf+Glic	
Hasta 35	52	E	6	11	Safra Yolları	-	OAD	Metf+Glic	
Hasta 36	75	K	8	8	Primer X	-	İnsülin		NPA/Asp

K: Kadın E: Erkek Primer X: Primeri bilinmeyen kanser Glic: Gliclazide Metf: Metformin Glim: Glimeprid Nate: Nateglinid Pio: Pioglitazon NPA: Nötral Protamin Aspart Asp: Aspart Det: Detemir Glar: Glargine Regl: Regüler

Kanserli olan grupta tamamı Tip 2 DM li, 20 (%55.5) erkek ve 16 (%44.5) kadın hasta bulunurken, olmayan grupta 606 Tip 2 DM li, 14 Ttip 1 DM li 255 (%41.2) erkek, 364 (%58.8) kadın hasta bulunmaktaydı. Gruplar arasında DM tipi (p:0.386) ve cinsiyet dağılımı (p:0.064) bakımından fark yoktu. Kanserli olan grubun ortalama vücut ağırlığı (VA) 79.03±11.95 kg, ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 28.48±3.88 kg/m² iken, olmayan grubun ortalama VA 82.81±15.75 kg, ortalama VKİ 30.32±5.95 kg/m² idi, gruplar arasında VA (p:0.163) ve VKİ (p:0.071) bakımından anlamlı fark yoktu. Kanserli olan grubun 25 (%69.4) inde ek hastalık, 5 inin ailesinde kanser, 12 sinin ailesinde DM varken, kanserli olmayan grubun 432 (%69.7) sinde ek hastalık, 128 inin ailesinde kanser, 321 inin ailesinde DM vardı. Gruplar arasında ek

hastalık varlığı (p:0.927), ailede kanser varlığı (p:0.354) ve ailede DM varlığı (p:0.43) bakımından anlamlı fark yoktu. Kanserli olan grubun yaş ortalaması 63.54±11.35 yıl ve ortalama sigara kullanımı 11.89±16.15 paket/yıl iken, olmayan grubun yaş ortalaması 56.80±11.35 yıl ve ortalama sigara kullanımı 6.43±13.19 paket/yıl idi. Kanserli olan grup daha yaşlı hastalardan oluşmaktaydı ve daha fazla sigara kullanımı vardı. Gruplar arasında hem yaş (p:0.001) hem de sigara kullanımı (p:0.019) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Kanserli olan grubun ortalama DM süresi 8.6±5.2 yıl, ortalama OAD kullanım süresi 7.12±5.54 yıl, ortalama insülin kullanım süresi 6.03±3.77 yıl iken, olmayan grubun ortalama DM süresi 8.5±6.6 yıl, OAD kullanım süresi 6.75±5.32 yıl, insülin kullanım süresi 4.88±4.28 yıl idi. Kanserli olan grubun OAD ve insülin kullanım süreleri daha uzun olmakla beraber gruplar arasında DM süresi (p:0.937), OAD kullanım süreleri (p:0.737) ve insülin kullanım süreleri (p:0.418) bakımından istatistiksel olarak fark yoktu. Kanserli olan grubun günlük ortalama insülin kullanım dozu 48.60±29.50 IU/gün, ortalama HbA1c değeri % 8.2±2.3 iken, olmayan grubun günlük ortalama insülin kullanım dozu 50.90±26.0 IU/gün, ortalama HbA1c değeri % 7.88±1.9 idi. Kanserli olan grubun ortalama HbA1c değeri daha yüksek olmakla beraber gruplar arasında günlük ortalama insülin dozu (p:0.786) ve ortalama HbA1c değeri (p:0.354) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 5: Kanserli hastaların genel özellikleri

	Kanseri Olan (n:36)	Kanseri Olmayan (n:619)	p
DM Süre (yıl)	8.6±5.2	8.5±6.6	0.937
Yaş(yıl)	63.54±11.35	56.80±11.35	0.001
Cinsiyet (erkek/kadın)	20/16	255/364	0.064
VA (kg)	79.03±11.95	82.81±15.75	0.163
VKİ (kg/m ²)	28.48±3.88	30.32±5.95	0.071
Sigara (paket/yıl)	11.89±16.51	6.63±13.19	0.019
HbA1c (%)	8.2±2.31	7.88±1.93	0.354
OAD Süre (yıl)	7.12±5.54	6.75±5.32	0.737
İnsülin Kullanım Süresi (yıl)	6.0±3.77	4.88±4.28	0.418
İnsülin Günlük Doz (IU/gün)	48.60±29.50	50.90±26.0	0.786
Ek Hastalık Varlığı	25	432	0.927
Ailede Kanser Varlığı	5	128	0.354
Ailede DM varlığı	12	321	0.43

Kanserli olan ve olmayan grup DM tedavileri ve tedavide kullanılan antidiyabetikler yönünden değerlendirildi.

Kanserli olan grupta 11 (%30.5) hasta insülin, 25 (%69.4) hasta OAD kullanmakta iken, kanserli olmayan grupta 218 (%35.2) hasta insülin, 401 (%64.7) hasta OAD kullanmakta idi. Gruplar arasında OAD ve insülin kullanımını bakımından anlamlı fark yoktu (p:0.429).

Hastalar metformin kullanımını bakımından değerlendirildi. Kanserli olan grupta 16 (%44.4) hasta metformin kullanırken, kanserli olmayan grupta ise 357 (%57.6) hasta metformin kullanmaktaydı. Kanserli olmayan grupta daha fazla metformin kullanımını mevcut olmakla beraber gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p:0.119).

