

2型糖尿病与前列腺癌发生及进展的关系探讨

贾树森¹, 陈国俊^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院泌尿外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年10月23日; 录用日期: 2022年11月18日; 发布日期: 2022年11月25日

摘 要

2型糖尿病(T2DM)和前列腺癌(PCa)是影响公民健康的两大严重的疾病。T2DM可增加多种恶性肿瘤的发生及进展, 如结肠癌、胰腺癌等, 但目前学界关于T2DM与PCa两者之间的关系尚有争议。研究发现T2DM通过多种机制影响PCa发生及进展: 高血糖状态、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、性激素水平、降糖药物等。本文就T2DM与PCa发生发展的相关性及其可能影响机制的相关研究进展进行综述。

关键词

2型糖尿病, 前列腺癌, 相关性, 机制

The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus with the Occurrence and Progression of Prostate Cancer

Shusen Jia¹, Guojun Chen^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Urology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 23rd, 2022; accepted: Nov. 18th, 2022; published: Nov. 25th, 2022

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and prostate cancer (PCa) are two serious diseases affecting the health of citizens. T2DM can increase the occurrence and progression of various malignant tumors, such as colon cancer and pancreatic cancer. However, the relationship between T2DM and PCa is still controversial. Studies have found that T2DM affects the occurrence and progression of PCa

*通讯作者。

文章引用: 贾树森, 陈国俊. 2 型糖尿病与前列腺癌发生及进展的关系探讨[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10748-10752. DOI: 10.12677/acm.2022.12111548

through multiple mechanisms: hyperglycemia, hyperinsulinemia, insulin resistance, sex hormone levels, hypoglycemic drugs, etc. This article reviews the research progress on the correlation between T2DM and the development of PCa and its possible influencing mechanism.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Prostate Cancer, Correlation, Mechanism

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和前列腺癌(prostate cancer, PCa)是影响全球公民身体健康的两大日益严重的问题。随着我国城市化发展, T2DM 的发病率逐年升高, 依据 WHO 的预测, 到 2035 年全世界 T2DM 患病人数将由 3.82 亿上涨至 5.92 亿[1], T2DM 已成为世界范围内的主要公共卫生问题。与此同时, PCa 的发病率逐年上升, 根据(GLOBOCAN 2020) [2]显示, PCa 目前是男性中第二常见的恶性肿瘤, 占男性癌症死亡的第 5 位, PCa 在世界不同区域发病率存在较大差异, 在北欧地区前列腺癌的发病率最高(83.4/10 万), 而在亚洲地区发病率较低(发病率 < 20.0/10 万), 发达国家发病率显著高于发展中国家, Hsing [3]等人研究也表明 PCa 的发病率与生活方式及饮食方式有着强相关性。随着我国老龄人口逐渐增加、饮食及生活方式的变化, T2DM 和 PCa 的发病率均呈逐年上升趋势, 两种疾病之间的关联性越来越受到学者关注。本文主要针对 T2DM 与 PCa 的相关性及二者之间的作用机制的目前研究进展进行综述。

2. T2DM 与 PCa 的相关性

相关研究已经明确 T2DM 与多种癌症的发生均有密切的相关性, 在 T2DM 患者中结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌等恶性肿瘤的发病率均较非糖尿病患者有增加[3] [4] [5], 相关的机制包括胰岛素样生长因子(IGF-1)以及长期的高血糖状态、高胰岛素血症及胰岛素抵抗等多种因素[6] [7]。PCa 在发病早期作为激素敏感性肿瘤, 与作为代谢性疾病的 T2DM 与其有着密切的关系, 但目前关于两种疾病的关系目前仍存在一些争议, 多项研究表明 T2DM 与 PCa 发病呈正相关, Tseng [8]对中国台湾 40~64 岁年龄段人群健康数据分析显示 T2DM 患者患 PCa 的风险是非糖尿病患者的 5.83 倍(95% CI: 5.11~6.66, $P < 0.01$); Li 等[9]统计分析了 22458 例日本人群, 发现 T2DM 患者比非糖尿病患者患高级别 PCa 的风险高出 89% (95% CI: 1.02~3.50, $P < 0.05$)。与之相反, 也有很多研究呈现不同观点, 一项涵盖了 45 项研究涉及 810 万人的荟萃分析[10]显示 T2DM 与 PCa 风险之间呈现显著的负相关(RR 0.86, 95% CI 0.80~0.92, $P < 0.01$), 并且美国癌症学会和美国糖尿病学会在 2010 年发表的共识[11]中也指出糖尿病患者比正常人群患 PCa 的风险更低。以上关于 T2DM 与 PCa 的发生及进展关系的研究结论存在争议, 这可能是由于在不同研究中, 所研究的种族人群、饮食及生活方式、T2DM 的病程以及降糖药物的使用等差异造成的。

