

Received: 2012.11.06  
Accepted: 2013.03.08  
Published: 2013.05.21

## Znaczenie ładunku glikemicznego diety w rozwoju chorób nowotworowych

### The importance of glycemic load of the diet in the development of cancer

Katarzyna Dudziak, Bożena Regulska-Ilow

Zakład Dietetyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

#### Streszczenie

Leczenie pacjentów z chorobą nowotworową obejmuje nie tylko odpowiednią terapię farmakologiczną, rehabilitacyjną, psychologiczną, ale także dietetyczną, mającą na celu przeciwdziałanie procesowi wyniszczenia nowotworowego (kacheksji). W pracy omówiono badania na temat związku wysokiego ładunku glikemicznego diety z ryzykiem rozwoju poszczególnych rodzajów nowotworów. Hiperglikemia poposiłkowa, a więc duże stężenie wolnej glukozy we krwi, wpływa w sposób znaczący na wzrost i proliferację komórek nowotworowych. Sprzyja powstawaniu wielu zmian metabolicznych, tak na poziomie komórkowym, jak i tkankowym organizmu. Przewlekła hiperglikemia poposiłkowa, występująca w cukrzycy typu 2, dodatkowo potęguje wszystkie te zmiany. Choć wyniki badań epidemiologicznych na temat powiązania ogólnego ryzyka rozwoju choroby nowotworowej czy poszczególnych rodzajów nowotworów są niejednorodne, większość z nich wskazuje na podwyższenie tego ryzyka wraz ze wzrostem ŁG diet. Badania wskazują także na korzystny wpływ ograniczenia ilości łatwo przyswajalnych węglowodanów w diecie na stabilizację choroby oraz na lepszą tolerancję chemio- lub radioterapii przez pacjenta. Konieczne są jednak dalsze badania.

**Słowa kluczowe:** ładunek glikemiczny • hiperglikemia poposiłkowa • choroby nowotworowe • kacheksja

#### Summary

Treatment of cancer involves not only appropriate pharmacological or psychological therapy and rehabilitation, but also diet aimed at prevention of the process of cachexia. Postprandial hyperglycemia exerts a significant effect on the growth and proliferation of tumor cells. It promotes formation of a number of metabolic changes in every tissue of the organism. Chronic postprandial hyperglycemia, occurring in type 2 diabetes, enhances all these changes. Although the results of epidemiological studies on the relationship between the overall risk of cancer development, or tumors in different parts of the organism, are heterogeneous, most of them indicate that the risk increases with an increase in glycemic load of the examined population's diets. Researchers also suggest a beneficial effect of limiting the amount of easily assimilable carbohydrate in the diet to stabilize the disease and for better tolerance of chemo- or radiation therapy. However, further studies are required.

**Keywords:** glycemic load • postprandial hyperglycemia • cancer • cachexia

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1050032>

**Word count:** 7651  
**Tables:** –  
**Figures:** –  
**References:** 80

**Adres autorki:** dr hab. Bożena Regulska-Ilow, Zakład Dietetyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu ul. Parkowa 34, 51-616 Wrocław; email: bozena.regulska-ilow@umed.wroc.pl

**Wykaz skrótów:** **AGEs** – końcowe produkty zaawansowanej glikacji (advanced glycation endproducts), **AKT** – onkogen kodujący kinazę białkową (protein kinase oncogene), **Akt/PKB** – kinaza białkowa Akt/B (protein kinase Akt / B), **ATP** – adenosynotrifosforan (adenosine triphosphate), **BMI** – wskaźnik masy ciała (body mass index), **CaRP** – całodzienna racja pokarmowa (daily food rations), **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein), **DK** – dieta ketogenna (ketogenic diet), **DU145** – komórki ludzkiego nowotworu prostaty (human prostate carcinoma cell line), **EGF** – epidermalny czynnik wzrostu (epidermal growth factor), **EPIC** – European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, **ER** – receptor estrogenowy (estrogene receptor), **FFQ** – częstotliwościowo-ilościowy kwestionariusz spożycia (food frequency questionnaire), **GDNF** – glejopochodny czynnik wzrostu nerwów (glial cell line-derived neurotrophic factor), **GLUT1, GLUT3, GLUT12** – transporter glukozy 1, 3, 12 (glucose transporter typ 1, 3, 12), **HIF** – czynnik transkrypcyjny indukowany niedotlenieniem (hypoxia-inducible factors), **HPFS** – Health Professionals Follow-up Study, **HT29** – komórki ludzkiego nowotworu okrężnicy (human colon adenocarcinoma grade II cell line), **HR** – współczynnik ryzyka (hazards ratio), **LDH** – dehydrogenaza mleczanowa (lactate dehydrogenase), **IG** – indeks glikemiczny (glycemic index), **IGF-1** – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (insulin-like growth factor 1), **IL** – obciążenie insulinowe (insulin load), **IL-1, -6, -18** – interleukina 1, 6, 18 (interleukin-1, -6, -18), **KRAS** – onkogen kodujący białko K-Ras (V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), **K-Ras** – białko K-Ras (K-Ras protein), **ŁG** – ładunek glikemiczny (glycemic load), **MAPk** – kinaza białkowa aktywowana przez mitogeny (mitogen-activated protein kinase), **MiaPaCa2** – komórki ludzkiego nowotworu trzustki (human pancreatic carcinoma cell line), **MYC** – onkogen kodujący czynnik transkrypcyjny Myc (oncogene coding transcription factor Myc), **Myc** – czynnik transkrypcyjny Myc (transcription factor Myc), **NECSS** – National Enhanced Cancer Surveillance System, **(NIH)-AARP Diet and Health Study** – National Institutes of Health and American Association of Retired Persons Diet and Health Study, **NHS** – Nurses' Health Study, **OGTT** – test doustnego obciążenia glukozą (oral glucose tolerance test), **OR** – iloraz szans (odds ratio), **P53** – białko P53 (P53 protein), **PEP** – fosfoenolopirogronian/kwas fosfoenolopirogronianowy (phosphoenolpyruvic acid), **PET** – pozytonowa tomografia emisyjna (positron emission tomography), **PKC** – kinaza proteinowa C (protein kinase C), **PKC-β2** – izoforma β2 kinazy proteinowej C (β2 isoform of protein kinase C), **PR** – receptor progesteronowy (progesterone receptor), **RAGE** – receptor AGEs (receptor for advanced glycation endproducts), **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species), **r** – współczynnik korelacji Spearmana, **RR** – ryzyko względne (relative risk), **TGF-β** – transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor β), **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor α), **TRAP** – całkowita antyoksydacyjna pojemność osocza (total radical-trapping antioxidant parameter), **Tumor M2-PK** – izoforma kinazy pirogronianowej (Tumor M2 isoform of pyruvic kinase), **VEGF** – śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (vascular endothelial growth factor).

## WSTĘP

Nowotwór to niekontrolowany rozplam własnych, lecz zmienionych czynnościowo komórek organizmu. Komórki nowotworowe charakteryzuje wiele cech odróżniających je od komórek „normalnych”: nieograniczony potencjał replikacyjny, wytwarzanie własnych czynników wzrostowych, niewrażliwość na zewnętrzne czynniki hamujące wzrost, zakłócenie mechanizmów apoptotycznych, zdolność tworzenia przerzutów i do angiogenezy (tworzenia własnej sieci naczyń krwionośnych) [33]. Autorzy innej publikacji dodają cztery nowe cechy: ucieczkę spod nadzoru immunologicznego, metaboliczne przeprogramowanie podczas hipoksji, indukowanie stanu zapalnego oraz genomową niestabilność [54].

Leczenie chorych z chorobą nowotworową obejmuje nie tylko odpowiednią terapię farmakologiczną, rehabilitacyjną, psychologiczną, ale także dietetyczną,

mającą na celu przeciwdziałanie procesowi wyniszczenia nowotworowego (kacheksji) [5]. Kacheksja to proces złożony. W wyniku obecności nowotworu w organizmie dochodzi przede wszystkim do przewlekłego stanu zapalnego, z uwolnieniem cytokin prozapalnych, co prowadzi do rozregulowania metabolizmu i zintensyfikowania przemian katabolicznych względem anabolicznych. Najczęstszymi objawami wyniszczenia nowotworowego są: spadek masy tłuszczowej, znużenie, jadłowstręt, obrzęki, niedokrwistość [5].

Powstawaniu zmian metabolicznych w procesie wyniszczenia nowotworowego sprzyja pojawiająca się w organizmie hiperglikemia. Hiperglikemia to zwiększone stężenie glukozy we krwi przekraczające wartości przyjęte za prawidłowe, występujące wskutek upośledzonego transportu glukozy do komórek organizmu. Może występować na czczo lub po spożyciu

posiłku (poposiłkowa) [80]. Do oceny zdolności danego produktu czy potrawy do zwiększania poziomu glikemii stosuje się pojęcie indeksu i ładunku glikemicznego. Indeks glikemiczny (IG) to klasyfikacja produktów żywnościowych na podstawie ich wpływu na stężenie glukozy we krwi w 2-3 godziny po ich spożyciu (glikemia poposiłkowa). IG jest definiowany jako średni, procentowy wzrost stężenia glukozy we krwi po spożyciu, przez reprezentatywną statystycznie grupę ludzi, porcji produktu zawierającej 50 g przyswajalnych węglowodanów, w porównaniu do produktu standardowego, najczęściej glukozy (IG = 100%). Produkty dzieli się na te: o niskim IG (IG < 55%), średnim (IG: 55-70%) i wysokim (IG > 70%) [28]. Istnieją jednak też produkty o IG wyższym od 100%, np. maltoza: IG = 105% [29]. Ładunek glikemiczny (ŁG) jest wskaźnikiem rzeczywistego wpływu porcji przyjmowanego produktu żywnościowego lub potrawy zawierającej węglowodany, na glikemię poposiłkową. ŁG jest iloczynem IG oraz zawartości węglowodanów przyswajalnych w porcji produktu [30] i może przyjmować następujące zakresy wartości: niski (ŁG < 10 g), średni (ŁG: 10-20 g) oraz wysoki (ŁG > 20 g). ŁG całodniowej racji pokarmowej (ŁG CaRP) jest sumą ŁG wszystkich produktów spożytych w ciągu dnia. Dzienny ŁG określa się jako mały (ŁG < 80 g), średni (ŁG: 80-120 g) oraz duży (ŁG > 120 g) [8].

Stałe przyjmowanie posiłków powodujących hiperglikemię jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób przewlekłych, takich jak: otyłość, choroby sercowo-naczyniowe i cukrzyca typu 2 [27]. Cukrzyca typu 2, charakteryzująca się przewlekłą hiperglikemią oraz w początkowej fazie hiperinsulinemią, sprzyja glikacji białek, niektórych frakcji lipidowych, zwiększeniu reaktywności płytek krwi, nasilaniu dynamiki stresu oksydacyjnego [27], co może nasilać procesy nowotworzenia w organizmie.

Przeprowadzono wiele badań epidemiologicznych celem oceny ryzyka rozwoju chorób nowotworowych w różnych umiejscowieniach, w zależności od wartości ładunku glikemicznego (ŁG), diet stosowanych przez osoby badane oraz wpływu hiperglikemii na rokowania u tych osób. Rozstrzygnięcia natomiast wymaga zagadnienie odpowiedniej zawartości węglowodanów w diecie i jej ŁG, który umożliwi pacjentowi stosowanie zaleceń dietetycznych podczas całej terapii i jednocześnie takiej, która nie spowoduje progresji rozwoju nowotworu, ani nie osłabi skuteczności chemio- i radioterapii.