Gruplar insülin tedavi tipleri ve tedavide kullanılan insülinler bakımından değerlendirildi. Kanserli olan grupta 3 (%27.2) hasta bazal insülin, 4 (%36.3) hasta karışım insülin, 4 (%36.3) hasta yoğun insülin tedavisi kullanmakta iken, kanserli olmayan grupta 20 (%9.1) hasta bazal insülin, 128 (%58.7) hasta karışım insülin ve 70 (%32.1) hasta yoğun insülin tedavisi kullanmaktaydı. Kullanılan insülinler bakımından hastalar değerlendirildiğinde, kanserli olan grupta 4 (%36.3) hasta analog karışım insülin, 1 (%9) hasta insan insülini, 3 (%27.2) hasta insülin glargine, 3 (%27.2) hasta insülin detemir kullanırken, kanserli olmayan grupta 108 (%49.5) hasta analog karışım insülin, 24 (%11.4) hasta insan insülini, 57 (%26.1) hasta insülin glargine ve 29(%13.3) hasta insülin detemir kullanmaktaydı. Gruplar arasında insülin tedavi tipi (p:0.059) ve tedavide kullanılan insülin tipi (p:0.418) bakımından anlamlı fark yoktu.

Tablo 6: Kanserli grupta, DM tedavileri ve tedavide kullanılan ajanların kanserle ilişkisi

Kanser		Var (n:36)	% (yüzde) 5.49	Yok (n:619)	% (yüzde) 94.5	p
DM Tedavi Tipi	İnsülin	11	30.5	218	35.2	0.429
	OAD	25	69.4	401	64.7	
Metformin	Kullanan	16	44.4	357	89.1	0.119
	Kullanmayan	20	55.5	44	10.4	
İnsülin Grup	Bazal	3	27.2	20	9.1	0.059
	Karışım	4	36.3	128	58.7	
	Yoğun	4	36.3	70	32.1	
İnsülin Tipi	Analog Karışım	4	36.3	108	49.5	0.438
	İnsan İnsülini	1	9.0	24	11.4	
	İnsülin Glargine	3	27.2	57	26.1	
	İnsülin Detemir	3	27.2	29	13.3	

DM tedavi tipi ve tedavide kullanılan antidiyabetik ajanlar benign tümör ve kanser yada benign toplam tümöral gelişim açısından da değerlendirildi. Toplam 655 diyabetik hastada yukarıda dağılımı verilen 36 kanser ve 32 (%42.1) benign prostat hiperplazisi, 21 (%27.6) myoma uteri, 6 (%7.9) endometrial polip, 3 (%3.9) paratiroid adenomu, 3 (%3.9) meningiom, 2 (%2.6) tiroid adenomu, 2 (2.6) hipofiz adenomu, 2 (%2.6) vokal kord nodülü, 2 (%2.6) kolon polibi ve 1 (%1.3) meme fibroadenomu olmak üzere 76 (%11.6) benign tümör ve toplam 112 tümör tesbit edildi.

Tablo 7: Benign tümörlü hastaların dağılımı

	n	% (yüzde)
Benign Tümör	76	11.6
Benign Prostat Hiperplazisi	32	42.1
Myoma Uteri	21	27.6
Endometrial Polip	6	7.9
Paratiroid Adenomu	3	3.9
Meningiom	3	3.9
Tiroid Adenomu	2	2.6
Hipofiz Tümörü	2	2.6
Vokal Kord Nodülü	2	2.6
Kolon Polibi	2	2.6
Meme Fibroadenomu	1	1.3

Çalışmada tesbit edilen toplam 76 (%11.6) benign tümörlü hasta kullandıkları antidiyabetikler bakımından değerlendirildi.

Benign tümörlü olan grupta 25 (%32.8) hasta insülin, 51 (%67.1) hasta OAD tedavisi kullanırken tümör olmayan grupta 203 (%35.1) hasta insülin, 376 (%64.9) hasta OAD kullanmaktaydı ve gruplar arasında insülin ve OAD kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0.709).

Hastalar metformin kullanımı bakımından değerlendirildi. Benign tümör olan grupta 35 (%46) hasta metformin kullanırken, tümör olmayan grupta 338 (%58.3) hasta metformin kullanmaktaydı. Tümör olmayan grupta daha çok metformin kullanımı mevcuttu ve gruplar arasında anlamlı fark vardı (p:0.041).

Hastalar insülin tedavi tipleri ve tedavide kullanılan insülin tipleri bakımından değerlendirildiğinde; benign tümör olan grupta 3 (%12) hasta bazal insülin, 15 (%60) hasta karışım insülin, 7 (%28) hasta yoğun insülin tedavisi

kullanırken, tümör olmayan grupta 20 (%9.8) hasta bazal insülin, 116 (%57.1) hasta karışım insülin ve 67 (%33) hasta yoğun insülin tedavisi kullanmaktaydı. Benign tümör olan grupta 13 (%52) hasta analog karışım insülin, 4 (%16) hasta insan insülini, 4 (%16) hasta insülin glargine, 4 (%16) hasta insülin detemir kullanmakta iken, tümör olmayan grupta 98 (%48.2) hasta analog karışım insülin, 21 (%10.3) hasta insan insülini, 56 (%27.5) hasta insülin glargine ve 28 (%13.7) hasta insülin detemir kullanmaktaydı. Gruplar arasında insülin tedavi tipleri (p:0.858) ve tedavide kullanılan insülin tipleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0.588).