3. T2DM 对 PCa 发生和发展可能的影响机制

1) 高血糖状态。高血糖为肿瘤细胞的增殖和侵袭提供了适宜的环境。Li [12]等学者通过对 391 例前列腺癌患者研究, 发现高血糖的 PCa 患者具有更高的 Gleason 评分($GS \geq 7$); 此外还通过对前列腺癌细胞

的体外培养,发现高血糖状态能够诱导 PCa 细胞中的 miR-301a 表达,引起 Smad4 及 p21 的蛋白水平下调,导致癌细胞的分裂周期改变,从而促使 PCa 细胞增殖。另一方面,长期高血糖状态会引起毛细血管基底膜增厚以及通透性下降,细胞的有氧呼吸发生障碍,代偿性糖酵解加强,而这种受损的细胞具有去极化的特征,能够在细胞淘汰过程中存活下来,并最终逐渐转化为肿瘤细胞;除此之外,肿瘤细胞的唯一能量供应方式是以葡萄糖为原料进行无氧酵解,所以无氧酵解能力相对强的肿瘤细胞比正常细胞更能适应高血糖状态而生存下来[13]。

2) 高胰岛素血症与胰岛素抵抗。胰岛素具有促进细胞有丝分裂的作用,是一种在肿瘤形成和发展中起重要作用的因子,在 T2DM 患者普遍具有高胰岛素血症。胰岛素结合胰岛素受体,通过胰岛素受体底物-1/丝裂原活化蛋白激酶(IRS-1/MAPK)途径以及磷酸肌醇-3 激酶/Akt(PI3K-Akt)途径等,调控细胞增殖和蛋白质合成,并抑制细胞的凋亡,最终促进肿瘤的发生和发展[14]。Albanes 等[15]研究显示血清胰岛素的水平与高级别 PCa 发生的风险呈正相关。胰岛素抵抗指胰岛素在外周靶组织中起的作用受损,Hsing 等[16]报道以中国人群为基础的病例对照研究,结果显示胰岛素抵抗患者患 PCa 风险更高。白培德等[17]认为在 T2DM 的整个发病过程中胰岛素水平是变化的,发病早期由于胰岛素抵抗使得体内的胰岛素分泌增加,这可能会促进 PCa 的发生及进展;而在发病晚期,由于胰岛 β 细胞减少,体内内源性胰岛素水平下降,这一点可能成为 PCa 发生及进展的保护因素。

3) 胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)。IGF-1 是一种功能与胰岛素相似的多肽物质,是重要的促有丝分裂因子。高胰岛素血症可导致 IGF 结合蛋白-1 (IGFBP-1)以及 IGF 结合蛋白-2 (IGFBP-2)水平降低,游离的 IGF-1 水平及生物活性增加,高水平及高活性的 IGF-1 被认为是包括 PCa 等多种恶性肿瘤的发生的易感因素[14]。目前研究发现 IGF-1 可通过与胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)结合来影响 PCa 细胞的增殖与迁移[18]。Hellowell [19]对 54 份 PCa 样本研究发现,相比于良性前列腺增生组织,IGF-1R 在 PCa 组织中 mRNA 和蛋白水平均有显著上调,提示 IGF-1R 的过表达与 PCa 发生呈正相关。

4) 血管内皮生长因子(VEGF)。VEGF 作为已知作用最强的促进血管生成因子,作用于血管内皮细胞,引起内皮细胞分裂增殖及新血管形成,在肿瘤领域研究中 VEGF 有相当重要的地位。Bermont 等[20]通过体外实验研究发现高水平的胰岛素具有增强 VEGF 分泌的作用,进而促进肿瘤血管新生,并最终促进了肿瘤的发生与发展。

5) 瘦素。瘦素是一种蛋白质类激素,主要分布于人体的下丘脑、脂肪、肝脏等组织中,可通过与其对应的受体相互作用形成信号传导通路来介导抑制食欲。由于此通路是胰岛素的生物转导通路之一,所以瘦素可能在 T2DM 的某个发病环节起作用。此外,瘦素还可以通过如 IGF-1、白介素-6 (IL-6)等细胞因子促进 PCa 细胞增殖。基础研究表明,血液中高水平的瘦素可以使患 PCa 的危险显著增加[21]。

