

# Recent research progress on the relationship between diabetes and tumor

Jianping Li Wenjun Chen Zhisheng Wu Min Tang Jun Meng\*

National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen, Guangdong, 518116, China

## Abstract

diabetes and malignant tumor are two common diseases that seriously threaten human health, and their incidence rate is increasing year by year. Nowadays, more and more studies show that malignant tumors are closely related to hyperglycemia and diabetes. Specifically, on the one hand, hyperglycemia and diabetes can increase the incidence of a variety of malignant tumors, and are closely related to the poor prognosis of malignant tumors. On the other hand, some tumors themselves can cause hyperglycemia and diabetes. In addition, hyperglycemia and diabetes may also occur during the treatment of malignant tumors. This article will review the research progress on the relationship between diabetes and the occurrence and development of malignant tumors, as well as the possible mechanism.

## Keywords

diabetes; tumor; hyperglycemia

## 探讨糖尿病和肿瘤关系的最新研究进展

李剑屏 陈文君 吴智生 唐敏 孟珺\*

国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院, 中国·广东 深圳 518116

## 摘要

糖尿病和恶性肿瘤作为严重威胁人类健康的两类常见疾病,其发病率正逐年上升。如今,越来越多的研究表明,恶性肿瘤与高血糖及糖尿病关系紧密。具体而言,一方面,高血糖和糖尿病能够增加多种恶性肿瘤的发病几率,并且与恶性肿瘤的不良预后密切相关。另一方面,部分肿瘤本身可引发高血糖和糖尿病。此外,在恶性肿瘤的治疗过程中,也可能出现高血糖和糖尿病的情况。本文将针对糖尿病与恶性肿瘤发生发展的关系以及可能的机制研究进展进行综述。

## 关键词

糖尿病; 肿瘤; 高血糖

## 1 引言

糖尿病和肿瘤是全球公共卫生领域的关键问题,对人类健康造成了极大威胁。据统计,2022年全球有8.28亿成年人患糖尿病,而全球肿瘤新增病例达1996万例,其中中国肿瘤新发病例和死亡人数均居全球首位。糖尿病作为一种代谢性疾病,主要特征为胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足。胰岛素抵抗会降低机体对血糖的调控能力,致使血糖水平升高。糖尿病患者的恶性肿瘤发生率显著增加,这可能与高血糖、胰岛素抵抗、炎症反应等生物学机制密切相关。常见的

与糖尿病相关的肿瘤有消化道肿瘤,此外,乳腺癌、子宫内膜癌、肾癌、黑色素瘤以及血液系统肿瘤等也与糖尿病有一定关联。深入探究糖尿病与肿瘤之间的关系,有助于制定更加有效的预防和管理策略,从而降低这两类重大疾病对人类健康的不良影响,为公共卫生事业做出积极贡献<sup>[1-3]</sup>。

## 2 糖尿病与肿瘤的关联性

糖尿病患者面临多种恶性肿瘤风险升高,且与不良预后紧密相关。Pearson-Stuttard等指出2型糖尿病与结直肠癌、胆囊癌、胰腺癌、肝癌、乳腺癌和子宫内膜癌密切相关,被称为糖尿病相关肿瘤。研究显示糖尿病患者的恶性肿瘤致死率增加,如结直肠癌、乳腺癌等,同时恶性肿瘤患者中高血糖和糖尿病比例也明显升高。近1/3的胰腺癌患者符合糖尿病诊断标准,部分胰腺导管癌患者在诊断前就已患糖尿病。

多种因素既独立又协同的影响糖尿病与肿瘤的发展。年龄增长使人体代谢功能减弱,易致血糖等代谢指标异常,

【基金项目】Hospital Fund of Chinese Academy of Medical Sciences Cancer Hospital Shenzhen Hospital(E010221005, CFA202201006)。