W pracy przedstawiono mechanizmy wpływu hiperglikemii poposiłkowej na rozwój choroby nowotworowej oraz dokonano przeglądu badań epidemiologicznych na temat możliwego powiązania wysokiego ŁG > 20 diety z ryzykiem rozwoju poszczególnych rodzajów nowotworów. Przedstawiono także wyniki doniesień naukowych na temat zastosowań diety o niskim ŁG lub z ograniczeniem zawartości węglowodanów w terapii choroby nowotworowej.

## MECHANIZM POWSTAWANIA NOWOTWORU I ZNACZENIE HIPERGLIKEMII W PROCESIE NOWOTWORZENIA

Transformacja nowotworowa komórek (kancerogeneza) to proces ciągły, mogący trwać latami. Można wyróżnić w nim trzy podstawowe etapy: inicjację, promocję oraz progresję [14]. Inicjacja zachodzi w chwili wystąpienia pierwszej nieodwracalnej mutacji, która zostanie przekazana komórkom potomnym w czasie trwania cyklu komórkowego. Mutacją powstającą najczęściej w komórkach podczas kancerogenezy jest uszkodzenie DNA mitochondrialnego prowadzące do upośledzenia oddychania komórkowego [77], w którym komórka uzyskuje energię potrzebną do przeżycia.

Procesy metaboliczne zachodzące w komórkach proliferujących wymagają znacznie większego dopływu składników odżywczych oraz energii w celu powielenia wszystkich struktur podczas każdego cyklu komórkowego [78]. Energia wykorzystywana w tych procesach wyzwalana jest podczas rozpadu wysokoenergetycznych wiązań adenylozotrójfosforanu (ATP), pochodzącego głównie z dwóch źródeł: glikolizy i cyklu Krebsa. Glikoliza obejmuje wiele reakcji metabolizujących glukozę do pirogronianu, który następnie przechodzi do cyklu Krebsa i dalej do łańcucha oddechowego w mitochondriach. W warunkach ograniczonego dostępu tlenu, pirogronian nie przechodzi do cyklu Krebsa, ale jest przekształcany w kwas mlekowy przez dehydrogenazę mleczanową (LDH) w procesie oddychania beztlenowego, czyli fermentacji [70]. Fermentacja jest procesem mniej wydajnym energetycznie niż oddychanie tlenowe. Niemniej jednak komórki nowotworowe mogą uzyskać tę samą ilość energii w procesie fermentacji, co „normalne” komórki w procesie tlenowego oddychania komórkowego [78]. Dzieje się tak, gdyż intensywność glikolizy w komórkach nowotworowych jest średnio 124-krotnie wyższa niż glikoliza zachodząca w „niezmienionych” erytrocytach oraz wzrasta wraz ze stężeniem wolnej glukozy we krwi [78].

Komórki nowotworowe absorbują glukozę bardzo wydajnie dzięki nadekspresji przebłonowych transporterów glukozy, zwłaszcza postaci GLUT1, GLUT3 i GLUT12, co wyrównuje ewentualny niedostatek energetyczny [35,50]. Zdolność do efektywnego pozyskiwania energii w procesie oddychania beztlenowego jest czynnikiem warunkującym przetrwanie komórek nowotworowych [77]. Kidd i wsp. [34] oraz John [33] w swoich badaniach wykazali, że oddychanie beztlenowe nie jest procesem zachodzącym w cyklu komórkowym „normalnych” komórek organizmu. Warburg [78] stwierdził natomiast, że odbywa się on w czasie toczącego się procesu różnicowania się komórek organizmu i ze względu na sposób pozyskiwania energii podzielił ten proces na trzy stadia. Pierwszym z nich jest stadium embrionalne, w którym dominuje beztlenowe pozyskiwanie energii (oddychanie beztlenowe) i tylko w niewielkim stopniu zachodzi oddychanie tlenowe. Następne jest stadium stacjonarne, a więc stadium zróżnicowanych komórek organizmu, w którym pozyskiwanie energii zachodzi na drodze tlenowej. Ostatnim, trzecim

stadium jest kancerogeneza, w którym dominującym sposobem pozyskiwania energii jest oddychanie beztlenowe, na skutek upośledzonej funkcji mitochondriów.

Warburg [78] stwierdził ponadto, że to właśnie uszkodzenie mitochondriów „normalnych” komórek powoduje, że przystosowują one swój metabolizm do przeżycia zarówno w warunkach beztlenowych jak i tlenowych. Błędne natomiast jest przekonanie, że to środowisko beztlenowe, rozwijające się wskutek wzrostu masy nowotworowej, wymusza przystosowanie się komórek do fermentacji [78]. Proces beztlenowego pozyskiwania energii przez komórki nowotworowe, nawet w warunkach dostępności wystarczającej ilości tlenu, nazwano od nazwiska jego odkrywcy efektem Warburga lub glikolizą tlenową [78]. Podobny proces odbywa się w mięśniach poddanych dużemu wysiłkowi (cykl Coriego) [70], z tym że tkanka nowotworowa wytwarza 8-krotnie więcej kwasu mlekowego niż tkanka mięśniowa, w takim samym odstępie czasu. Warburg [76] wykazał też, że komórki nowotworowe w procesie glikolizy tlenowej wykorzystują tylko heksozy. Oprócz glukozy, która jest najszybciej absorbowana i metabolizowana, wykorzystują także: mannozę, fruktozę i najslabiej galaktozę. Wysokie powinowactwo komórek nowotworowych do glukozy wykorzystywane jest w procesie diagnozowania umiejscowienia ognisk nowotworowych metodą PET (pozytonowej tomografii emisyjnej), w którym substratem reakcji jest fluorodeoksyglukoza [45].

Następny etap kancerogenezy - promocja, może również trwać kilka lat i charakteryzuje się nagromadzeniem licznych zmian genetycznych oraz epigenetycznych, czyli zmian ekspresji różnych genów. W tym czasie dochodzi do mutacji onkogenów, takich jak: AKT, MYC i KRAS, Produkty ich ekspresji stymulują wychwytywanie glukozy przez komórkę i nasilających glikolizę. Kinaza Akt przyczynia się do progresji nowotworów przez hamowanie apoptozy komórek oraz regulowanie ich zdolności do migracji i inwazji. Jest także jednym z efektorów działania insuliny, zwiększa wychwytywanie i utylizację glukozy w komórkach nowotworowych [23]. Z kolei czynnik transkrypcyjny Myc zwiększa ekspresję innych genów odpowiedzialnych za metabolizm komórkowy [75]. Dochodzi również do uszkodzenia genów supresorowych zapobiegających rozwojowi nowotworu, np. P53. Supresor ten odpowiedzialny jest za stymulację procesu oddychania w mitochondriach. Mutacja tego genu powoduje zintensyfikowanie glikolizy [79]. Na tym etapie kancerogenezy dochodzi także do zwiększenia aktywności różnych czynników wzrostu komórek, takich jak: epidermalny czynnik wzrostu (EGF), transformujący czynnik wzrostu (TGF) i in., powodujących namnażanie się komórek nowotworowych [2].

Namnażanie się komórek nowotworowych powoduje zmniejszenie dyfuzji substancji odżywczych oraz tlenu do komórek. Niedotlenienie prowadzi do stabilizacji czynnika transkrypcyjnego indukowanego niedotlenieniem (HIF), który dodatkowo intensyfikuje proces glikolizy. Zwiększa on także aktywność śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (VEGF). Ten z kolei stymuluje angiogenezę, umożliwiając dostarczanie przez krew substancji

odżywczych dla komórek nowotworowych [2]. Czynnik VEGF jest wyjątkowo czuły na stężenie glukozy we krwi. Dowiedziono, że hiperglikemia jest silnym stymulatorem aktywności VEGF i odgrywa znaczącą rolę w inicjacji i progresji nowotworu jajnika u człowieka [2]. Ten etap, jak i cały proces kancerogenezy, charakteryzuje się też zmienioną aktywnością wielu enzymów komórkowych. Jednym z nich jest heksokinaza, która katalizuje pierwszą reakcję glikolizy, nieodwracalną, polegającą na fosforylacji glukozy do glukozo-6-fosforanu. Jest enzymem mało swoistym, oprócz glukozy fosforyluje inne heksozy. Jej aktywność jest prawie 200 razy większa w intensywnie proliferujących komórkach nowotworowych niż w komórkach „niezmienionych”. Następnym enzymem jest izoforma kinazy pirogronianowej, Tumor M2-PK, swoista dla komórek proliferujących i nowotworowych. Katalizuje ona defosforylację fosfoenolpirogonianu (PEP) do pirogronianu, który jest wykorzystywany jako substrat do syntezy makromolekuł komórkowych: kwasów nukleinowych, fosfolipidów [76]. Wraz z postępem kancerogenezy wzrasta aktywność kinaz pirogronianowych, a przede wszystkim Tumor M2-PK. Ponadto, za zwiększenie ekspresji tej izoformy odpowiedzialne są białko ras oraz czynnik HIF-1, których aktywność w komórkach nowotworowych także jest zmieniona [74]. M2-PK wydzielana jest obficie do krwi oraz stolca osób chorych na nowotwory, nie tylko dolnej części układu pokarmowego, ale również płuca, nerki, piersi i szyjki macicy. Dlatego też obecnie rozpatruje się możliwość wykorzystania jej jako alternatywnego biomarkera w diagnostyce raka jelita grubego i innych nowotworów [74]. Tonus i wsp. [74] w przeprowadzonych badaniach zaobserwowali bardzo istotny statystycznie wzrost stężenia tej izoformy w kale pacjentów z rakiem jelita grubego, ale także z rakiem okrężnicy i odbytnicy. Z kolei Hardt i wsp. [26] oznaczyli czułość Tumor M2-PK jako biomarkera nowotworowego w kale pacjentów na poziomie 73% oraz swoistości na poziomie 78%. Zaobserwowali ponadto silną korelację między stężeniem tej izoformy a stadiem raka jelita grubego.

Ostatnim etapem kancerogenezy jest progresja, podczas której dochodzi do naciekania okolicznych tkanek przez proliferujące komórki nowotworowe oraz do tworzenia przerzutów odległych [16,50]. Na tym etapie duże znaczenie ma progresja tempa glikolizy i przekształcanie glukozy do kwasu mlekowego. Kwas mlekowy usuwany jest do macierzy międzykomórkowej powodując jej zakwaszenie i przyczyniając się do apoptozy „normalnych” komórek tkanki. Ponadto w tych warunkach zwiększa się aktywność kolagenazy i dochodzi do zniszczenia macierzy zewnątrzkomórkowej otaczającej guz, co ułatwia migrację komórek nowotworowych i tworzenie przerzutów [67].

## **WPLYW PRZEWLEKŁEJ HIPERGLIKEMII I WTÓRNEJ HIPERINSULINEMII NA ROZWÓJ CHOROBY NOWOTWOROWEJ U OSÓB Z CUKRZYCĄ TYPU 2**

Do najważniejszych czynników odpowiedzialnych za powiązanie cukrzycy typu 2 i procesu nowotworowego zaliczane są: przewlekła hiperglikemia, wtórna hiperinsulinemia oraz przewlekły proces zapalny [17].

## Przewlekła hiperglikemia

Hiperglikemia to zwiększone stężenie glukozy we krwi przekraczające wartości przyjęte za prawidłowe, występujące wskutek upośledzonego transportu glukozy do komórek organizmu. Hiperglikemia może występować na czczo lub po spożyciu posiłku [15]; na czczo występuje, gdy stężenie glukozy we krwi na czczo przyjmuje wartości powyżej 100 mg/dl, z tym że do wartości 125 mg/dl jest to nieprawidłowa glikemia na czczo, a powyżej tej wartości diagnozuje się cukrzycę [80]. Hiperglikemia poposiłkowa występuje, gdy stężenie glukozy we krwi przekracza wartość 140 mg/dl w 120 minucie po spożyciu posiłku (kryteria dla testu obciążenia glukozą, OGTT). Gdy stężenie glukozy nie przekracza wartości 199 mg/dl diagnozuje się nieprawidłową tolerancję glukozy, a powyżej tej wartości – cukrzycę [80].