6) 炎症反应。T2DM 患者长期处于高血糖状态会引起一系列的炎症因子产生,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 和环氧合酶-2 (COX-2)等,这些炎症因子会通过一系列信号转导,激活细胞内外一系列具有生物活性的酶联反应,形成有利于肿瘤的微环境;另一方面炎症反应过程中所产生的氧自由基能够损伤细胞内 DNA 结构,促进肿瘤细胞增殖,并可诱导上皮-间质转化,促进 PCa 的发生发展[22] [23]。

7) 性激素水平。睾酮、雄烯二酮在芳香化酶的催化作用下分别形成雌酮和雌二醇,T2DM 人群体内的芳香化酶含量较正常人群高,进而引起血清雄激素水平降低而雌激素水平升高,血清睾酮被认为是 PCa 重要的危险因素,相关研究也证实了 T2DM 患者血清睾酮水平普遍较正常人群低[24],这使得目前多数学者认为 T2DM 对 PCa 的进展有保护作用。

8) 二甲双胍等降糖药物影响。二甲双胍是 T2DM 一线的治疗药物,近年来研究发现使用二甲双胍治疗的 T2DM 患者 PCa 的发病率及死亡率比没有使用二甲双胍组低,使用二甲双胍可以起到保护 PCa 的

生及发展作用[25][26]。在实验室研究中,二甲双胍已被证明有抑制细胞增殖并引起肿瘤细胞株周期停滞作用[27]。Seibel 等[28]研究认为二甲双胍可能通过降低胰岛素及 IGF-1 的水平,影响其下游的 PI-3K/Akt 信号通路,抑制 PCa 细胞的增殖。

4. 总结

综上所述, T2DM 与 PCa 的发生及发展密切相关,目前关于二者之间关系的研究尚有争议。从现有研究来看,血糖、胰岛素、性激素及降糖药物等因素都可能影响了 PCa 发生与进展,但关于两种疾病之间影响的作用机制仍然不够明确,因此有必要进行深入长期的研究,尽可能使患者受益。

参考文献

- [1] Stefan, Z.L., Harald, S., Andreas, F., et al. (2014) Antihyperglycaemic Therapies and Cancer Risk. *Diabetes & Vascular Disease Research*, **11**, 371-389. <https://doi.org/10.1177/1479164114549553>
- [2] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3): 63-69.
- [3] Hsing, A.W., Sakoda, L.C. and Chua, S. (2007) Obesity, Metabolic Syndrome, and Prostate Cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **86**, 843S-857S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.3.843S>
- [4] Luo, S., Li, J.Y., Zhao, L.N., et al. (2016) Diabetes Mellitus Increases the Risk of Colorectal Neoplasia: An Updated Meta-Analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **40**, 110-123. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.05.021>
- [5] Ryu, T.Y., Park, J. and Scherer, P.E. (2014) Hyperglycemia as a Risk Factor for Cancer Progression. *Diabetes & Metabolism Journal*, **38**, 330-336. <https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.5.330>
- [6] Burton, A., Martin, R.M., Holly, J., et al. (2013) Associations of Adiponectin and Leptin with Stage and Grade of PSA-Detected Prostate Cancer: The Protect Study. *Cancer Causes & Control: CCC*, **24**, 323-334. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0118-4>
- [7] Gennigens, C., Menetrier-Caux, C. and Droz, J.P. (2006) Insulin-Like Growth Factor (IGF) Family and Prostate Cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **58**, 124-145. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.10.003>
- [8] Tseng, C.H. (2011) Diabetes and Risk of Prostate Cancer: A Study Using the National Health Insurance. *Diabetes Care*, **34**, 616-621. <https://doi.org/10.2337/dc10-1640>
- [9] Li, Q., Kuriyama, S., Kakizaki, M., et al. (2010) History of Diabetes Mellitus and the Risk of Prostate Cancer: The Ohsaki Cohort Study. *Cancer Causes Control*, **21**, 1025-1032. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9530-9>
- [10] Bansal, D., Bhansali, A., Kapil, G., et al. (2013) Type 2 Diabetes and Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, **16**, 151-158. <https://doi.org/10.1038/pcan.2012.40>
- [11] Giovannucci, E., Harlan, D.M., Archer, M.C., et al. (2010) Diabetes and Cancer: A Consensus Report. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **60**, 207-221. <https://doi.org/10.3322/caac.20078>
- [12] Li, X., Li, J., Cai, Y., et al. (2018) Hyperglycaemia-Induced miR-301a Promotes Cell Proliferation by Repressing p21 and Smad4 in Prostate Cancer. *Cancer Letters*, **418**, 211-220. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.031>
- [13] Vaupel, P., Schmidberger, H. and Mayer, A. (2019) The Warburg Effect: Essential Part of Metabolic Reprogramming and Central Contributor to Cancer Progression. *International Journal of Radiation Biology*, **95**, 912-919. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589653>
- [14] Hua, F., Yu, J.J. and Hu, Z.W. (2016) Diabetes and Cancer, Common Threads and Missing Links. *Cancer Letters*, **374**, 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.02.006>
- [15] Albanes, D., Weinstein, S.J., Wright, M.E., et al. (2009) Serum Insulin, Glucose, Indices of Insulin Resistance, and Risk of Prostate Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **101**, 1272-1279. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp260>
- [16] Hsing, A.W., Gao, Y.T., Chua, S.J., et al. (2003) Insulin Resistance and Prostate Cancer Risk. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **95**, 67-71. <https://doi.org/10.1093/jnci/95.1.67>
- [17] 白培德, 黄海超, 秦家轩, 等. 糖尿病与前列腺癌发生及进展的关系研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2018, 33(6): 450-453.
- [18] Pandini, G., Frasca, F., Mineo, R., et al. (2002) Insulin/Insulin-Like Growth Factor I Hybrid Receptors Have Different Biological Characteristics Depending on the Insulin Receptor Isoform Involved. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 39684-39695. <https://doi.org/10.1074/jbc.M202766200>