Tablo 8: Benign tümörlü grupta, DM tedavileri ve tedavide kullanılan ajanların benign tümörle ilişkisi

Benign Tümör		Var (n:76)	% (yüzde) 11.6	Yok (n:579)	% (yüzde) 88.3	p
DM Tedavi Tipi	İnsülin	25	32.8	203	35.1	0.709
	OAD	51	67.1	376	64.9	
Metformin	Kullanan	35	46.0	338	58.3	0.041
	Kullanmayan	41	53.9	241	41.6	
İnsülin Grup	Bazal	3	12.0	20	9.8	0.858
	Karışım	15	60.0	116	57.1	
	Yoğun	7	28.0	67	33.0	
İnsülin Tipi	Analog Karışım	13	52.0	98	48.2	0.588
	İnsan İnsülini	4	16.0	21	10.3	
	İnsülin Glargine	4	16.0	56	27.5	
	İnsülin Detemir	4	16.0	28	13.7	

DM tedavisinde kullanılan antidiyabetikler tesbit edilen 112 toplam tümör (kanser veya benign tümör) gelişimi açısından değerlendirildiğinde; tümör olan grupta 36 (%32.1) hasta insülin, 76 (%67.8) hasta OAD kullanırken, tümör olmayan grupta 193 (%35.3) hasta insülin, 350 (%64.4) hasta OAD kullanmaktaydı. Gruplar arasında toplam tümör gelişimi açısından insülin yada OAD kullanımı bakımından fark yoktu (p:0.47).

Toplam tümörlü hastalar metformin kullanımı bakımından değerlendirildi. Tümör olan grupta 50 (%44.6) hasta metformin kullanırken, Tümör olmayan grupta 321 (%59.1) hasta metformin kullanmaktaydı. Tümör olmayan grupta daha fazla metformin kullanımı bulunmaktaydı ve toplam tümör gelişimi bakımından gruplar arasında anlamlı fark vardı (p:0.008).

Hastalar insülin kullanımı bakımından değerlendirildi. Toplam tümör tesbit edilen grupta 6 (%16.6) hasta bazal insülin, 19 (%52.7) hasta karışım insülin,

11 (%30.5) hasta yoğun insülin tedavisi kullanırken, tümör olmayan grupta 17 (%8.8) hasta bazal insülin, 113 (%58.3) hasta karışım insülin, 63 (%33.6) hasta yoğun insülin tedavisi kullanmaktaydı. Tedavide kullanılan insülin tipi bakımından değerlendirildiğinde, tümör olan grupta 17 (%47.2) hasta analog karışım insülin, 5 (%13.8) hasta insan insülini, 7 (%19.4) hasta insülin glargine, 7 (19.4) hasta insülin detemir kullanırken, tümör olmayan grupta 95 (%49.2) hasta analog karışım insülin, 20 (%10.3) hasta insan insülini, 53 (27,4) hasta insülin glargine, 25 (%12.9) hasta insülin detemir kullanmaktaydı. Gruplar arasında insülin tedavi tipi (p:0.314) ve tedavide kullanılan insülin tipleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0.54).

Tablo 9: Toplam tümörlü grupta, DM tedavi tipleri ve tedavide kullanılan ilaçlarla toplam tümör ilişkisi

Toplam Tümör		Var (n:112)	% (yüzde) 17.0	Yok (n:543)	% (yüzde) 82.9	p
DM Tedavi Tipi	İnsülin	36	32.1	193	35.5	0.470
	OAD	76	67.8	350	64.4	
Metformin	Kullanan	50	44.6	321	59.1	0.008
	Kullanmayan	62	55.3	222	40.8	
İnsülin Grup	Bazal	6	16.6	17	8.8	0.314
	Karışım	19	52.7	113	58.5	
	Yoğun	11	30.5	63	33.6	
İnsülin Tipi	Analog Karışım	17	47.2	95	49.2	0.540
	İnsan İnsülini	5	13.8	20	10.3	
	İnsülin Glargine	7	19.4	53	27.4	
	İnsülin Detemir	7	19.4	25	12.9	

Çalışmaya dahil edilen toplam 655 diyabetik hastanın 229 u (%34.9) insülin tedavisi kullanmaktaydı. İnsülin tedavisi kullanan hastaların subgrup analizleri yapıldı. İnsülin glargine kullanan hastalar diğer insülinleri kullanan hastalarla ve insülin detemir kullanan hastalar diğer insülinleri kullanan hastalarla kanser, benign tümör ve toplam tümör varlığı bakımından karşılaştırıldı.

İnsülin tedavisi kullanan hastaların 60 ı (%26.2) insülin glargine kullanırken 169 u (%73.8) diğer insülinleri kullanmaktaydı. Kanser tesbit edilen toplam 36 hastanın 3 ü (%1.3) insülin glargine, 8 i (%3.5) diğer insülinleri kullanırken, benign tümör tesbit edilen 76 hastanın 4 ü (%1.7) insülin glargine, 21 i (%9.1) diğer insülinleri kullanmaktaydı. Toplam tümör tesbit edilen 112 hastanın ise 7 si (%3.0)

insülin glargine, 29 u (%12.6) diğer insülinleri kullanmaktaydı. İnsülin glargine diğer insülinler ile karşılaştırıldığında kanser (p:0.787) yada benign tümör (p:0.214) yada toplam tümör varlığı (p:0.360) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 10: İnsülin glargine ve diğer insülinlerin kanser, benign tümör ve toplam tümör bakımından karşılaştırması