Hiperglikemia w cukrzycy typu 2 ma charakter przewlekły. Intensyfikuje ona wszystkie procesy zachodzące w komórce w czasie kancerogenezy omówione w poprzednim rozdziale, m.in. aktywność wielu czynników wzrostu, wśród nich: EGF [25] oraz glejopochodnego czynnika wzrostu nerwów (GDNF) [46], powodujących w cukrzycy typu 2 powikłania o charakterze mikro- i makroangiopatii oraz nasilającą proliferację komórek nowotworowych. Ponadto przewlekła hiperglikemia wywiera efekt metaboliczny na organizm człowieka poprzez m.in.: indukowanie powstawania końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGEs), indukowanie stresu oksydacyjnego, wzrost aktywności kinazy białkowej C (PKC) [16].

Końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGEs) powstają w procesie nieenzymatycznej glikacji białek, w konsekwencji niedostatecznie leczonej hiperglikemii. Hiperglikemia prowadzi do wzrostu intensywności glikolizy w komórkach oraz trwałego przestawienia procesów metabolicznych w mitochondriach komórek na zwiększone wytwarzanie wolnych rodników [16,27,29]. Glikacja białek to kilkustopniowy, nieenzymatyczny proces reakcji glukozy z zewnątrzkomórkowymi i wewnątrzkomórkowymi białkami oraz kwasami nukleinowymi. Polega on na połączeniu grupy aldehydowej acyklicznej glukozy z grupą  $\text{NH}_2$  białek. Pierwszym etapem glikacji, odwracalnym po normalizacji glikemii, jest powstanie zasady Schiffa. Jeśli jednak hiperglikemia trwa długo, w wyniku reakcji Amadoriego powstają ketoaminy. Są to związki trwałe, z trudem ulegające dysocjacji. Szybkość powstawania zasady Schiffa zależy głównie od stężenia glukozy, ketoaminy – zarówno od stężenia, jak i od czasu ekspozycji białek na działanie glukozy [63]. AGEs przechodzą z komórek do przestrzeni międzykomórkowej i wiążą się z odpowiednimi receptorami w błonach komórkowych (RAGE). Prowadzi to do aktywacji procesów zapalnych w komórkach i do aktywacji komórek odpornościowych: makrofagów i neutrofilów. Pobudzenie neutrofilów zwiększa wytwarzanie wolnych rodników tlenowych. Połączenie z receptorem na makrofagach powoduje uwolnienie cytokin (TNF- $\alpha$ , IL-1) i czynników wzrostowych (IGF-1, TGF- $\beta$ ), co nasila proliferację komórek i powoduje wzrost ryzyka mutacji

nowotworowych [64]. Ponadto połączenie AGEs z receptorem uruchamia kaskadę komórkowych ścieżek sygnałowych: kinazy aktywowane mitogenem (MAPk), kinazę białkową C (PKC) [23]. Kinazy aktywowane mitogenem odgrywają ważną rolę w regulacji odpowiedzi komórek na sygnały zewnętrzne dochodzące do komórki (mitogeny), takie jak zewnętrzne czynniki wzrostu [10].

Kinaza białkowa C jest enzymem spełniającym ważną funkcję w regulacji czynności komórek i ich proliferacji. W patogenezie zmian wywołanych hiperglikemią najistotniejszą rolę odgrywa izoforma PKC- $\beta$ 2. Pobudzenie tego enzymu powoduje zmiany aktywacji czynników transkrypcyjnych i tym samym regulacji transkrypcji genów, co może wywołać wzrost częstości mutacji nowotworowych. PKC zwiększa także ekspresję VEGF oraz transformującego czynnika wzrostu (TGF- $\beta$ ) [45].

TGF- $\beta$  odgrywa ważną rolę w sterowaniu proliferacją oraz różnicowaniem się komórek. Kontroluje podziały komórek, zatrzymując w fazie G1 i indukuje różnicowanie lub apoptozę. W przypadku nowotworowej transformacji komórek szlak sygnałowy TGF- $\beta$  ulega uszkodzeniu, a wraz z nim upośledzeniu ulega kontrola podziałów komórkowych. Dzięki temu komórki nowotworowe proliferują. TGF- $\beta$  nasila także angiogenezę, która umożliwia tworzenie przerzutów nowotworowych [1].

Glikacja może dotyczyć także, oprócz białek struktur komórkowych, materiału genetycznego i doprowadzić do zmiany ekspresji genów. Konsekwencją tej interakcji są zaburzenia strukturalne i czynnościowe komórek [9]. Obecność AGEs wykryto w wielu ludzkich tkankach nowotworowych, a ich ekspresja różni się między różnymi rodzajami nowotworów [63].

Hiperglikemia poposiłkowa jest źródłem stresu oksydacyjnego. Stres oksydacyjny to zjawisko charakteryzujące się nadmiernym wytwarzaniem wolnych rodników tlenowych przy ograniczonej zdolności organizmu do ich usuwania. Sytuacja taka zwiększa ryzyko wystąpienia uszkodzenia makromolekuł biologicznych: DNA, białek i lipidów, sprzyjając procesowi starzenia się, rozwojowi wielu chorób, w tym nowotworowych oraz osłabieniu układu immunologicznego [72]. Hiperglikemia zmniejsza zdolność organizmu do usuwania wolnych rodników, gdyż zmniejsza całkowitą antyoksydacyjną pojemność osocza (TRAP). W przeprowadzonym przez Taylora i Postona [72] badaniu zaobserwowano zmniejszenie wartości TRAP w czasie doustnego testu obciążenia glukozą, co może świadczyć o tym, że ostrej hiperglikemii towarzyszy uwalnianie wolnych rodników.

## Wtórna hiperinsulinemia

Hiperinsulinemia to stężenie insuliny w surowicy przewyższające wartości prawidłowe. Na czczo prawidłowe stężenie insuliny wynosi 3-17  $\mu\text{U/ml}$  (22-123 pmol/l), natomiast stężenie peptydu C 200-800 pmol/l. Wtórna hiperinsulinemia zawsze jest skutkiem insulinooporności,

powstającej w wyniku przewlekłej hiperglikemii i rozwija się w początkowym okresie cukrzycy typu 2 [65].

Insulina pełni zasadniczo dwie funkcje fizjologiczne: proasymilacyjną, związaną z transportem do komórek glukozy i aminokwasów oraz mitogenną [65]. Działanie mitogenne przeważa w warunkach insulinooporności, przy dużym stężeniu insuliny. Dochodzi wtedy do nasilenia odpowiedzi komórek na działanie różnych czynników wzrostu, a wśród nich EGF i VEGF [71].

Hiperinsulinemia zwiększa także dostępność insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), m.in. przez zmniejszenie stężenia białka wiążącego ten polipeptyd. IGF-1 spełnia rolę komplementarną do insuliny w metabolizmie organizmu. Insulina, oprócz umożliwienia wychwytu glukozy i aminokwasów przez komórki organizmu, zwiększa także syntezę DNA i białka w komórkach oraz hamuje ich apoptozę, głównie poprzez ścieżkę MAPk. IGF-1 również zwiększa syntezę białka oraz wykazuje działanie hamujące apoptozę. Intensywność działania IGF-1 zależy od stężenia we krwi wolnej postaci IGF-1 [37]. Ponadto przewlekła hiperglikemia zwiększa uwalnianie IGF-1 z adipocytów [13]. Insulina i IGF-1 wykazują krzyżowe powinowactwo do receptorów komórkowych. W przypadku patologicznego stężenia insuliny we krwi, przylączy się ona do receptorów dla IGF-1, nasilając proliferację komórek, także nowotworowych [27]. Ponadto, insulina powoduje w ten sposób migrację komórek nowotworowych, modyfikując ekspresję cząsteczek biorących udział w regulacji transdukcji sygnałów wewnątrzkomórkowych, adhezji komórki do komórki i przemieszczania się komórek [50].

### Proces zapalny

U chorych na cukrzycę typu 2 stwierdza się zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP), IL-6 i -18. Stwierdzono, że proces kancerogenezy ulega przyspieszeniu u chorych z cukrzycą typu 2, w wyniku nasilenia przez przewlekłą hiperglikemię procesu zapalnego [1].

### ZNACZENIE HIPERGLIKEMII POPOSIŁKOWEJ W ROZWOJU CHOROBY NOWOTWOROWEJ W ŚWIETLE BADAŃ EPIDEMIOLOGICZNYCH

Niżej przedstawiono wyniki wybranych badań epidemiologicznych na temat związku ŁG diety oraz rodzaju spożywanych węglowodanów z ryzykiem wystąpienia nowotworów.

### Rak trzustki

Najczęściej omawianym zagadnieniem jest wpływ ŁG diety i/lub poszczególnych rodzajów węglowodanów na rozwój nowotworu trzustki. Wyniki badań są jednak niespójne. W przeprowadzonym w USA badaniu Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial [55], oceniano znaczenie badań skryningowych w zmniejszeniu śmiertelności z powodu raka: prostaty, płuc, jelita grubego i jajnika. W badaniu wzięło udział prawie 150 tys. obywateli różnych stanów USA w wieku 55-74 lat,

u których nie zdiagnozowano wcześniej choroby nowotworowej. W czasie trwającego 18 lat badania oceniano kilkakrotnie sposób żywienia za pomocą kwestionariusza częstości spożycia (Food Frequency Questionnaire (FFQ)). Podwyższone ryzyko zachorowania na raka trzustki zaobserwowano w tej części populacji, której diety znajdowały się w najwyższym percentylu pod względem: wartości ŁG (hazard ratio (HR)=1,45), zawartości węglowodanów przyswajalnych (HR=1,47) i sacharozy (HR=1,37), w porównaniu do populacji, której diety znajdowały się w najniższym percentylu ze względu na te wskaźniki. Zależności te otrzymano tylko dla 4 pierwszych lat prowadzenia badań. Żadnego związku z ryzykiem zachorowania nie znaleziono dla zawartości w diecie skrobi i fruktozy oraz IG diety. Wyniki nie uległy zmianie po wykluczeniu z analizy osób z cukrzycą typu 2 [55].

W badaniu NIH-AARP Diet and Health Study [28] również podjęto próbę oceny związku ryzyka rozwoju raka trzustki z ŁG i IG diety oraz zawartością poszczególnych rodzajów węglowodanów. W kształtowaniu ŁG diety populacji badanej największy udział miały: białe pieczywo (5,76% całkowitego ŁG), sok pomarańczowy i winogronowy (5,45% ŁG), pieczywo pełnoziarniste (5,19% ŁG), ziemniaki (4,04% ŁG), ryż (3,81% ŁG), banany (3,63% ŁG), napoje bezalkoholowe słodzone sacharozą (3,55% ŁG) i makaron (2,94% ŁG). Ze względu na różnorodność produktów węglowodanowych zaobserwowano średniej mocy korelację między ŁG a IG diety ( $r=0,33$ ). W dietach 482,362 uczestników, którzy wypełnili kwestionariusz FFQ, nie stwierdzono zależności między zawartością węglowodanów ogółem, zawartością węglowodanów przyswajalnych, ani wartością IG czy ŁG diety z ryzykiem zachorowania na ten nowotwór. Zwiększone ryzyko (HR = 1,29) wystąpienia raka trzustki zaobserwowano tylko u tej części osób badanych, których diety zawierały ponad 18,4 g fruktozy/1000 kcal/dobę, w porównaniu do tych, których diety zawierały poniżej 7,29 g/1000 kcal/dobę. Źródłem fruktozy w dietach były owoce i soki owocowe [32]. U wyodrębnionej z analizy statystycznej grupy osób z cukrzycą typu 2 ( $n=200$ ) zaobserwowano znacząco mniejsze spożycie wszystkich składników odżywczych, oprócz skrobi, w porównaniu z populacją zdrowych osób. Żaden ze składników odżywczych diety nie wpływał jednak w istotny sposób na wzrost ryzyka rozwoju raka trzustki u tej części badanej populacji [32].