【作者简介】李剑屏(1992-),女,中国广东化州人,本科,主管药师,从事临床药学研究。

增加糖尿病风险；免疫系统衰退则降低对肿瘤细胞的监视和清除能力。性别差异在糖尿病和肿瘤发病中有体现，男性患胰腺癌、肝癌风险高，女性患乳腺癌、子宫内膜癌风险高，可能与激素水平和生活方式有关<sup>[4]</sup>。

不合理膳食和不良生活习惯也增加糖尿病和肿瘤发生风险。高热量、高脂肪、低纤维饮食致体重增加和胰岛素抵抗，增加糖尿病风险，还可能通过多种机制增加肿瘤风险。经常熬夜打乱生物钟，影响激素分泌和代谢调节。吸烟和过量饮酒更是健康杀手，损害胰腺功能，增加糖尿病风险，还促进多种肿瘤形成发展。

总之，糖尿病与肿瘤关系密切，多种因素共同作用增加两者并发风险，了解这些因素对制定预防和管理策略至关重要<sup>[5]</sup>。

### 3 糖尿病与肿瘤的生物机制

#### 3.1 高血糖

高血糖作为糖尿病的主要特征之一，长期处于此状态会引发一系列生物学变化，增加肿瘤发生风险。

##### 3.1.1 氧化应激增加

在高血糖环境下，细胞内氧化还原状况失衡，活性氧（ROS）等氧化物质生成增多。这些氧化物质能够攻击DNA，导致其结构和功能改变。若损伤不能正确修复，就可能引发基因突变，激活癌基因或抑制抑癌基因，从而启动肿瘤发生进程。

##### 3.1.2 肿瘤微环境酸化

高血糖还能通过糖酵解途径增加乳酸的产生，导致肿瘤微环境酸化。肿瘤细胞可利用乳酸作为能量来源，或通过调节细胞内pH平衡机制适应酸性环境。此外，酸性环境可激活某些蛋白酶，降解细胞外基质，使肿瘤细胞更容易穿透周围组织并进入血管或淋巴管，实现转移。

##### 3.1.3 产生中间产物促进肿瘤细胞增殖

糖酵解过程中的高血糖会产生大量中间产物，如Aller、dihydroxyactone-phosphate (DHAP) 以及 glycerol - 3 - phosphate (G3P) 等。这些中间产物为肿瘤细胞器的合成提供原料，满足肿瘤细胞快速增殖对生物合成物质的需求。

#### 3.2 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗状态下，胰腺β细胞会加大胰岛素分泌以降低血糖水平，从而产生高胰岛素血症。

##### 3.2.1 与肿瘤发生的关联

胰岛素作为一种典型的生长因子，通过胰岛素受体（IR）和胰岛素样生长因子受体1（IGF - 1R）进行信号传递，促进细胞增殖和阻止细胞凋亡。研究证实高胰岛素血症与多种肿瘤如乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌等有关联性。

##### 3.2.2 激活信号通路促进肿瘤细胞增殖

胰岛素结合到肿瘤细胞表面的IR和IGF - 1R，激活Ras - Raf - MAPK和PI3K - AKT信号通路，促进DNA的合成和细胞的增殖。胰岛素与受体结合后，激活Ras蛋白，进

而依次激活Raf、MAPK激酶等一系列蛋白，最终导致转录因子活化，促进细胞周期相关基因表达，推动细胞从G1期进入S期，进行DNA合成和细胞增殖。胰岛素激活该通路后，促进细胞合成代谢、抑制细胞凋亡，为肿瘤细胞生长提供有利条件。

##### 3.2.3 抑制细胞凋亡为肿瘤细胞提供生存优势

胰岛素还能抑制细胞凋亡，使肿瘤细胞获得生存优势。胰岛素通过激活PI3K - AKT等信号通路，上调抗凋亡蛋白如Bcl - 2家族蛋白的表达，同时下调促凋亡蛋白如Bax的表达，从而抑制肿瘤细胞的凋亡。高胰岛素水平对肿瘤发展起着关键性推动作用<sup>[6]</sup>。