	İnsülin Glargine (n:60)	Diğer insülinler (n:169)	p
Toplam Tümör (n:112)	7 (%3.0)	29 (%12.6)	0.360
Kanser (n:36)	3 (%1.3)	8 (%3.5)	0.787
Benign tümör (n:76)	4 (%1.7)	21 (%9.1)	0.214

Hastalar insülin detemir kullanımı bakımından değerlendirildiğinde; insülin kullanan hastaların 32 si (%13.9) insülin detemir, 197 si (%86.1) diğer insülinleri kullanmaktaydı. Kanserli olan grupta 3 (%1.3) hasta insülin detemir, 8 (%3.5) hasta diğer insülinleri, benign tümörlü grupta 4 (%1.7) hasta insülin detemir, 25 (%10.9) hasta diğer insülinleri kullanmaktaydı. Toplam tümörlü grupta ise 7 (%3.0) hasta insülin detemir kullanırken, 29 (%12.6) hasta diğer insülinleri kullanmaktaydı. İnsülin detemir, diğer insülinlerle karşılaştırıldığında kanser (p:0.137) yada benign tümör (p:0.760) yada toplam tümör varlığı (p:0.269) bakımından anlamlı fark yoktu.

Tablo 11: İnsülin detemir ve diğer insülinlerin kanser, benign tümör ve toplam tümör bakımından karşılaştırması

	İnsülin Detemir (n:32)	Diğer insülinler (n:197)	p
Toplam Tümör (n:112)	7 (%3.0)	29 (%12.6)	0.269
Kanser (n:36)	3 (%1.3)	8 (%3.5)	0.137
Benign Tümör (n:76)	4 (%1.7)	25 (%10.9)	0.760

6.TARTIŞMA

DM insan ömrünü kısaltan, komplikasyonları ile yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır. Giderek artan ve epidemik boyutlara varan prevalansı, diyabetin önemini ayrıca arttırmaktadır. Hastalıkla ilişkili komplikasyonlardan retinopati, nefropati ve nöropati, hipergliseminin derecesiyle artmaktadır, kan şekerinin kötü kontrolü ile daha hızlı ilerlemektedir (95). Bunun yanı sıra, fiziksel hastalıkların da ötesinde diyabet, yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve psikososyal zorluklara neden olmaktadır (96). Diyabette daha iyi metabolik kontrol sağlamak ve diyabetle ilişkili komplikasyonları azaltmak için yeni tedavi stratejilerin geliştirilmesi amacıyla yoğun çaba sarf edilmektedir. Çok sayıda epidemiyolojik kanıt DM nin özellikle karaciğer, pankreas, endometrium, kolon, rektum, meme ve mesane kanseri riskinin artışıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Diyabetik bireylerde artmış kanser riskinin nedenleri ise açık değildir. Hiperglisemi, hiperinsülinemi, inflamasyon, DM ve kanser tarafından paylaşılan obezite gibi ortak risk faktörleri diyabetik bireylerde kanser riskinin artmasında ki olası mekanizmalar olarak savunulmaktadır. Kanser riskinin diyabet süresi tarafından etkilenip etkilenmediği bilinmemekte ve diyabet tedavisi için sıklıkla kullanılan çoklu ilaç tedavileri de DM ile kanser ilişkisini daha da karmaşık hale getirmektedir.

DM tedavisinde kullanılan antidiyabetik ilaçların kanser gelişimi ile ilişkisini incelediğimiz bu çalışmamızda, DM tedavisinde insulin yada OAD kullanılması, bazal insülin, karışım insülin yada yoğun insülin kullanılması, insülin glargine yada insülin detemir kullanılması ile kanser gelişimi arasında ilişki tesbit etmedik. Subgrup analizlerinde Metformin kullanan hastalarda daha az benign tümör tesbit ettik ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca metformin kullanan hastalarda daha az kanser gelişimi tesbit ettik ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. DM ile kanser arasındaki ortak risk faktörlerini değerlendirdiğimizde ise, kanserli hastaların daha yaşlı hastalardan oluştuğu ve kanserli hastalarda daha fazla sigara kullanımı olduğunu saptadık, bu bulgular istatistiksel olarakda anlamlıydı.

DM ve kanser ilişkisi kısmen yaş, obezite, diyet, sigara, ailevi yatkınlık, eşlik eden komorbid hastalıklar gibi iki hastalık arasında paylaşılan ortak risk faktörleri ile ilişkili olabilir (4,6,7,97). Aşırı kilolu veya obez kişilerde pek çok kanser türü riski

VKİ si normal olanlara göre daha yüksektir (27,98). Çalışmamızda tesbit edilen 36 kanserli hastanın genel olarak obez olduğu tesbit edildi. Ancak kanseri olmayan diyabetik hastalarla karşılaştırdığımız da VA ve VKİ bakımından anlamlı fark tesbit etmedik. Her iki hastalığın sıklığının da obezite ile artması bizim bulgularımızla uyumlu görünmekle beraber kanseri olan ve kanseri olmayan gruplar arasında VA ve VKİ bakımından fark tesbit edilmemesi, kanserin progresif seyri ve değişik nedenlerle kanserli hastaların kilo kaybetmesi ile ilişkili olabilir. Diyabetik bireylerde obezite ve kanser arasında ki ilişkinin belirlenebilmesi için uzun dönemli, büyük ölçekli çalışmalar yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda kanserli grubun daha yaşlı hastalardan oluştuğu ve kanserli grupta daha fazla sigara kullanımı olduğunu tesbit ettik. Gruplar arasında hem yaş hem de sigara kullanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Kanser insidansının yaşla birlikte artması ve birçok kanser türünün sigara kullanımı ile ilişkili olması bizim bulgularımızla uyumludur (4,16).