Wśród składników diety, które w sposób znaczący wpływają na jej wartość IG i/lub ŁG całodziennej racji pokarmowej (CaRP) są słodzone (sacharozą lub syropem fruktozowym) napoje bezalkoholowe. Wysokofruktozowy syrop kukurydziany (high-fructose corn syrup, HFCS) ma podobny do sacharozy wpływ na poposiłkowe stężenie glukozy we krwi, w związku z czym duże spożycie słodzonych nim napojów powinno być rozpatrywane jako czynnik ryzyka rozwoju nowotworu trzustki. Ponadto napoje typu cola barwione są karmelem, bogatym w AGEs, które mogą zwiększyć insulinooporność tkanek osób spożywających te napoje [4,56]. W badaniu NIH-AARP Diet and Health Study oceniono również związek ryzyka rozwoju raka

trzustki ze spożyciem cukrów dodanych i napojów słodzonych [4]. Za cukier dodany uznano cukier używany do słodzenia kawy/herbaty, ale także cukier stosowany do przygotowywania posiłków oraz dodany do żywności przetworzonej, takie jak: napoje słodzone (napoje bezalkoholowe i soki owocowe), słodczyce (cukierki, ciastka, pączki, słodkie bułki itd.), desery mleczne (lody, mrożone jogurty) i inne produkty słodzone (muffinki, naleśniki, placki itd.). Nie zaobserwowano związku między ilością cukru dodanego w diecie z ryzykiem zachorowania na raka trzustki. Związku takiego nie wykazano również po przeanalizowaniu ilości cukru dodanego na każde 1000 kcal wartości energetycznej diety.

Związek między spożywaniem wysokosłodzonych sacharozą napojów bezalkoholowych i ryzykiem wystąpienia raka trzustki zbadano także u uczestników badań Nurses' Health Study (NHS) i Health Professionals Follow-up Study (HPFS) [67], w których brało udział 88794 kobiet i 49364 mężczyzn. Spożycie napojów słodzonych oceniono za pomocą kwestionariusza FFQ, który zawierał takie słodzone napoje bezalkoholowe, jak napoje typu cola oraz typu Ginger Ale. Zwiększenie ryzyka rozwoju raka trzustki zaobserwowano w przypadku spożycia więcej niż trzech porcji (3 szklanek) napojów słodzonych tygodniowo (risk ratio (RR)=1,18), w porównaniu ze spożyciem jednej porcji takich napojów w miesiącu. Ryzyko zachorowania na nowotwór trzustki wzrastało istotnie z każdą porcją spożywanego napoju (RR=1,05). Uwzględnienie takich czynników, jak: styl życia (w tym palenie papierosów), występowanie cukrzycy typu 2, aktywność fizyczna, całkowity pobór energii z diety, spożycie dietetycznych napojów bezalkoholowych i BMI nie zmieniło ogólnego ryzyka rozwoju raka. Z kolei wśród kobiet spożywających słodzone napoje, ryzyko wystąpienia raka trzustki było większe tylko w przypadku jednocześnie podwyższonego wskaźnika masy ciała (BMI) lub niskiej aktywności fizycznej. Wzrost spożycia słodzonych napojów nie wpłynął na zwiększenie ryzyka zachorowania na nowotwór trzustki wśród mężczyzn.

W badaniu Singapore Chinese Health Study [57] również oceniano związek między ryzykiem zachorowania na nowotwór trzustki wśród chińskich kobiet i mężczyzn, a ilością spożywanych słodzonych sacharozą napojów bezalkoholowych oraz soków owocowych. Kwestionariusz FFQ wypełniło 60524 osób w wieku 45-74 lat. Soki i napoje bezalkoholowe podzielono na trzy grupy: napoje typu cola, sok pomarańczowy, inne soki owocowe i/lub warzywne. W tej ostatniej grupie, uczestnicy badania spożywali głównie: sok z trzciny cukrowej (20,3% wszystkich spożywanych soków), sok z melona miodowego (14,1%), sok jabłkowy (12,8%), sok z arbuza (9%), sok z marchwi (9%), sok ananasowy (6,4%), sok z caramboli (5,1%) i nektar cytrynowy (5,1%). Osoby badane spożywały w większości albo pierwszy albo drugi typ napoju ( $r=0,13$ ,  $p<0,01$  dla obu typów napojów). Wykazano, że osoby spożywające więcej niż 2 porcje (2 szklanki) słodzonych sacharozą napojów bezalkoholowych w tygodniu były obciążone istotnie statystycznie większym ryzykiem zachorowania na raka trzustki (o 85%) niż osoby niepijące tych napojów.

Po wykluczeniu z analizy osób pijących jednocześnie 1 lub więcej szklanek soku owocowego miesięcznie, ryzyko zachorowania na raka trzustki było już ponad dwukrotnie większe (HR=2,12) niż u osób w ogóle niepijących słodzonych napojów bezalkoholowych. Analiza ryzyka u osób, które spożywały tylko soki owocowe nie wykazała żadnego istotnego statystycznego związku z zachorowalnością na raka trzustki. Analiza statystyczna z uwzględnieniem innych czynników, takich jak BMI, występowanie cukrzycy typu 2 oraz palenie papierosów nie zmieniła wyników w żadnym z tych dwóch przypadków [57].

Nie zawsze przewlekła hiperglikemia poposiłkowa jest czynnikiem predysponującym do rozwoju choroby nowotworowej. Nieprawidłowa tolerancja glukozy czy nawet cukrzyca może być objawem klinicznym rozwijającego się raka trzustki. Aggarwal i wsp. [3] stwierdzili, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej są diagnozowane średnio 6 miesięcy (przedział czasowy od kilku tygodni do 5 lat) przed stwierdzeniem nowotworu trzustki. Ponadto, częstość współwystępowania cukrzycy i raka trzustki była wysoka i charakteryzowało się nią 47% badanej populacji. Wskazane byłoby więc opracowanie markerów różnicujących cukrzycę związaną z rakiem trzustki (tzw. typu 3) od cukrzycy typu 2, co umożliwiłoby wczesne zdiagnozowanie tego nowotworu u pacjentów z nowo rozpoznanymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej [47]. Za ścisłym wzajemnym powiązaniem cukrzycy i raka trzustki przemawiają także badania przeprowadzone przez Saruca i wsp. [65]. Chirurgiczne usunięcie tkanki nowotworowej spowodowało zmniejszenie insulinemii, a co za tym idzie, insulinooporności tkanek i w efekcie poprawiło tolerancję glukozy u pacjentów. Wzajemne ścisłe powiązanie patofizjologii cukrzycy oraz procesu nowotworzenia powinno wskazywać również na możliwość wpływu farmakoterapii cukrzycy na zahamowanie kancerogenezy. Kisfalvi i wsp. [36] wykazali, że podawanie metforminy znacznie zmniejszyło wzrost komórek nowotworowych MIAPaCa-2 i 1-PANC wszczepionych myszom. Feng i wsp. [17] także zaobserwowali zahamowanie wzrostu oraz indukcję apoptozy komórek rakowych wywołane podaniem rozyglitazonu (doustny lek hipoglikemizujący) w połączeniu z metforminą. Oba te leki blokują szlak sygnałowy AKT w komórce nowotworowej [17]. Lee i wsp. [43] ocenili wpływ metforminy na progresję nowotworu przełyku, żołądka, jelita grubego, wątroby i raka trzustki, w badaniu kohortowym przeprowadzonym z udziałem 800 tys. osób chorych na cukrzycę typu 2. Osoby z cukrzycą, ale niestosujące doustnych leków hipoglikemizujących były obciążone dwukrotnie większym ryzykiem zachorowania na jeden z tych nowotworów, niż osoby stosujące metforminę. Z kolei ryzyko u osób z cukrzycą, które przyjmowały metforminę obniżyło się do poziomu ryzyka rozwoju nowotworu u populacji bez cukrzycy. Dawką metforminy istotnie obniżającą ryzyko rozwoju nowotworu było 500 mg/dobę. Metformina może przeciwdziałać progresji nowotworu dzięki obniżaniu glukoneogenezy wątrobowej, intensyfikacji  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych oraz zwiększaniu wrażliwości tkanki mięśniowej na insulinę [43].

## Rak jelita grubego

W dużym badaniu Multiethnic Cohort Study [30], przeprowadzonym z udziałem 105106 kobiet i 85898 mężczyzn, obywateli USA, których podzielono ze względu na pochodzenie etniczne na 4 grupy (Afroamerykanie, Amerykanie pochodzenia kaukaskiego, latynoskiego i japońskiego), oceniono wpływ ŁG diety, zawartości węglowodanów i sacharozy na ryzyko rozwoju nowotworu jelita grubego. Mimo różnic etnicznych między uczestnikami badania, składnikiem diety odpowiadającym w głównej mierze za jej wartość ŁG był biały ryż (12,9% ŁG CaRP u kobiet i 17% ŁG CaRP u mężczyzn). Stwierdzono, że kobiety, których diety znajdowały się w najwyższym kwintylu ze względu na wartość ŁG oraz zawartość węglowodanów były obciążone dużo mniejszym ryzykiem rozwoju raka jelita grubego, niż kobiety, których diety znajdowały się w najniższym kwintylu ze względu na te czynniki (RR=0,75). Niemniej jednak, osoby badane, których diety znajdowały się w najwyższym kwintylu wartości ŁG cechowały się niższym BMI, większą aktywnością fizyczną, rzadziej paliły papierosy czy spożywały alkohol, niż pozostała część badanej populacji. Ponadto, w porównaniu do osób badanych z najniższego kwintyla wartości ŁG diety, spożywały mniej czerwonego mięsa, ziemniaków i warzyw, ale więcej błonnika, owoców i produktów z pełnego ziarna. Spożywały także więcej sacharozy, ale wykazano średniej mocy korelację między ŁG diety a zawartością w niej sacharozy ( $r=0,43$ ). Ponadto, nie stwierdzono większej korelacji między ŁG a IG diety tak u kobiet jak i u mężczyzn ( $r$  wynosił odpowiednio: 0,27 i 0,43) oraz między IG a poborem węglowodanów z dietą ( $r = -0,03$  i 0,19). W związku z czym, na mniejsze ryzyko rozwoju nowotworu mogła wpływać także lepiej skomponowana dieta i wybór produktów o niskim IG oraz zdrowy styl życia. Pozytywną zależność ryzyka rozwoju nowotworu jelita grubego od zarówno zawartości węglowodanów w diecie, jak i ŁG diety (RR=1,69) stwierdzono tylko w grupie mężczyzn rasy kaukaskiej.

Wśród uczestników badania Nurses' Health Study i Professionals Follow-up Study [56] dokonano analizy ryzyka rozwoju raka jelita grubego ze względu na wartość ŁG diety, jej wartość odżywczą oraz styl życia badanych populacji. Nie zaobserwowano różnic ze względu na wiek, BMI czy wartość energetyczną diety między poszczególnymi kwintylami wartości ŁG CaRP, ani wśród kobiet, ani wśród mężczyzn. Stwierdzono natomiast różnice w aktywności fizycznej: u mężczyzn była ona dodatnio skorelowana z wartością ŁG diety. Nie stwierdzono zależności między poborem węglowodanów z dietą, ŁG CaRP, IG CaRP, zawartością cukrów prostych w diecie a ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego u kobiet. U mężczyzn ryzyko wzrastało wraz ze wzrostem wartości ŁG diety (RR  $Q_5$  vs.  $Q_1=1,32$ ) i z zawartością w diecie sacharozy i fruktozy (RR  $Q_5$  vs.  $Q_1=1,37$ ). Zależność była nieznacznie większa u mężczyzn z BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>. U kobiet dodatkowe czynniki nie wpłynęły na zmianę wyników. W odniesieniu do całej populacji badanej, wyników nie zmieniło uwzględnienie w analizie występowania cukrzycy typu 2.