#### 3.3 胰岛素样生长因子1（IGF - 1）

IGF - 1是具有广泛生物学活性的生长因子，通过与IGF - 1R受体结合，触发PI3K/Akt和Ras/Raf/MEK/ERK信号通路，推动细胞增殖、分化和存活。

在糖尿病患者中的变化及与肿瘤的关系

在糖尿病患者中，IGF - 1水平通常会上升，这可能与胰岛素抵抗和高胰岛素血症有关。胰岛素抵抗导致机体对胰岛素敏感性降低，胰腺β细胞分泌更多胰岛素。高胰岛素水平刺激肝脏等器官合成和分泌IGF - 1，导致循环中IGF - 1水平升高。研究表明，IGF - 1水平的提升与多种肿瘤如乳腺癌、前列腺癌和肺癌的风险增加密切相关。多项研究发现，人类肿瘤细胞中表达有胰岛素受体（INS - R）和IGF - 1

受体（IGF - 1R）。在正常和异常转换的上皮细胞中，INS - R和IGF - 1R主要通过抗凋亡和促增殖促进肿瘤发展。近年研究发现，肿瘤细胞中磷酸化INS - R和IGF - 1R表达的增加与乳腺癌患者生存率的降低有关。meta分析显示，IGF - 1水平的升高与乳腺癌发生的风险呈正相关，高IGF - 1水平与前列腺癌的发生风险密切相关<sup>[7]</sup>。

#### 3.4 炎症反应

糖尿病是慢性代谢性疾病，长期低度炎症状态是其重要病理特征，可致胰岛素抵抗和β细胞功能损伤。

高血糖状态能激活免疫应答，促使单核细胞、巨噬细胞等分泌炎症细胞因子如TNF - α和IL - 6等。这些因子在糖尿病发生发展中起重要作用，也与肿瘤密切相关。

炎症环境对肿瘤发生发展影响重大。早期驱动胰岛素抵抗，后期可能使β细胞功能下降，还直接或间接促进肿瘤生长、侵袭和转移。

肠道菌群与糖尿病和肿瘤关系密切。在糖尿病患者中，肠道菌群失衡会增加内毒素吸收，通过自身或代谢产物如LPS激活免疫系统，引发炎症反应。这种反应不仅加重糖尿病病情，还可能促进肿瘤发生发展。

#### 3.5 降糖药物与肿瘤发生发展

某些降糖药物可能影响肿瘤的发生发展。

##### 3.5.1 二甲双胍

二甲双胍可能降低各类肿瘤发病风险，抑制肿瘤转移

并阻止肿瘤血管生长。其作用机制可能是激活细胞内能量感受器 AMPk 激酶, 进而抑制 mTOR 信号通路, 减少蛋白质合成及阻断肿瘤细胞增殖和代谢。通过这种方式, 二甲双胍发挥抗肿瘤作用。

### 3.5.2 胰岛素和胰岛素类似物

胰岛素和胰岛素类似物一般有促有丝分裂作用, 可能增加诱发肿瘤的风险。此观点仍存在争议, 尤其是在新的长效德谷胰岛素研究中。接收胰岛素促泌剂的糖尿病患者肿瘤发生率增加, 与胰岛素治疗患者相似。胰岛素和胰岛素类似物可以促进细胞的增殖和生长, 可能增加肿瘤发生的风险。然而, 目前对于胰岛素和胰岛素类似物与肿瘤发生的关系还需要进一步研究来明确<sup>[8]</sup>。

### 3.5.3 噻唑烷二酮类药物

部分学者认为, 使用噻唑烷二酮类药物与糖尿病患者的肺癌、肝癌和结直肠癌发病率降低有关。但部分专家认为, 吡格列酮治疗有一定的致膀胱癌风险。噻唑烷二酮类药物通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) 发挥作用。研究认为, 噻唑烷二酮类药物可以通过调节 PPAR  $\gamma$  信号通路, 抑制肿瘤细胞的生长和增殖, 降低某些肿瘤的发病风险。