Diyabet tedavileri ile kanser riski ilişkisi yalnızca kısa süre önce dikkate alınmıştır.Yapılan sınırlı sayıda yayınlarda diyabet tedavisinde kullanılan antidiyabetikler ile kanser ilişkisi hakkında fikir versede sonuçlar tutarsız ve hala yetersiz görünmektedir. Monami ve ark. 2009 da yaptığı çalışmada 195 diyabetik kanser hastası kullandıkları antidiyabetik bakımından değerlendirilmiş, metformin ve gliklazid kanser riskinde azalma, glibenklamid kanser riskinde artışla ilişkili bulunurken insülin, Pio ve akarboz kanserle ilişkisiz bulunmuş. Farklı sülfonilürelerin farklı kanser ilişkisi olabileceği belirtilmiş (83). Currie ve ark. 2009 da yaptığı çalışmada antidiyabetik ajanların solid tümör gelişim riski ile ilişkisi incelenmiş. 62.809 Tip 2 DM hastası metformin ve sülfonilüre monoterapisi kullananlar ve kombine antidiyabetik kullananlar olarak sınıflandırılmış. Metformin monoterapisi kullananlar sülfonilüre monoterapisi, metformin ve sülfonilüre kullananlar ve insülin temelli antidiyabetik kullananlar ile karşılaştırıldığında daha düşük kanser riski ile ilişkili bulunmuş. Subgrup analizlerinde metformin kullanımı daha düşük kolon ve pankreas kanseri ile ilişkili bulunurken prostat ve meme kanseri ile ilişkisiz bulunmuş. (82). Monami ve ark. 12522 rosiglitazon kullanan diyabetik hastada yaptığı çalışmada, rosiglitazon kullanımı kanserle ilişkili bulunmamış. Decensi ve ark. mayıs 2009 a kadar antidiyabetikler ve kanser ilişkisi ile ilgili

yayınlanmış 11 epidemiyolojik çalışmayı incelendiği meta analizde 4042 diyabetik kanser hastası incelenmiş metformin kullanımını diğer antidiyabetiklerle karşılaştırıldığında %31 daha düşük pankreas ve hepatosellüler kanser riski ile ilişkili bulunurken, kolon, meme ve prostat kanseri ile ilişkisiz bulunmuş (100). Bizim çalışmamızda antidiyabetik tedavi olarak OAD veya insülin kullanımının kanser, benign tümör veya toplam tümör gelişimi ile ilişkili olmadığını tesbit ettik. Metformin kullananlarla kullanmayanları değerlendirdiğimizde ise metformin kullananlarda daha az kanser mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Subgrup analizlerinde ise metformin kullanan hastalarda daha az benign tm ve daha az toplam tm vardı. Metformin kanserle ilişkisizken benign tümör gelişimini azalttığını saptadık. Antidiyabetik ajanların herbirinin ayrı ayrı kanserle ve benign tümör gelişimi ile ilişkisinin belirlemek güçtür. Bazı ilaçlar kanser riskini azaltabilir bazıları artırabilir veya nötr etkili olabilir, sıklıkla DM tedavisinde kombinasyon tedavileri kullanılmaktadır, ayrıca bazı ilaçlar nisbeten kısa süredir kullanılmaktadır ve klinik deneyimleri azdır. Çalışmalar özgül populasyonlarda yapılmaktadır, bazı bölgelerde bazı kanser türlerinin sık olduğu bilinmektedir. Bu durumlar çalışmalarda gözlenen tutarsızlıkların ve bizim çalışmamızda da metformin kullanımı ile kanser arasında ilişki tesbit edemememizi açıklayabilir.

DM tedavisinde kullanılan özgül antidiyabetiklerin özellikle ekzojen insülinlerin kanser riskini artırıp artırmadığı ile ilişkili yayınlar yapılmaktadır. J.Rosenstock ve ark. 2009 da yaptığı çalışmada, insülin glargine ve NPH insülin tümör gelişimi açısından karşılaştırılmış ve 1017 Tip 2 DM hastası incelenmiştir. Kanser ve benign tümör gelişimi açısından insülin glargine ve NPH insülin arasında fark tesbit edilmemiştir (101). H.M.Colhoun ve ark, 2002-2005 yılları arasında insülin kullanan 36254 DM hastasını, insülin glargine ve diğer insülinleri kullanımı bakımından karşılaştırılmıştır, gruplar arasında kanser gelişimi bakımından fark tesbit edilmemiştir. J.M.Jonasson ve ark. yaptığı çalışmada, 2005-2007 yılları arasında 114841 insülin kullanan hasta değerlendirilmiş, insülin glargine kullanan hastalar diğer insülinleri kullanan hastalarla karşılaştırıldığında, insülin glargine kullanan grupta meme kanseri riskinin arttığı tesbit edilmiş ancak diğer kanserlerle ilişki tesbit edilmemiştir (88). Edoardo Mannucci ve ark. yaptığı çalışmada ise 1340 insülin kullanan DM hastası değerlendirilmiş. Kullanılan insülin tipleri kanserle