W badaniu przeprowadzonym we Włoszech [20] oceniono związek ryzyka zachorowania na raka jelita grubego z IG i ŁG diety, u 1125 mężczyzn i 828 kobiet z histologicznie potwierdzonym rakiem okrężnicy lub odbytnicy. Analiza czynników, takich jak: aktywność fizyczna, liczba posiłków w ciągu dnia, zawartość błonnika w diecie, wartość energetyczna diety oraz konsumpcja alkoholu wykazała, że ryzyko to wzrastało wraz ze zwiększeniem się wartości IG diety (odds ratio (OR)  $Q_5$  vs.  $Q_1=1,7$ ) oraz ŁG diety (OR=1,8). Ryzyko to było nieco wyższe w przypadku nowotworu okrężnicy niż odbytnicy. Wyższym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego cechowały się te osoby badane, które chorowały na cukrzycę typu 2, tak dla wartości IG diety (OR  $Q_5$  vs.  $Q_1=2,1$ ), jak i ŁG diety (OR  $Q_5$  vs.  $Q_1=2,4$ ). Ryzyko dodatkowo wzrastało dla podwyższonych wartości BMI u mężczyzn oraz WHR u kobiet [20].

W badaniu Women's Health Study [28], obejmującym 38451 kobiet, stwierdzono, że wzrost ŁG diety był istotnie związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu jelita grubego. Analiza z uwzględnieniem wieku badanych kobiet, wartości energetycznej ich diet oraz żywieniowych czynników ryzyka (zawartość tłuszczu, błonnika, folianów i witaminy D w diecie) wskazała na 2,85-krotnie wyższe ryzyko u kobiet z najwyższego kwintyla wartości ŁG diety w porównaniu z kobietami z najniższego kwintyla wartości ŁG diety. Zamiana żywieniowych czynników ryzyka rozwoju raka jelita grubego na zawartość w diecie: owoców, warzyw, czerwonego mięsa i pełnoziarnistych produktów zbożowych nie zmieniła wyników analizy. Podobnie na wyniki analizy nie miały wpływu takie czynniki, jak wartość BMI i aktywność fizyczna [28].

Wzrost ryzyka rozwoju raka jelita grubego wraz ze wzrostem IG i ŁG diety zaobserwowano także w badaniu Iowa Women's Health Study [52]. Ryzyko to było jednak podwyższone tylko w przypadku otyłych kobiet (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) dla IG diety (RR  $Q_5$  vs.  $Q_1=1,66$ ) oraz ŁG diety (RR  $Q_5$  vs.  $Q_1=1,79$ ). Na wzrost ryzyka nie miały wpływu wiek, wartość energetyczna diety ani zawartości poszczególnych produktów żywnościowych (nabiału, pełnoziarnistych produktów zbożowych, witamin D i E oraz osobno rozpatrywanego błonnika). Ponadto, u otyłych kobiet, których diety znajdowały się w najwyższym kwintylu wartości IG i ŁG zaobserwowano wyższe ryzyko rozwoju raka odbytnicy w porównaniu z kobietami, których diety były w najniższym kwintylu wartości IG i ŁG. Zależności te były jeszcze większe po wykluczeniu z analizy kobiet z cukrzycą typu 2. Mogło to być spowodowane tym, że uczestniczki badania wprowadziły ograniczenia dietetyczne, mogące wpłynąć na wartość ŁG ich diet.

## Rak piersi

Wartość ŁG diety była istotnie związana ze wzrostem ryzyka wystąpienia raka piersi, w przeprowadzonym we Włoszech badaniu epidemiologicznym EPIC [69]. Ryzyko to dla kobiet, których diety znajdowały się w najwyższym kwintylu wartości ŁG diety było znacznie wyższe w porównaniu z kobietami, których diety były w najniż-



szym kwintylu wartości ŁG (RR=1,45). Jednocześnie kobiety z najwyższego kwintyla ŁG cechowały się wprawdzie mniejszą aktywnością fizyczną w porównaniu do kobiet z najniższego kwintyla ŁG diety, ale spożywały więcej błonnika (zwłaszcza z owoców i produktów zbożowych), mniej białka, tłuszczów oraz alkoholu. Takie wyniki analiz mogły wynikać z tego, że wywiad żywieniowy częstotliwościowo-ilościowy (FFQ) był zebrany tylko jeden raz. Związku z ryzykiem rozwoju raka piersi nie znaleziono także dla ilości węglowodanów ogółem w diecie oraz IG diety. Bez wpływu pozostał również status menopauzalny badanych kobiet oraz wartość BMI.

W badaniu prospektywnym, przeprowadzanym wśród 62739 francuskich kobiet w wieku pomenopauzalnym, także oceniono związek między IG, ŁG diety a zwiększonym ryzykiem rozwoju raka piersi. Zależności te były jednak istotne tylko w przypadku kobiet z nadwagą (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>). U kobiet, których diety mieściły się w najwyższym kwartylu wartości IG oraz ŁG ryzyko było wyższe niż dla kobiet, których diety znajdowały się w najniższym kwartylu wartości IG oraz ŁG (RR odpowiednio: 1,28 i 1,37). Dla kobiet z nadwagą stwierdzono także podwyższone ryzyko rozwoju estrogenowo niezależnego nowotworu piersi wraz ze wzrostem zawartości węglowodanów w diecie. Analiza danych względem obwodu talii wykazała zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi tylko u kobiet, których obwód talii był większy niż 84 cm [40].

W badaniu Nurses' Health Study II [11], przeprowadzonym w grupie młodych kobiet w wieku 26-46 oceniono zależność ryzyka rozwoju raka piersi od wartości IG i ŁG diety z uwzględnieniem takich czynników jak BMI i status menopauzalny. Wyższym ryzykiem charakteryzowały się kobiety, których diety miały najwyższą wartość ŁG oraz zawierały najwięcej węglowodanów ogółem i jednocześnie miały nadwagę BMI >25 kg/m<sup>2</sup>. U kobiet z BMI >25 kg/m<sup>2</sup> zaobserwowano odwrotną zależność. Ograniczenie analizy tylko do kobiet przed menopauzą nie zmieniło znacząco wyników. Dla IG diety nie zaobserwowano żadnych zależności [11].

W retrospektywnym badaniu Western New York Exposure and Breast Cancer Study [51] ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet, których ŁG diet znajdowały się w najwyższym kwartylu, było ponad dwukrotnie wyższe w porównaniu z tymi, których ŁG diet znajdowały się w najniższym kwartylu. Zależność ta była jednak istotna tylko u kobiet przed menopauzą i z BMI >25 kg/m<sup>2</sup>. U kobiet w wieku pomenopauzalnym, również z nadwagą lub otyłością, zaobserwowano odwrotną zależność. Nie zaobserwowano żadnych zależności dla IG diety. Dodatkowo, w tym badaniu określono grupę produktów żywnościowych najbardziej zwiększających ryzyko rozwoju raka piersi u badanych kobiet. Były to: produkty zbożowe z białej mąki, słone przekąski oraz tłuszcze dodane. Żaden z tych produktów osobno nie zwiększał ryzyka [51].

W badaniu szwedzkim, z udziałem ponad 39 tys. kobiet, ŁG był istotnie pozytywnie związany z ogólnym ryzykiem

zachorowania na raka piersi, mimo że kobiety, których diety znajdowały się w najwyższym kwintylu wartości ŁG spożywały istotnie mniej alkoholu i więcej błonnika niż kobiety, z najniższego kwintyla wartości ŁG diet. Wyniki analizowano także pod względem obecności receptora estrogenowego (ER+) i/lub receptora progesteronowego (PR+) w komórkach guza. U kobiet, których wartość ŁG diety znajdowała się w najwyższym kwintylu, zaobserwowano o 81% wyższe ryzyko na zachorowanie na nowotwór piersi ER+/PR- w porównaniu z kobietami, których wartość ŁG diety znajdowała się w najniższym kwintylu. Z występowaniem guzów o tej charakterystyce była pozytywnie skorelowana również ilość spożywanych węglowodanów ogółem. Ładunek glikemiczny diety nie wiązał się natomiast z ryzykiem rozwoju nowotworu piersi o charakterystyce: ER+/PR+ lub ER-/PR-. Podobnie na wynik analiz nie miała wpływu wartość wskaźnika BMI badanych kobiet [42].

### Inne nowotwory

W badaniu Australian Ovarian Cancer Study [58] wartość ŁG diety była dodatnio związana z ryzykiem zachorowania na raka jajnika. Ryzyko to było wyższe o 24% u kobiet z najwyższego kwartyla wartości ŁG diety w porównaniu do tych, których ŁG diety znajdowały się w najniższym kwartylu. Wykluczenie z analizy kobiet z cukrzycą lub zespołem policystycznych jajników nie zmieniło wyników analizy. Podobnie status menopauzalny badanych kobiet oraz stosowanie hormonalnej terapii zastępczej nie wpłynęły istotnie na otrzymane wyniki. Ryzyko zwiększało natomiast występowanie nadwagi lub otyłości. Ponadto stwierdzono odwrotną zależność między zachorowalnością na ten nowotwór, a zawartością błonnika w diecie badanych. Kobiety, które pobierały z dietą 38-77 g błonnika/dobę cechowały się o 22% niższym ryzykiem rozwoju raka jajnika, niż kobiety, które spożywały 10-27 g błonnika/dobę. Warto jednak zaznaczyć, że kobiety z grupy badanej, w porównaniu do grupy kontrolnej (kobiet zdrowych) były nieznacznie starsze, ale istotnie więcej wśród nich było kobiet, które nigdy nie rodziły, były w wieku pomenopauzalnym, z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku raka piersi. Ponadto częściej wykonywano u nich histerektomię, podwiązanie jajowodów, częściej paliły, stosowały doustne środki antykoncepcyjne i spożywały więcej alkoholu. Nie zaobserwowano natomiast różnic w wartości odżywczej diet oraz IG i ŁG diety między grupą badaną a grupą kontrolną.

W badaniu Black Women's Health Study [62] zaobserwowano zwiększone ryzyko rozwoju mięśniaka macicy u czarnoskórych kobiet poniżej 35 roku życia, których diety znajdowały się w najwyższym kwintylu wartości ŁG, w porównaniu z najniższym kwintylem. Ponadto, w badaniu tym stwierdzono istotną korelację między ŁG a IG diety, co może oznaczać, że diety kobiet zawierały nie tylko dużo węglowodanów, ale także produkty o wysokim IG. Poza tym, ŁG diet był istotnie ujemnie skorelowany z częstością występowania cukrzycy typu 2 oraz częstością palenia papierosów. Na wyniki te mogło wpłynąć

to, że część kobiet z cukrzycą typu 2 mogła wprowadzić modyfikacje diety i stylu życia, aby zapobiec rozwojowi choroby. IG diety z kolei był istotnie dodatnio skorelowany z wartością wskaźnika BMI, intensywnością aktywności fizycznej oraz wykonywaniem pracy biurowej. Tu z kolei można założyć, że kobiety lepiej wykształcone dokładniej wypełniały kwestionariusz FFQ, a wyższa wartość BMI może wynikać z wykonywania siedzącej pracy biurowej.

