



En ligne

<https://www.atrss.dz/ajhs>


Revue générale

Diabète et Cancer: liens Épidémiologiques et Physiopathogéniques

Diabetes and Cancer: Epidemiologic and Physiopathogenic links

GOURINE Mouna^{1*}, CHENTOUF Amina¹

¹Faculté de Médecine d'Oran, Université Oran 1, Oran 31 000, Algérie.

RESUME

Diabète et cancer sont deux affections multifactorielles complexes, dont l'incidence et la prévalence sont en augmentation dans le monde. Source de morbidité et de mortalité importantes, leur association n'est pas seulement d'ordre épidémiologique, mais implique des sous-basements physiopathogéniques en voie de démembrement. Ceci concourt à une augmentation du risque de différents cancers en termes d'incidence mais également en termes de pronostic au cours du diabète. Plusieurs phénomènes décrits au cours du diabète tels que l'hyperglycémie, l'insulinorésistance ainsi qu'un état inflammatoire participent à la carcinogenèse. Les anomalies épigénétiques à type de méthylation de l'ADN, de modifications post-traductionnelles des histones ainsi que les micro-ARN en sont une explication possible, faisant le lien entre les anomalies métaboliques, inflammatoires et la carcinogenèse. La survenue du carcinome hépatocellulaire (CHC), médiée par la stéatopathie non alcoolique (NAFLD), expression hépatique du syndrome métabolique représente la première cause de mortalité liée au cancer au cours du diabète. Son incidence est en augmentation, en partie expliquée par la progression mondiale de l'incidence du diabète de type 2 (DT2) et des désordres métaboliques associés, tels que l'hypertension artérielle (HTA), l'obésité et la sédentarité. Enfin, les effets des traitements antidiabétiques ont ouvert le champ de nouvelles recherches, notamment avec la metformine, dont les effets anti-oncogéniques objectivés dans les études expérimentales, n'ont cependant pas trouvé confirmation pour constituer un traitement adjuvant des thérapeutiques anticancéreuses.

MOTS CLES : Diabète, cancer, épidémiologie, carcinome hépatocellulaire, traitements antidiabétiques.

ABSTRACT

Diabetes and cancer are two complex and multifactorial conditions, which incidence and prevalence are rising around the world. With significant associated morbidity and mortality, their combination does not seem to be only epidemiologic but also involves physiopathogenic underneath. It leads to an elevated risk in incidence and prognosis of various cancers in diabetic patients. Several phenomenons described in diabetes such as hyperglycemia, insulinoreistance, and an inflammatory state participate in carcinogenesis. Epigenetic defects as deoxyribonucleic acid (DNA) methylation, histone post-translational changes and micro-ribonucleic acid (micro-RNA) is a possible explanation, making the link between metabolic and inflammatory abnormalities and carcinogenesis. The occurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) is mediated by non-alcoholic steatosis disease (NAFLD), which is the hepatic expression of metabolic syndrome. It is first cancer related cause of death in diabetic patients. Its incidence is increasing since type 2 diabetes (T2D) and associated metabolic disorders are in progression, as hypertension, obesity and sedentary lifestyle. Finally, antidiabetic treatments opened new fields of research, especially with metformin, whose anti-oncogenic effects demonstrated in experimental studies, have not been confirmed for use as adjuvant in anticancer therapies.

Key-words : Diabetes, cancer, epidemiology, hepatocellular carcinoma, antidiabetic treatments.



1. Introduction

Diabète et cancer sont deux affections fréquentes, multifactorielles, sources de morbidité et de mortalité importantes. Leur prévalence et leur incidence, bien que variables selon les régions, sont en augmentation dans le monde. En 2008, le nombre de nouveaux cancers diagnostiqués dans le monde a atteint 12,4 millions, les plus fréquents étant les cancers bronchiques, mammaires et colorectaux [1]. En 2016, le nombre de décès liés au diabète et au cancer était estimé respectivement à 9 millions et 1,6 millions [2]. En termes de pronostic, ce sont les cancers pulmonaires, gastriques et hépatiques qui sont associés à la mortalité la plus élevée au cours du diabète [2]. A l'échelle mondiale, le cancer et le diabète occupent respectivement le second rang et le douzième rang de la mortalité totale [3].