- [19] Hellawell, G.O., Turner, G.D., Davies, D.R., *et al.* (2002) Expression of the Type 1 Insulin-Like Growth Factor Receptor Is Up-Regulated in Primary Prostate Cancer and Commonly Persists in Metastatic Disease. *Cancer Research*, **62**, 2942-2950. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(02\)80120-8](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(02)80120-8)
- [20] Bermont, L., Lamielle, F., Lorchel, F., *et al.* (2001) Insulin Up-Regulates Vascular Endothelial Growth Factor and Stabilizes Its Messengers in Endometrial Adenocarcinoma Cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **86**, 363-368. <https://doi.org/10.1210/jc.86.1.363>
- [21] Angel, C.Z., Iguacel, I., Mullee, A., *et al.* (2020) Appetite-Regulating Hormones-Leptin, Adiponectin and Ghrelin- and the Development of Prostate Cancer: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, **23**, 11-23. <https://doi.org/10.1038/s41391-019-0154-1>
- [22] Aggarwal, B.B., Vijayalekshmi, R.V. and Sung, B. (2009) Targeting Inflammatory Pathways for Prevention and Therapy of Cancer: Short-Term Friend, Long-Term Foe. *Clinical Cancer Research*, **15**, 425-430. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0149>
- [23] Pothiwala, P., Jain, S.K. and Yaturu, S. (2009) Metabolic Syndrome and Cancer. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **7**, 279-288. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0065>
- [24] Grossmann, M., Panagiotopoulos, S., Sharpe, K., *et al.* (2009) Low Testosterone and Anaemia in Men with Type 2 Diabetes. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, **70**, 547-553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03357.x>
- [25] Azoulay, L., Dell'Aniello, S., Gagnon, B., *et al.* (2011) Metformin and the Incidence of Prostate Cancer in Patients with Type 2 Diabetes. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **20**, 337-344. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0940>
- [26] Evans, J.M., Donnelly, L.A., Emslie-Smith, A.M., *et al.* (2005) Metformin and Reduced Risk of Cancer in Diabetic Patients. *BMJ*, **330**, 1304-1305. <https://doi.org/10.1136/bmj.38415.708634.F7>
- [27] Ben, S.I., Laurent, K., Loubat, A., *et al.* (2008) The Antidiabetic Drug Metformin Exerts an Antitumoral Effect *in Vitro* and *in Vivo* through a Decrease of Cyclin D1 Level. *Oncogene*, **27**, 3576-3586. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1211024>
- [28] Seibel, S.A., Chou, K.H., Capp, E., *et al.* (2008) Effect of Metformin on IGF-1 and IGFBP-1 Levels in Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **138**, 122-124. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.02.001>