Wraz ze wzrostem wartości ładunku glikemicznego diety zwiększało się także ryzyko zachorowania na nowotwór nerki [21], endometrium [22,41] oraz tarczycy [66]. W przypadku raka prostaty występowanie cukrzycy typu 2, długotrwałe przyjmowanie posiłków powodujących wysoką glikemię i insuliniemii poposiłkową nie było czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na ten nowotwór [59]. W badaniach przeprowadzonych przez Nimptsch i wsp. [59] zbadano zależności między IG diety, ŁG diety, obciążeniem insulinowym (insulin load, IL), zawartością błonnika i produktów pełnoziarnistych w diecie a ryzykiem zachorowania na raka prostaty u uczestników Health Professionals Follow-up Study. Za ŁG CaRP głównie odpowiedzialne były: tłuczone ziemniaki (7%), wielozbożowe płatki śniadaniowe (6%) oraz ciemne pieczywo (5%); za IL: tłuczone ziemniaki (6%), wielozbożowe płatki śniadaniowe (5%) oraz wołowina (5%); za zawartość błonnika: wielozbożowe płatki śniadaniowe (34%), ciemne pieczywo (18%) i makaron (8%) oraz za pełnoziarniste produkty: wielozbożowe płatki śniadaniowe (39%), brązowy ryż (16%) i ciemne pieczywo (15%). Wartości wskaźników BMI, wywiad rodzinny w kierunku raka prostaty, pochodzenie etniczne oraz występowanie cukrzycy typu 2 nie różniły się znacznie między kwintylami wartości IG, ŁG, IL, zawartości błonnika i produktów pełnoziarnistych w diecie. Mężczyźni, których diety znajdowały się w górnym kwintylu ze względu na te wartości rzadziej natomiast palili papierosy, więcej ćwiczyli fizycznie, spożywali mniej alkoholu, tłuszczu ogółem, ale więcej węglowodanów ogółem. Nie zaobserwowano związku między IG, ŁG, IL diety oraz zawartością w niej błonnika czy pełnoziarnistych produktów z ryzykiem rozwoju raka prostaty. Wykluczenie z analizy mężczyzn z cukrzycą typu 2 nie zmieniło wyników. Podobnie nie stwierdzono związku między ŁG diety a ryzykiem rozwoju raka prostaty w badaniu National Enhanced Cancer Surveillance System (NECSS) [31] w Kanadzie, w którym oceniano zależność między IG i ŁG diety a ryzykiem rozwoju nowotworu w 19 najczęstszych umiejscowieniach. Pozytywną zależność z ryzykiem zachorowania na raka prostaty zaobserwowano tylko dla IG diety (OR=1,26,  $Q_4$  vs.  $Q_1$ ).

Doniesienia na temat wpływu ŁG na rozwój nowotworów nie są jednoznaczne. Na różnorodność wyników zaprezentowanych badań epidemiologicznych mogło mieć wpływ wiele czynników. Wywiady żywieniowe zbierane były za pomocą kwestionariusza FFQ. Ze względu na konieczność retrospektywnego (z perspektywy roku lub dwóch) określania ilości i częstości spożycia różnych produktów spożywczych, nie do uniknięcia są błędy w szacowaniu wielkości spożywanych porcji i co za tym idzie ilo-

ści węglowodanów w nich zawartych i ŁG CaRP. Ponadto, wywiady żywieniowe mogły być zbierane niewystarczającą ilością razy, aby móc ocenić długofalowy wpływ diety na ryzyko rozwoju choroby nowotworowej. Po za tym, w większości FFQ były wypełniane samodzielnie przez respondentów, co również mogło pociągać za sobą różnego rodzaju nieścisłości. W badaniach NHS czy HPFS brały udział osoby zawodowo związane ze służbą zdrowia, można więc założyć, że one najdokładniej wypełniły kwestionariusze FFQ oraz historię chorób, czy wywiady rodzinne. Ponadto ważne są też grupy produktów, które w głównej mierze są odpowiedzialne za ŁG CaRP. Różnią się one między sobą zawartością poszczególnych rodzajów węglowodanów przyswajalnych (cukrów prostych i skrobi) oraz błonnika. Innym czynnikiem mogło być zróżnicowanie grup osób badanych: kobiety/mężczyźni, osoby zdrowe, z cukrzycą typu 2, różny wiek osób badanych, różna liczebność, u kobiet: status menopauzalny, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej, wielokrotność porodów. Ponadto wpływ ŁG diety na stan zdrowia osób badanych należy rozpatrywać także w świetle: wartości odżywczej ich diet, aktywności fizycznej, wartości BMI, WHR, stosowania używek itd. Zaprezentowane badania epidemiologiczne różnią się między sobą siłą wpływu poszczególnych czynników na zależność ogólnego ryzyka rozwoju choroby nowotworowej od ŁG stosowanej diety. Niemniej jednak w większości z nich zaobserwowano zwiększenie ryzyka rozwoju nowotworów w różnych umiejscowieniach w powiązaniu z hiperglikemią poposiłkową, tak u kobiet jak i u mężczyzn.

## ZNACZENIE HIPERGLIKEMII POPOSIŁKOWEJ W TERAPII CHOROBY NOWOTWOROWYCH

Skutkami ubocznymi leczenia chorób nowotworowych są zmniejszenie apetytu, nudności i niechęć do jedzenia, co uniemożliwia utrzymanie zbilansowanej diety. Zgodnie z National Cancer Institute, 20-40% chorych umiera z przyczyn związanych z niedożywieniem, a nie z powodu choroby nowotworowej, a u 80% pacjentów z chorobą nowotworową rozwija się niedożywienie [73]. Niedożywienie nasila proces wyniszczenia nowotworowego (kacheksji). Kacheksja, charakteryzująca się przewlekłym procesem zapalnym, prowadzi do zwiększenia procesu glukoneogenezy w wątrobie. Resynteza glukozy następuje z mleczanów wydzielanych przez komórki guza, glicerolu powstałego z rozpadu kwasów tłuszczowych oraz alaniny powstałej z rozpadu tkanki mięśniowej. Glukoneogeneza jest procesem energochłonnym i przyczynia się do wyniszczenia nowotworowego także przez zwiększenie całkowitego wydatku energetycznego organizmu. Mimo zwiększonej lipolizy, wytwarzanie związków ketonowych u chorych na raka zazwyczaj nie jest zwiększone. W mięśniach wychwyty glukozy i synteza glikogenu są hamowane już na wczesnych etapach rozwoju nowotworu, natomiast utlenianie kwasów tłuszczowych pozostaje na prawidłowym poziomie lub jest zwiększone. W późniejszym stadium choroby, lipoliza postępuje gwałtowniej. Postępuje także proteoliza mięśni, a uwolnione aminokwasy prze-

chodzą do wątroby jako prekursorzy do syntezy białek ostrej fazy oraz procesów glukoneogenezy. Wszystkie te procesy są nasilane przez współistniejącą insulinooporność [5,12,48].

Niewiele jest danych na temat wpływu ładunku glikemicznego diety na skuteczność chemioterapii u chorych na nowotwory. Natomiast wiadomo, że u pacjentów tych tolerancja glukozy i insulinooporność zmniejsza się, zanim jeszcze objawy kacheksji nowotworowej staną się wyraźne. Zarówno cukrzyca typu 2, jak i choroba nowotworowa charakteryzują się przewlekłym stanem zapalnym i insulinoopornością. Uważa się, że u chorych z cukrzycą typu 2, insulinooporność intensyfikuje wytwarzanie cytokin prozapalnych, a to nasila proces nowotworzenia w organizmie [5]. Dodatkowo przewlekłe podwyższone stężenie kortyzolu w cukrzycy typu 2 sprzyja katabolizmowi białek, lipolizie oraz zwiększa wątrobowe wytwarzanie glukozy. Współwystępowanie wysokich stężeń cytokin oraz kortyzolu dodatkowo pogłębia insulinooporność, a to nasila hiperglikemię poposiłkową [7]. Skuteczność terapii nowotworowej u takich pacjentów może być zatem modulowana zarówno poprzez wysoki poziom insuliny endogennej lub egzogennej oraz glikemię poposiłkową.

Feng i wsp. [17] przeprowadzili badania na ludzkich komórkach nowotworu trzustki (MiaPaCa2) i stwierdzili, że wysokie stężenie glukozy we krwi chorego osłabiło działanie antyproliferacyjne leków: doksorubicyny i gemcytabiny. Taki sam efekt wywarło wysokie stężenie insuliny we krwi. Wyniki te sugerują, że wysokie stężenie krążącej insuliny i hiperglikemia mogą wpłynąć negatywnie na skuteczność chemioterapii. Derr i wsp. [14] stwierdzili, że hiperglikemia u pacjentów chorujących na glejaka wielopostaciowego, jeden z nowotworów o najwyższym stopniu złośliwości, była związana z krótszym czasem ich przeżycia. Li i wsp. [44] także stwierdzili gorsze rokowanie u pacjentek z nowotworem piersi, ze współistniejącą cukrzycą typu 2. Cechowały się one krótszym czasem przeżycia oraz 2,2-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju nowotworu drugiej piersi, w porównaniu do kobiet, które nie chorowały na cukrzycę.

Wyniki badań dotyczących ograniczenia dostępu wolnej glukozy dla komórek nowotworowych także są niespójne. Li i wsp. [45] wykazali, że odpowiedź ludzkich komórek nowotworu okrężnicy (HT29) oraz prostaty (DU145) na radioterapię była 2-krotnie słabsza, gdy komórki te były narażone na promieniowanie w przypadku jednoczesnego braku glukozy. Być może odcięcie dostępu do glukozy, co następuje powszechnie w guzach litych, powoduje, że komórki rakowe stają się bardziej odporne na radioterapię [45].

Korajlow [38] opisał dwa przypadki wyleczenia chorujących na złośliwe nowotwory: 53-letniej kobiety z nowotworem szyjki macicy z przerzutami oraz kobiety 62-letniej chorej na czerniaka z przerzutami, dzięki wprowadzeniu ich za pomocą insuliny w stan śpiączki hipoglikemicznej. Wykonane badania histologiczne potwierdziły

całkowity zanik komórek nowotworowych. McGirt i wsp. [53] stwierdzili, że hiperglikemia wiązała się ze zmniejszeniem przeżywalności u pacjentów poddawanych resekcji złośliwych nowotworów mózgu. Wyszuli oni wniosek, że zwiększona kontrola glikemii jest uzasadniona w tej grupie pacjentów i może się przyczynić do polepszenia wyników w leczeniu chorych z nowotworami mózgu. Potwierdziły to badania Krone i Ely [39], którzy stwierdzili, że u pacjentek w remisji nowotworu piersi stężenie hemoglobiny glikowanej jest istotnie niższe niż u pacjentek z aktywną chorobą nowotworową.

## Diety niskowęglowodanowe

Dieta niskowęglowodanowa to dieta zakładająca znaczne ograniczenie spożycia węglowodanów do maksymalnie 130 g na dobę [24]. Dietą niskowęglowodanową o najmniejszej podaży węglowodanów, poniżej 50 g na dobę, tj. mniej niż 10% całkowitej wartości energetycznej diety, jest dieta ketogenna [60]. Komórki mózgu, w czasie głodu i ograniczenia podaży węglowodanów, mogą uzyskać energię z metabolizmu ciał ketonowych ( $\beta$ -hydroksymasłanu i acetyloacetonu). W przeciwieństwie do glukozy, ciała ketonowe są bezpośrednio wprowadzane do cyklu Krebsa, w postaci acetylo-CoA, z pominięciem procesu glikolizy [24]. Komórki nowotworowe jako źródło energii wykorzystują tylko monosacharydy. W związku z czym ograniczenie ilości węglowodanów w diecie i powstała w ten sposób w organizmie ketoza powinna spowodować zahamowanie procesu chorobowego.

Podjęto próbę oceny wpływu diety ketogennej, z ograniczoną zawartością węglowodanów na rozwój nowotworu w badaniach z udziałem zwierząt.