En 2018, la prévalence du diabète en Algérie atteignait 14,4% dans la tranche d'âge allant de 28 ans à 69 ans [4]. Les données nationales concernant l'épidémiologie précise des cancers en Algérie sont parcellaires. En 2017, Abdelaziz et al. à 116/100 000 habitants le taux d'incidence annuelle des cancers pour les 3 pays du Maghreb (Algérie, Maroc, Tunisie) [5]. Une étude réalisée à Annaba estime l'incidence standardisée à l'âge à 86,3 cas/ 100 000 habitants [6]. A l'échelle nationale, le taux standardisé d'incidence annuelle des cancers a été estimée à 114.5/100 000 habitants à l'appui du réseau national des registres du Cancer. Diabète et cancer sont ainsi deux problèmes majeurs de santé publique, qui au-delà de leur association épidémiologique, partagent certains liens physiopathogéniques.

2. Incidence et types de cancers au cours du diabète

La première étude établissant un lien entre diabète et cancer date de 1910, a été publiée dans *Biometrika* par George Darell Maynard [7]. Depuis, de nombreuses études ont rapporté une augmentation du risque de cancer et de la mortalité par cancer depuis le début du siècle dernier, cependant contredites par d'autres [8]. Ces dernières décennies, la publication de nouvelles études méthodologiquement plus solides, notamment de type méta-analytique, a permis

d'évaluer plus précisément ce risque et d'individualiser les types de cancers les plus fréquemment rencontrés [9].

La plupart d'entre elles s'accordent aujourd'hui à affirmer que les cancers digestifs sont les plus fréquents chez les patients diabétiques comparativement aux non diabétiques, tout particulièrement le carcinome hépato-cellulaire (CHC). Ce risque semble par ailleurs réduit pour le cancer de la prostate [10,11]. Parmi ces travaux, figure une étude Suédoise menée en 2015 sur une population de 380 196 patients diabétiques de type 2 (DT2) suivis entre 1964 et 2010, et qui a objectivé une augmentation des ratios d'incidence standardisée (RIS) de 24 types/sites de cancers. L'augmentation la plus élevée était enregistrée pour le cancer pancréatique avec un RIS de 2,98 et pour le cancer hépatique avec un RIS de 2,43 [11]. Globalement, une augmentation significative de l'incidence était notée pour cinq types de cancers durant toute la période de suivi: les cancers colique, hépatique, pancréatique, endométrial et rénal [11]. Une autre étude réalisée chez des vétérans Américains avec un suivi médian de 12 ans, a évalué le risque de survenue de cancer chez 594 815 patients diabétiques comparativement à 3 906 763 vétérans non diabétiques. Là encore, le risque de cancers digestifs était plus élevé chez les patients diabétiques, avec des risques relatifs (RR) respectivement de 1,95 pour le cancer hépatique, de 1,50 pour le cancer pancréatique, de 1,41 pour les cancers des voies biliaires, de 1,20 pour le cancer du côlon, et de 1,12 pour le cancer rectal [12].

Néanmoins, il est important de souligner que la plupart de ces études ont estimé ces risques dans des populations diabétiques sans distinction du type de diabète. Du fait d'une plus grande fréquence du DT2 comparativement au diabète de type 1 (DT1), avec un rapport de fréquence de 10 :1, on peut raisonnablement considérer que l'augmentation du risque des cancers décrit dans ces études est principalement applicable pour le DT2. En effet, le profil des cancers observé au cours du DT1 semble différent. Deux études de cohorte Suédoises menées exclusivement sur des patients DT1 objectivent une augmentation modérée du risque de cancer de l'ordre de 17 à 20% par rapport à la population générale, et

concerne principalement les femmes. Les types de cancers les plus fréquents étant gastriques et cutanés, et de manière plus incertaine les cancers cervical, ovarien et endométrial [13-15]. Le risque de leucémie lymphoïde semble également plus élevé parmi les patients DT1 [14].