ilişkisiz bulunurken yüksek doz insülin glargine kullanımı diğer insülinlerle karşılaştırıldığında kanser gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (102). Bizim yaptığımız çalışmada, DM tedavisinde bazal insülin, miks insülin yada yoğun insülin kullanımını kanser, benign tümör yada toplam tümör gelişimi bakımından ilişkisiz bulduk. Tedavide kullanılan insülin preparatları açısından değerlendirdiğimizde de, analog insülin, insan insülini, insülin glargine yada insülin detemir kullanımı kanser, benign tümör ve toplam tümör gelişimi ile ilişkisizdi. Subgrup analizlerinde ise insülin glargine ve insülin detemir diğer insülinlerle ayrı ayrı karşılaştırdık. İnsülin glargini diğer insülinlerle karşılaştırdığımızda kanser, benign tümör yada toplam tümör gelişimi ile ilişkisiz bulduk. İnsülin detemiri diğer insülinlerle karşılaştırdığımızda da kanser, benign tümör yada toplam tümör gelişimi ile ilişkisiz bulduk. DM tedavileri ve kanser ilişkisi kısa bir süredir dikkate alınmakta, son yapılan çalışmalar insülin glarginin kanser gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürse de birçok çalışma diyabet ve kanserin kronik, uzun süreli, progresif yapısı dikkate alınır ise nisbeten kısa sürelerde ve kesitsel yapılmaktadır. Diyabet tedavisi dinamik bir süreçtir ve sürekli antidiyabetik ilaç değişimleri yapılmaktadır ayrıca çalışmalar arasında da tutarsızlıklar bulunmaktadır. Diyabetik bireyler prediyabetik dönemde uzun süreli yüksek seviyede endojen insülin salınımına maruz kalmaktadır, bu durum da tümör gelişim sürecini etkileyebilir. Bu gibi durumlar bizim çalışmamızda insülin glargin kullanımını kanserle ilişkisiz bulmamızı ve diğer çalışmaların sonuçlarının da tutarsız olmasının sadece birkaç sebebi olabilir.

Diyabetin bazı kanser türlerinin risk artışı ile ilişkili olduğu bilinmekte. İki hastalık arasında paylaşılan ortak risk faktörleri, özgül antidiyabetiklerin kanser progresyonu ile olası bağlantıları, DM nin kendisinin etkisi dikkate alındığında artmış kanser riskininin hangi faktörlere bağlı olduğunu tesbit etmek güç görünmektedir. Biz çalışmamızda diyabetik hastalarda kanserin tek bağımsız prediktörünün yaş olduğunu tesbit ettik. Genel olarak yaşla birlikte kanser ve DM prevalansının artması bizim bulgumuzla uyumludur. Ancak herbir risk faktörünün DM kanser ilişkisini nasıl etkilediğinin tesbiti ayrıca özgül antidiyabetiklerin hiç ilaç almamaya göre kanser üzerine bağımsız etkilerinin tesbiti zordur.

DM, kanser ve antidiyabetik ilişkisinin belirlenmesi ve aralarındaki olası bağlantı mekanizmalarını daha iyi anlaşılması açısından daha fazla, geniş popülasyonlarda ve uzun süreli araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. SONUÇ

1. Diyabet tedavisinde OAD veya insülin kullanılmasını kanser veya benign tümör gelişimi ile ilişkisiz bulduk
2. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada DM tedavisinde metformin kullanılması daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiş, bizim çalışmamızda metformin kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha düşük kanser tesbit etmemiz metforminin daha düşük kanser riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.
3. Metformin kullanan hastalarda daha az ve istatistiksel olarak anlamlı benign tümör tesbit ettik. Bu metformin kullanımının daha düşük tümör gelişim riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.
4. DM tedavisinde kullanılan insülin tedavi rejimlerini kanserle ilişkisiz bulduk
5. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda insülin glargine daha yüksek kanser riski ile ilişkilendirilmiş olsada biz çalışmamızda kullanılan insülin tipleriyle kanser arasında ilişki tesbit etmedik. Bu konuda daha fazla geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.
6. DM kanser ilişkisi paylaşılan ortak risk faktörleri nedeniyle karmaşıklığını korumaktadır. Çalışmamızda kanserin tek bağımsız prediktörünün yaş olduğunu tesbit ettik. Diyabet süresinin uzaması tedavide kullanılan antidiyabetiklerden bağımsız olarak DM sürecindeki patofizyolojik mekanizmaların kanser riski artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca uzun yıllar antidiyabetik ajanlara maruz kalmak tümöregenezise katkıda bulunabilir.
7. DM tedavisinde ilaç seçiminde, bugün için elimizdeki verilerin yetersizliği nedeniyle kanser riski artışı belirleyici bir faktör olmamalıdır.

8.KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007 Jan;30 (Suppl 1):42-7.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2008. *Diabetes Care* 31:12-54
3. Markku Laakso. Epidemiology and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Text book of Type 2 Diabetes. Ed. B.J. Goldstein, D.Müller-Wieland *J Clin Invest* 1999; 104: 33-9
4. World Cancer Report, Boyle P, Bernard L, Eds. Cedex, France, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2008.
5. Satman İ, et al. Epidemiology Study. Population-based study of diabetes and related risk characteristics of Turkey. *Results of the Turkish Diabetes Care 2002*; 25: 1551– 6
6. 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
7. Joslin EP, Lombard HL, Burrows RE, Manning MD. Diabetes and cancer. *N Engl J Med* 1959;260:486–8
8. IDF Diabetes Atlas,. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2009, 4th ed.
9. Diabetes and CancerA consensus report, Edward Giovannucci, Md, Scd,David M. Harlan, Md,Michael C. Archer, Ma, Phd, Dsc,Richard M. Bergenstal, Md, Susan M. Gapstur, Phd2010, *Diabetes Care* 33:1674–85
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* january 2011, vol 34, suppl 1
11. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2007, 2008. Atlanta, Georgia, Centers for Disease Control and Prevention.
12. Cancer Facts & Figures is an annual publication of the American Cancer Society, Atlanta, Georgia 2008
13. American Cancer Society Ohio Cancer Facts & Figures, Colon and Rectal Cancer, 2008; 49-51.