### 3.5.4 GLP - 1 和 DPP - 4 抑制剂

GLP - 1 和 DPP - 4 抑制剂治疗对恶性肿瘤发生的影响仍存在争议, 可能与瘤种有关。例如更高的 GLP - 1 受体表达与子宫内膜癌更好的预后相关。GLP - 1 在体内被 DPP - 4 降解, DPP - 4 是一种细胞表面糖蛋白, 在肿瘤进展和转移中发挥重要作用。在多种恶性肿瘤细胞中发现 DPP - 4 水平升高, 且化疗敏感性增加<sup>[9]</sup>。GLP - 1 受体在不同的肿瘤细胞中表达水平不同, 其对肿瘤发生发展的影响也可能因瘤种而异。研究发现, GLP - 1 受体表达较高的子宫内膜癌患者预后较好, 但对于其他肿瘤的影响还需要进一步研究<sup>[10]</sup>。

### 3.5.5 SGLT2 抑制剂

目前大部分学者未发现使用 SGLT2 抑制剂的糖尿病人群的患癌风险增加。然而, 考虑到目前研究观察时间较短, 未来需要长期前瞻性研究和上市后监测研究加以证实。SGLT2 抑制剂通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收, 促进葡萄糖从尿液中排出, 从而降低血糖水平。目前关于 SGLT2 抑制剂与肿瘤发生风险的关系还不明确, 需要进一步的研究来评估其长期安全性<sup>[11]</sup>。

## 4 结语

糖尿病是恶性肿瘤高危因素, 与肿瘤预后紧密相关。糖尿病患者的高血糖、胰岛素抵抗、慢性炎症和氧化应激被认为是促肿瘤发病主因。

虽对两者关联有一定了解, 但仍有问题待解决, 如鉴

定出糖尿病诱发肿瘤的生物标志物, 筛查易患肿瘤的糖尿病患者并制定治疗策略。未来需深入研究糖尿病与肿瘤关系, 以更好地应对双重威胁。

## 参考文献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet*. 2024 Nov 23;404(10467):2077-2093.
- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263.
- [3] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin*. 2010 Jul-Aug;60(4):207-21.
- [4] Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, et al. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jun;6(6):e6-e15.
- [5] Boll D, Verhoeven RH, van der Aa MA, et al. Adherence to national guidelines for treatment and outcome of endometrial cancer stage I in relation to co-morbidity in southern Netherlands 1995-2008. *Eur J Cancer*. 2011 Jul;47(10):1504-10.
- [6] Alkhayyat M, Abou Saleh M, Grewal MK, et al. Pancreatic manifestations in rheumatoid arthritis: a national population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 14;60(5):2366-2374.
- [7] Petrov MS. Diabetes of the exocrine pancreas: American Diabetes Association-compliant lexicon. *Pancreatology*. 2017 Jul-Aug;17(4):523-526. doi: 10.1016/j.pan.2017.06.007. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28655595.
- [8] Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circ Res*. 2018 Sep 14;123(7):886-904.
- [9] Yang F, Takagaki Y, Yoshitomi Y, et al. Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 Accelerates Epithelial-Mesenchymal Transition and Breast Cancer Metastasis via the CXCL12/CXCR4/mTOR Axis. *Cancer Res*. 2019 Feb 15;79(4):735-746.
- [10] Amin S, Boffetta P, Lucas AL. The Role of Common Pharmaceutical Agents on the Prevention and Treatment of Pancreatic Cancer. *Gut Liver*. 2016 Sep 15;10(5):665-71.
- [11] Tang H, Dai Q, Shi W, et al. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia*. 2017 Oct;60(10):1862-1872.