Scheck i wsp. [66] zbadali efekty diety ketogennej (DK) na mysim modelu glejaka, w celu porównania ekspresji niektórych genów zaangażowanych w proces nowotworzenia. Grupę kontrolną stanowiły dwie grupy myszy zdrowych: na diecie ketogennej oraz na diecie standardowej. Autorzy zaobserwowali, że zastosowanie DK zmniejsza wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ROS) w komórkach nowotworowych w porównaniu do wyników przed wprowadzeniem zmian. Zastosowanie DK spowodowało także ogólną rewersję ekspresji genetycznej do wzoru obserwowanego u myszy zdrowych. Zaobserwowano także redukcję ekspresji genów zaangażowanych w transdukcję sygnałów wzrostowych odgrywających ważną rolę w progresji glejaka.

Masko i wsp. [49] zastosowali mniej restrykcyjną dietę nisko węglowodanową (10 i 20% wartości energetycznej) również w badaniu z udziałem myszy. U zwierząt, których diety zawierały węglowodany w ilości 20% wartości energetycznej nie stwierdzono istotnych różnic we wzroście nowotworu oraz całkowitym czasie przeżycia w porównaniu do myszy na diecie ketogennej. Oznacza to, że korzyści wynikające z ograniczenia węglowodanów w diecie są możliwe do osiągnięcia przy mniej restrykcyjnej interwencji żywieniowej.

W piśmiennictwie jest niewiele informacji na temat zastosowania diety niskowęglowodanowej czy o niskim IG w badaniach z udziałem ludzi. Fine i wsp. [19] przeprowadzili próbę zastosowania diety niskowęglowodanowej (5% ogółu energii), przez 4 tygodnie, u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową. Stwierdzono, że wprowadzona dieta okazała się „znośna” dla tej grupy pacjentów, a powstała w organizmie ketoza spowodowała zmniejszenie stężenia insuliny we krwi oraz stabilizację procesu chorobowego. Ci sami autorzy [18] podjęli próbę stworzenia protokołu oceny bezpieczeństwa i wykonalności diety niskowęglowodanowej (<20 g/dobę) u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Badania nadal trwają.

Podobne badania przeprowadzili Schmidt i wsp. [68]. U szesnastu pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, z przerzutami, u których nie było możliwe podjęcie żadnych typowych działań terapeutycznych, zastosowano dietę z ograniczeniem węglowodanów do 70 g na dobę. Zastosowano koktajl białkowo-tłuszczowy. Trzymiesięczną terapię ukończyło 6 pacjentów, z których jeden wznowił chemioterapię. Pozostali pacjenci zmarli w wyniku zaawansowanego procesu chorobowego. Z wyjątkiem czasowych zaparć nie stwierdzono działań niepożądanych stosowanej diety. Nie zaobserwowano także żadnej zmiany w profilu lipidowym krwi. Pacjenci zauważyli poprawę stanu emocjonalnego i jakości snu. Inne parametry jakości życia nie uległy zmianie. Uzyskane wyniki sugerują, że dieta ketogeniczna może wpłynąć na poprawę jakości życia nawet u pacjentów z bardzo zaawansowanym rakiem.

## PODSUMOWANIE

Hiperglikemia poposiłkowa, a więc wysokie stężenie wolnej glukozy we krwi po posiłku, wpływa w sposób znaczący na wzrost i proliferację komórek nowotworowych. Sprzyja powstawaniu wielu zmian metabolicznych, tak na poziomie komórkowym, jak i tkankowym organizmu, m.in. glikacji białek, niektórych frakcji lipidowych, zwiększeniu reaktywności płytek krwi, nasilaniu dynamiki stresu oksydacyjnego. Przewlekła hiperglikemia poposiłkowa, występująca w cukrzycy typu 2, potęguje wszystkie te procesy w organizmie. Choć wyniki badań epidemiologicznych na temat powiązania ogólnego ryzyka rozwoju choroby nowotworowej czy poszczególnych rodzajów nowotworów u różnych grup osób badanych są niejednorodne, większość z nich wskazuje na podwyższenie tego ryzyka wraz ze wzrostem ŁG diet. Współwystępująca cukrzyca typu 2 pogarsza ponadto rokowania, przede wszystkim u kobiet z rakiem piersi. Nieprawidłowa dieta pacjenta z chorobą nowotworową, zawierająca zbyt dużą ilość łatwo przyswajalnych węglowodanów, może w rzeczywistości spowodować dostarczanie składników odżywczych tkance nowotworowej. To z kolei może pogłębić stan niedożywienia pacjenta i dodatkowo pogorszyć tolerancję chemio- lub radioterapii. Dlatego potrzebne są dalsze badania na temat wpływu diet z ograniczoną podażą węglowodanów, i co za tym idzie o niskim ŁG, na przebieg leczenia i rokowania osób z chorobą nowotworową, a także na temat profilaktycznego wpływu diet o niskim ŁG u osób z grup podwyższonego ryzyka rozwoju choroby nowotworowej.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Abdel-Hamid N.M., Nazmy M.H., Abdel-Ghany M.J., Nazmy W.H.: Cytokines as important playmakers of experimental hepatocarcinogenesis confounded by diabetes. *Ann. Hepatol.*, 2012; 1: 118-127
- [2] Adham S.A., Coomber B.L.: Glucose is a key regulator of VEGFR2/KDR in human epithelial ovarian carcinoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2009; 390: 130-135
- [3] Aggarwal G., Rabe K.G., Petersen G.M., Chari S.T.: New-onset diabetes in pancreatic cancer: a study in the primary care setting. *Pancreatology*, 2012; 2: 156-161
- [4] Akgun S, Ertel N.H.: The effects of sucrose, fructose, and high-fructose corn syrup meals on plasma glucose and insulin in non-insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes Care*, 1985; 8: 279-283
- [5] Argilés J.M., López-Soriano F.J., Toledo M., Betancourt A., Serpe R., Busquets S.: The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2011; 2: 87-93
- [6] Bao Y., Stolzenberg-Solomon R., Jiao L., Silverman D.T., Subar A.F., Park Y., Leitzmann M.F., Hollenbeck A., Schatzkin A., Michaud D.S.: Added sugar and sugar-sweetened foods and beverages and the risk of pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008; 88: 431-440
- [7] Bączny M., Gorzelińska L., Łuczak J., Sowiński J.: Zespół wyniszczenia nowotworowego. Wpływ leczenia na wybrane parametry kliniczne i biochemiczne. *Doniesienie wstępne. Pol. Med. Paliat.*, 2005; 4: 11-16
- [8] Burani J.: Gushers and Tricklers: Practical use of the glycemic index. *The GI Fundation/The University of Sydney. www.glycemicindex.com* (16.05.2012)
- [9] Ceriello A., Ihnat M.A., Thorpe J.E.: The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; 2: 410-415
- [10] Chakrabarty S., Kondratik L.: Insulin-like growth factor binding protein-2 stimulates proliferation and activates multiple cascades of the mitogen-activated protein kinase pathways in NIH-OVCAR3 human epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Biol. Ther.*, 2006; 5: 189-197
- [11] Cho E., Spiegelman D., Hunter D.J.: Premenopausal dietary carbohydrate, glycemic index, cancer glycemic load, and fiber in relation to risk of breast. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2003; 12: 1153-1158
- [12] Dahlman I., Mejhert N., Linder K., Agustsson T., Mutch D.M., Kulyte A., Isaksson B., Permert J., Petrovic N., Nedergaard J., Sjölin E., Brodin D., Clement K., Dahlman-Wright K., Rydén M., Arner P.: Adipose tissue pathways involved in weight loss of cancer cachexia. *Br. J. Cancer*, 2010; 102: 1541-1548
- [13] D’Esposito V., Passaretti F., Hammarstedt A., Liguoro D., Terraciano D., Molea G., Canta L., Miele C., Smith U., Beguinot F., Formisano P.: Adipocyte-released insulin-like growth factor-1 is regulated by glucose and fatty acids and controls breast cancer cell growth in vitro. *Diabetologia*, 2012; 55: 2811-2822
- [14] Derr R.L., Ye X., Islas M.U., Desideri S., Saudek C.D., Grossman S.A.: Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J. Clin. Oncol.*, 2009; 27: 1082-1086
- [15] Diagnosis and classification of diabetes mellitus, American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2008; 31, Suppl.1: S55-S60