14. American College of Surgeons Commission on Cancer National Cancer Database, Benchmark Reports, 2009; June 25.
15. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı 2005 yılı Kanser İstatistikleri (8 ile ait Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi verileri (KETEM) kullanılmıştır.)
16. Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, Thun MJ. Global Cancer Facts & Figures 2007. Atlanta, Georgia, American Cancer Society.
17. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective [article online], 2007. London, World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research.
18. Pinheiro SP, Holmes MD, Pollak MN, Barbieri RL, Hankinson SE. Racial differences in premenopausal endogenous hormones. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2147–2153
19. Dunlop MG, Farrington SM, Nicholl I, ve ark. (2000). Population carrier frequency of hMSH2 and hMLH1 mutations. (hMSH2 and hMLH1 mutasyonlarının popülasyon taşıyıcı frekansı) *Br J Cancer* 83: 1643-5.
20. Ilyas M, Straub J, Tomlinson IP, ve ark. (1999). Genetic pathways in colorectal and other cancers. (Kolorektal ve diğer kanserlerde genetik yollar) *Eur J Cancer* 35: 1986-2002.
21. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ: Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59:225–49.
22. Mlinar B, Marc J, Janež A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2007;375(1-2):20–35.
23. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw*. 2006;17(1):4-12.
24. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *NEngl J Med* 2002;346:393–403
25. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, Hoskin M, Kriska AM, Mayer-Davis EJ, Pi-Sunyer X, Regensteiner J, Venditti B,

- Wylie-Rosett J. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2102–7
26. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–38
27. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective, 2007. London, World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research.
28. Renehan AG, Roberts DL and Dive C. Obesity and cancer: Pathophysiological and biological mechanisms. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2008; 114(1): 71 – 83.
29. Susen B, Laure D, Rudolf K. Obesity related hyperinsulinemia and hyperglycaemia and cancer development. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2009;115(2):86-96.
30. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, Brand- Miller JC. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a metaanalysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2008;87:627–637
31. Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, McTiernan A, Gansler T, Andrews KS, Thun MJ, American Cancer Society 2006 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2006;56:254–281
32. Tomuta V, Wylie-Rosett J. Nutritional management of diabetes in diabetes and exercise. In *Exercise and Diabetes*. Regensteiner JG, Reusch JEB, Steward KJ, Veves A, Eds. New York, Humana Press, 2009; p. 231–62
33. 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
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–3464S
36. . World Health Organization Tobacco Free Initiative. Why is tobacco a public health priority? (Tütün neden bir halk sağlığı önceliğidir?) 2008,Ekim 14.
37. IARC. (2004). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 83, Tobacco smoke and involuntary smoking. (İnsanlarda Kanserojen Risklerin Değerlendirmesine Dair IARC Monografıları, Cilt 83, Tütün dumanı ve istemsiz içicilik) Lyon, France: International Agency for Research
38. Foy CG, Bell RA, Farmer DF, Goff DC Jr, Wagenknecht LE. Smoking and incidence of diabetes among U.S. adults: findings from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2005;28:2501–7
39. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2007;298: 2654–64
40. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1887–98
41. Frittitta L, Vigneri R, Stampfer MR, Goldfine ID. Insulin receptor overexpression in 184B5 human mammary epithelial cells induces a ligand-dependent transformed phenotype. *J Cell Biochem*. 1995;57(4):666–9.
42. Finlayson CA, Chappell J, Leitner JW, Goalstone ML, Garrity M, Nawaz S, Ciaraldi TP, Draznin B. Enhanced insulin signaling via Shc in human breast cancer. *Metabolism*. 2003;52(12):1606–1611.89
43. Papa V, Pezzino V, Costantino A, Belfiore A, Giuffrida D, Frittitta L, Vannelli GB, Brand R, Goldfine ID, Vigneri R. Elevated insulin receptor content in human breast cancer. *J Clin Invest*. 1990;86(5):1503–10.
44. Frittitta L, Vigneri R, Papa V, Goldfine ID, Grasso G, Trischitta V. Structural and functional studies of insulin receptors in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1993;25(1):73–82.
45. Bhalla V, Joshi K, Vohra H, Singh G, Ganguly NK. Effect of growth factors on proliferation of normal, borderline, and malignant breast epithelial cells. *Exp Mol Pathol*. 2000;68(2):124–32.