- [16] Domagała W.: Molekularne podstawy karcynogenezy i ścieżki sygnałowe niektórych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. *Pol. Przegl. Neur.*, 2007; 3: 127-141
- [17] Feng Y.H., Velazquez-Torres G., Gully C., Chen J., Lee M.H., Yeung S.C.: The impact of type 2 diabetes and antidiabetic drugs on cancer cell growth. *J. Cell Mol. Med.*, 2011; 15: 825-836
- [18] Fine E.J., Segal-Isaacson C.J., Feinman R., Sparano J.: Carbohydrate restriction in patients with advanced cancer: a protocol to assess safety and feasibility with an accompanying hypothesis. *Commun. Oncol.*, 2008; 5: 22-26
- [19] Fine E.J., Segal-Isaacson C.J., Feinman R.D., Herszkopf S., Romano M., Tomuta N., Bontempo A., Sparano J.A.: A pilot safety and feasibility trial of a reduced carbohydrate diet in patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2011 (suppl.; abstract e13573)
- [20] Franceschi S., Dal Maso L., Augustin L., Negri E., Parpinel M., Boyle P., Jenkins D.J., La Vecchia C.: Dietary glycaemic load and colorectal cancer risk. *Ann. Oncol.*, 2001; 12: 173-178
- [21] Galeone C., Pelucchi C., Dal Maso L., Negri E., Talamini R., Montella M., Ramazzotti V., Bellocchio R., Franceschi S., La Vecchia C.: Glycemic index, glycaemic load and renal cell carcinoma risk. *Ann. Oncol.*, 2009; 20: 1881-1885
- [22] Gnagnarella P., Gandini S., La Vecchia C., Maisonneuve P.: Glycemic index, glycaemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008; 87: 1793-1801
- [23] Gori S., Sidoni A., Colozza M., Ferri I., Mameli M.G., Fenocchio D., Stocchi L., Foglietta J., Ludovini V., Minenza E., De Angelis V., Crinò L.: EGFR, pMAPK, pAkt and PTEN status by immunohistochemistry: correlation with clinical outcome in HER2-positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab. *Ann. Oncol.*, 2009; 20: 648-654
- [24] Greene A.E., Todorova M.M., Seyfried T.N.: Perspectives on the metabolic management of epilepsy through dietary reduction of glucose and elevation of ketone bodies. *J. Neurochem.*, 2003; 86: 529-537
- [25] Han L., Ma Q., Li J., Liu H., Li W., Ma G., Xu Q., Zhou S., Wu E.: High glucose promotes pancreatic cancer cell proliferation via the induction of EGF expression and transactivation of EGFR. *PLoS One*, 2011; 6: e27074
- [26] Hardt P.D., Mazurek S., Toepler M., Schlierbach P., Bretzel R.G., Eigenbrodt E., Kloer H.U.: Faecal tumour M2 pyruvate kinase: a new, sensitive screening tool for colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, 2004; 91: 980-984
- [27] Hemkens L.G., Grouven U., Bender R., Gunster C., Gutschmidt S., Selke G.W.: Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*, 2009; 52: 1732-1744
- [28] Higginbotham S., Zhang Z.F., Lee I.M.: Dietary glycaemic load and risk of colorectal cancer in the Women's Health Study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2004; 96: 229-233
- [29] Holman R.R., Paul S.K., Matthews D.R., Andrew H., Neil W.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 1577-1589
- [30] Howarth N.C., Murphy S.P., Wilkens L.R., Henderson B.E., Kolonel L.N.: The association of glycaemic load and carbohydrate intake with colorectal cancer risk in the Multiethnic Cohort Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008; 88: 1074-1082
- [31] Hu J., La Vecchia C., Augustin L.S., Negri E., de Groh M., Morrison H., Mery L.: Glycaemic index, glycaemic load and cancer risk. *Ann. Oncol.*, 2013; 24: 245-251
- [32] Jiao L., Flood A., Subar A.F., Hollenbeck A.R., Schatzkin A., Stolzenberg-Solomon R.: Glycaemic index, carbohydrates, glycaemic load, and the risk of pancreatic cancer in a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2009; 18: 1144-1151
- [33] John A.P.: Dysfunctional mitochondria, not oxygen insufficiency, cause cancer cells to produce inordinate amounts of lactic acid: the impact of this on the treatment of cancer. *Med. Hypotheses*, 2001; 57: 429-431
- [34] Kidd J.G., Winzler R.J., Burk D.: Comparative glycolytic and respiratory metabolism of homologous normal, benign, and malignant rabbit tissues. *Cancer Res.*, 1944; 4: 547-553
- [35] Kim J.W., Tchernyshyov I., Semenza G.L., Dang C.V.: HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab.*, 2006; 3: 177-185
- [36] Kisfalvi K., Eibl G., Sinnott-Smith J., Rozengurt E.: Metformin disrupts crosstalk between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling systems and inhibits pancreatic cancer growth. *Cancer Res.*, 2009; 16: 6539-6545
- [37] Koenuma M., Yamori T., Tsuruo T.: Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma. *J. Cancer Res.*, 1989; 80: 51-58
- [38] Koroljow S.: Two cases of malignant tumors with metastases apparently treated successfully with hypoglycemic coma. *Psychiatr. Q.*, 1962, 36: 261-270
- [39] Krone C.A., Ely J.T.: Controlling hyperglycemia as an adjunct to cancer therapy. *Integr. Cancer Ther.*, 2005; 4: 25-31
- [40] Lajous M., Boutron-Ruault M.C., Fabre A., Clavel-Chapelon F., Romieu I.: Carbohydrate intake, glycaemic index, glycaemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008; 87: 1384-1391
- [41] Lambe M., Wigertz A., Garmo H., Walldius G., Jungner I., Hammar N.: Impaired glucose metabolism and diabetes and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancer. *Cancer Causes Control*, 2011; 22: 1163-1171
- [42] Larsson S.C., Bergkvist L., Wolk A.: Glycaemic load, glycaemic index and breast cancer risk in a prospective cohort of Swedish women. *Int. J. Cancer*, 2009; 125: 153-157
- [43] Lee M.S., Hsu C.C., Wahlqvist M.L., Tsai H.N., Chang Y.H., Huang Y.C.: Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer*, 2011; 11: 20
- [44] Li C.I., Daling J.R., Tang M.T., Malone K.E.: Relationship between diabetes and risk of second primary contralateral breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2011; 125: 545-551
- [45] Li J., Ayene R., Ward K.M., Dayanandam E., Ayene I.S.: Glucose deprivation increases nuclear DNA repair protein Ku and resistance to radiation induced oxidative stress in human cancer cells. *Cell Biochem. Funct.*, 2009; 2: 93-101
- [46] Liu H., Ma Q., Li J.: High glucose promotes cell proliferation and enhances GDNF and RET expression in pancreatic cancer cells. *Mol. Cell Biochem.*, 2011; 347: 95-101
- [47] Magruder J.T., Elahi D., Andersen D.K.: Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? *Pancreas*, 2011; 3: 339-351
- [48] Maher E.A., Marin-Valencia I., Bachoo R.M., Mashimo T., Raissan J., Hatanpaa K.J., Jindal A., Jeffrey F.M., Choi C., Madden C., Mathews D., Pascual J.M., Mickey B.E., Malloy C.R., DeBerardinis R.J.: Metabolism of [U-13C]glucose in human brain tumors in vivo. *NMR Biomed.*, 2012; 25: 1234-1244
- [49] Masko E.M., Thomas J.A., Antonelli J.A., Lloyd J.C., Phillips T.E., Poulton S.H., Dewhirst M.W., Pizzo S.V., Freedland S.J.: Low-carbohydrate diets and prostate cancer: how low is "low enough"? *Cancer Prev. Res.*, 2010; 3: 1124-1131
- [50] Masur K., Vetter C., Hinz A., Tomas N., Henrich H., Niggemann B., Zanker K.S.: Diabetogenic glucose and insulin concentrations mo-

dulate transcriptom and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation. *Br. J. Cancer*, 2011; 104: 345-352

[51] McCann S.E., McCann W.E., Hong C.C., Marshall J.R., Edge S.B., Trevisan M., Muti P., Freudenheim J.L.: Dietary patterns related to glycemic index and load and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer in the Western New York Exposure and Breast Cancer Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 86: 465-471

[52] McCarl M., Harnack L., Limburg P.J., Anderson K.E., Folsom A.R.: Incidence of colorectal cancer in relation to glycemic index and load in a cohort of women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2006; 15: 892-896

[53] McGirt M.J., Chaichana K.L., Gathinji M., Attenello F., Than K., Ruiz A.J., Olivi A., Quiñones-Hinojosa A.: Persistent outpatient hyperglycemia is independently associated with decreased survival after primary resection of malignant brain astrocytomas. *Neurosurgery*, 2008; 63: 286-291

[54] Meadows A.T., Friedman D.L., Neglia J.P., Mertens A.C., Donaldson S.S., Stovall M., Hammond S., Yasui Y., Inskip P.D.: Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the childhood cancer survivor study cohort. *J. Clin. Oncol.*, 2009; 27: 2356-2362

[55] Meinhold C.L., Dodd K.W., Jiao L., Flood A., Shikany J.M., Genkinger J.M., Hayes R.B., Stolzenberg-Solomon R.: Available carbohydrates, glycemic load, and pancreatic cancer: is there a link? *Am. J. Epidemiol.*, 2010; 171: 1174-1182

[56] Melanson K.J., Zukley L., Lowndes J., Nguyen V., Angelopoulos T.J., Rippe J.M.: Effects of high-fructose corn syrup and sucrose consumption on circulating glucose, insulin, leptin, and ghrelin and on appetite in normal-weight women. *Nutrition*, 2007; 2: 103-112

[57] Mueller N.T., Odegaard A., Anderson K., Yuan J.M., Gross M., Koh W.P., Pereira M.A.: Soft drink and juice consumption and risk of pancreatic cancer: the Singapore Chinese health study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2010; 2: 447-455

[58] Nagle C.M., Kolahdooz F., Ibiebele T.I., Olsen C.M., Lahmann P.H., Green A.C., Webb P.M., Australian Cancer Study (Ovarian Cancer) and the Australian Ovarian Cancer Study Group: Carbohydrate intake, glycemic load, glycemic index, and risk of ovarian cancer. *Ann. Oncol.*, 2011; 22: 1332-1338

[59] Nimptsch K., Kenfield S., Jensen M.K., Stampfer M.J., Franz M., Sampson L., Brand-Miller J.C., Willett W.C., Giovannucci E.: Dietary glycemic index, glycemic load, insulin index, fiber and whole grain intake, in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control*, 2011; 1: 51-61

[60] Owen O.E., Morgan A.P., Kemp H.G., Sullivan J.M., Herrera M.G., Cahill Jr G.F.: Brain metabolism during fasting. *J. Clin. Invest.*, 1967; 46: 1589-1595

[61] Pandini G., Frasca F., Mineo R., Sciacca L., Vigneri R., Belfiore A.: Insulin/insulin-like growth factor I hybrid receptors have different biological characteristics depending on the insulin receptor isoform involved. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 39684-39695

[62] Radin R.G., Palmer J.R., Rosenberg L., Kumanyika S.K., Wise L.A.: Dietary glycemic index and load in relation to risk of uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010; 91: 1281-1288

[63] Ramasamy R., Yan S.F., Schmidt A.M.: RAGE: therapeutic target and biomarker of the inflammatory response - the evidence mounts. *J. Leukoc. Biol.*, 2009; 86: 505-512

[64] Randi G., Ferraroni M., Talamini R., Garavello W., Deandrea S., Decarli A., Franceschi S., La Vecchia C.: Glycemic index, glycemic load and thyroid cancer risk. *Ann. Oncol.*, 2008; 19: 380-383

[65] Saruç M., Karaarslan M., Rasa K., Saygili O., Ince U., Baysal C., Pour P.M., Cakmakçi M., Tözün N.: Pancreatic cancer and glucose metabolism. *Turk. J. Gastroenterol.*, 2009; 4: 257-260

[66] Scheck A.C., Abdelwahab M.G., Fenton K.E., Stafford P.: The ketogenic diet for the treatment of glioma: Insights from genetic profiling. *Epilepsy Res.*, 2012; 100: 327-337

[67] Schernhammer E.S., Hu F.B., Giovannucci E., Michaud D.S., Colditz G.A., Stampfer M.J., Fuchs C.S.: Sugar-sweetened soft drink consumption and risk of pancreatic cancer in two prospective cohorts. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005; 9: 2098-2105

[68] Schmidt M., Pfretzer N., Schwab M., Strauss I., Kämmerer U.: Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer. A pilot trial. *Nutr. Metab.*, 2011; 8: 54

[69] Sieri S., Pala V., Brighenti F., Agnoli C., Grioni S., Berrino F., Scazzina F., Palli D., Masala G., Vineis P., Sacerdote C., Tumino R., Giurdanella M.C., Mattiello A., Panico S., Krogh V.: High glycemic diet and breast cancer occurrence in the Italian EPIC cohort. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2012 (w druku)

[70] Stryer L.: Glikoliza. W: *Biochemia*, PWN, Warszawa 2003, 946-952

[71] Tatoń J., Czech A.: Fizjologiczna regulacja wydzielania insuliny - znaczenie w kształtowaniu klinicznych zasad insulinoterapii. W: *Insulinoterapia cukrzycy oparta na patofizjologii - EBM*, Termedia, Poznań 2010: 55-72

[72] Taylor P.D., Poston L.: The effect of hyperglycemia on function of rat isolated mesenteric resistance artery. *Br. J. Pharmacology*, 1994; 113: 801-808

[73] Thoresen L., Frykholm G., Lydersen S., Ulveland H., Baracos V., Prado C.M., Birdsall L., Falkmer U.: Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin. Nutr.*, 2013; 32: 65-72

[74] Tonus C., Neupert G., Sellinger M.: Colorectal cancer screening by non-invasive metabolic biomarker fecal tumor M2-PK. *World J. Gastroenterol.*, 2006; 12: 7007-7011

[75] Ureshino H., Murakami Y., Watari K., Izumi H., Kawahara A., Kage M., Arai T., Nishio K., Yanagihara K., Kinoshita H., Kuwano M., Ono M.: N-myc downstream regulated gene 1 (NDRG1) promotes metastasis of human scirrhous gastric cancer cells through epithelial mesenchymal transition. *PLoS One*, 2012; 7: e41312

[76] Vander Heiden M.G., Locasale J.W., Swanson K.D., Sharfi H., Hefron G.J., Amador-Noguez D., Christofk H.R., Wagner G., Rabinowitz J.D., Asara J.M., Cantley L.C.: Evidence for an alternative glycolytic pathway in rapidly proliferating cells. *Science*, 2010; 329: 1492-1499

[77] Warburg O.: On the origin of cancer cells. *Science*, 1956; 123: 309-314

[78] Warburg O., Posener K., Negelein E.: Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Biochem. Z.*, 1924; 152: 309-344

[79] Ying H., Kimmelman A.C., Lyssiotis C.A., Hua S., Chu G.C.: Oncogenic kras maintains pancreatic tumors through regulation of anabolic glucose metabolism. *Cell*, 2012; 149: 656-670

[80] Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011 r., Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diab. Dośw. Klin.*, 2011; 11, supl.A

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.