46. Hadsell DL, Murphy KL, Bonnette SG, Reece N, Laucirica R, Rosen JM. Cooperative interaction between mutant p53 and des(1–3)IGF-I accelerates mammary tumorigenesis. *Oncogene*. 2000;19(7):889–98.
47. Ibrahim Y. H., Yee D. Insulin-like growth factor-I and cancer risk. *Growth Horm. IGF Res*. 2004;14:261–9
48. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin–IGFaxis. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17(8):328–36.
49. Clemmons DR, Maile LA, Ling Y, Yarber J, Busby WH. Role of the integrin α V β 3 in mediating increased smooth muscle cell responsiveness to IGF-I in response to hyperglycemic stress. *Growth Horm IGF Res* 2007;17: 265–70
50. Flier JS, Usher P, Moses AC. Monoclonal antibody to the type I insulin-like growth factor (IGF-I) receptor blocks IGF-I receptor-mediated DNA synthesis: clarification of the mitogenic mechanisms of IGF-I and insulin in human skin fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83(3):664–8.
51. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324: 1029–33
52. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579–91
53. Pollak M. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:915.
54. 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
55. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2373–80.
56. Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 2009;9: 798–809
57. van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18: 2569–78
58. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579–91
59. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B, American Diabetes Association, European Association for Study of

- Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:193–203
60. Clinical Guidelines Task Force, International Diabetes Federation. In: *Global Guideline for Type 2 Diabetes*. Brussels: International Diabetes Federation, 2005, pp: 35-8.
61. McIntosh A, Hutchinson A, Home PD. Clinical guidelines and evidence review for Type 2 diabetes: management of blood glucose. Sheffield: University of Sheffield. 2001; 62–5.
62. Goldstein B J, Muler-Wieland D, Tip 2 Diyabet 2004:1-5
63. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo SH, Bardeesy N, Depinho RA, Montminy M, Cantley LC. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005;310:1642–6
64. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167–74.
65. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007;67: 10804–12
66. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304–5.
67. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006; 29:254–8.
68. Vergès B. Clinical interest of PPARs ligands. *Diabetes Metab* 2004; 30: 7-12.
69. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999; 16: 179-92.
70. Gitlin N, Julie NL, Spurr CL. Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med* 1998; 129: 36-37.
71. McCarthy KJ, Routh RE, Shaw W, Welbourne TC, Johnson JH. Troglitazone halts diabetic glomerulosclerosis by blockade of mesangial expansion. *Kidney Int* 2000; 58: 2341-50.

72. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000; 355: 1008-10.
73. Motojima K. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR): Structure, mechanisms of activation and diverse functions. *Cell Structure and Function* 1993; 18: 267-77.
- 74- Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 1999; 354: 141-8.
- 75- Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: Nuclear control of metabolism. *Endocrine Reviews* 1999; 20: 649-88.
76. Ohta K, Endo T, Haraguchi K, Hershman JM, Onaya T. 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
77. Rubenstrunk A, Hanf R, Hum DW, Fruchart JC, Staels B. Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators. *Biochim Biophys Acta* 2007;1771:1065-81
78. Koro C, Barrett S, Qizilbash N. Cancer risks in thiazolidinedione users compared to other anti-diabetic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:485-92
79. Govindarajan R, Ratnasinghe L, Simmons DL, Siegel ER, Midathada MV, Kim L, Kim PJ, Owens RJ, Lang NP. Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *J Clin Oncol* 2007;25:1476-81
80. Ramos-Nino ME, MacLean CD, Littenberg B. Association between cancer prevalence and use of thiazolidinediones: results from the Vermont Diabetes Information System. *BMC Med* 2007;5:17
81. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254-8
82. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77
83. Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol* 2009;46:279-84
84. DeWitt DE, Hirsch IB: Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289:2254-64.

85. Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR: Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002; 25:330-6.
86. Lebovitz HE: Treating hyperglycemia in type 2 diabetes: new goals and strategies. *Cleve. Clin J Med* 2002;69:809-20.
87. Jonasson JM, Ljung R, Talback M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a populationbased follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745–54
88. Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009; 52:1755–65
89. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732–44
90. Shukla A, Grisouard J, Ehemann V, Hermani A, Enzmann H, Mayer D. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:429–41
91. Cox ME, Gleave ME, Zakikhani M, Bell RH, Piura E, Vickers E, Cunningham M, Larsson O, Fazli L, Pollak M. Insulin receptor expression by human prostate cancers. *Prostate* 2009;69:33–40
92. Osteosarkom1 Le Roith D. Insulin glargine and receptor-mediated signalling: clinical implications in treating type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2007;23(8):593-9.
93. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49(6):999-1005
94. Law JH, Habibi G, Hu K, Masoudi H, Wang MY, Stratford AL, Park E, Gee JM, Finlay P, Jones HE, Nicholson RI, Carboni J, Gottardis M, Pollak M, Dunn SE. 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

95. Nathan DM Long-term complications of diabetes mellitus. *N. Engl J Med* 1993;328: 676-685
96. Guilliford MC, Mahabir D. Relationship of health-related quality of life to symptom severity in diabetes mellitus: a study in Trinidad and Tobago. *J Clin Epidemiology* 1999;52: 773-80
97. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103–23
98. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–38
99. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Rosiglitazone and risk of cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2008;31: 1455–60
100. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, Gandini S. Metformin and cancer risk in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1451-61.
101. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Halle' JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009;52:1971–3
102. Edoardo Mannucci, Matteo Monami, Daniela Balzi, Barbara Cresci, Laura Pala, Cecilia Melani, Caterina Lamanna, Ilaria Bracali, Michela Bigiarini, Alessandro Barchielli, Niccolò Marchionni, Carlo Maria Rotella. Doses of Insulin Glargine and Its Analogues and Cancer Occurance In Insulin Treated Type 2 Diabetic Patients, *Diabetes Care* 2010; 10.2337/10-0476