Plus récemment, une étude de grande envergure réalisée sur les registres nationaux de DT1 de 5 pays (Autriche, Danemark, Suède, Finlande, Ecosse) confirme cette augmentation du risque, pour les deux cancers les plus fréquents au cours du DT2, hépatique et pancréatique, ainsi que pour les cancers gastriques, endométrial et rénal [16].

3. Pronostic des cancers au cours du diabète

Le pronostic des cancers est péjoratif au cours du diabète avec un excès de mortalité de 41% pour les comparativement aux patients non diabétiques [17]. La mortalité par cancer est trois fois plus élevée chez les patients DT2, même s'il existe une tendance à une réduction temporelle de cet excès de risque [18]. Ainsi, l'excès de mortalité par cancer pancréatique est de 30 à 40%, par cancer hépatique est deux fois plus élevée, de 15 à 30%, par cancer mammaire, 20 à 50% par cancer colorectal et de 30% par cancer endométrial de 30% [17,19]. Au cours du cancer du sein, l'excès de risque est plus élevé encore au cours des 5 premières années de la maladie [20,21]. Une différence notable de survie médiane est également objectivée estimée à 6 ans chez les patients diabétiques, alors qu'elle est de 11,3 ans chez les patients non diabétiques [22,23].

Les résultats concernant la mortalité par cancer au cours du DT1 sont plus nuancés. Le ratio standardisé de mortalité, selon les études varie de 1,73 à 12,96 comparativement à la population générale [18,24], tandis que d'autres travaux ne révèlent aucune différence [13,25,26]. Cependant, la comparaison entre ces études méthodologiquement différentes, menées sur des populations aux caractéristiques variables, avec un échantillonnage, et une durée de suivi différents est difficile.

Le diabète en général semble ainsi être un facteur pronostique important au cours du cancer. Plusieurs hypothèses ont été émises telles qu'une agressivité plus importante du cancer au cours du diabète, en lien avec une hyperinsulinémie et une insulino-résistance promotrices de croissance des cellules cancéreuses, une vulnérabilité plus grande avec des défenses moins effectives des patients qui cumulent souvent d'autres comorbidités, ou encore en raison des schémas thérapeutiques moins agressifs appliqués

chez certains patients diabétiques comparativement à la population cancéreuse non diabétique [9].

4. Le carcinome hépatocellulaire (CHC), première cause de mortalité au cours du diabète

Parmi les cancers associés au diabète, le CHC au pronostic globalement péjoratif, et pouvant s'avérer redoutable aux stades avancés de la maladie, en est l'un des plus fréquents. Le lien entre diabète et cancer a été signalé pour la première fois en 1986 par Lawson [27]. Cette étude cas-témoins a comparé des patients atteints de CHC à ceux atteints de tumeurs colorectales et de fractures fémorales, permettant de mettre en lumière la fréquence du diabète, 4 fois plus élevée dans le groupe de patients atteints de CHC [27]. Ce lien a ensuite été confirmé par d'autres études de cohorte [28,29].

Le CHC est également la première cause de décès par cancer chez le diabétique et représente le principal type de cancer hépatique. La survie médiane n'est que d'un an en Europe et en Chine, de 2,5 mois en Afrique subsaharienne [30]. L'excès de mortalité chez les patients diabétiques est de l'ordre 56% comparativement aux patients non diabétiques (risque relatif poolé (RRP): 1,56 ; IC 95% 1,30 – 1,87) [31]. Il est un facteur de mauvais pronostic [32]. Dans le monde, son incidence annuelle est en progression, avec environ 500 000 nouveaux cas, et aux USA une incidence de 7/100 000 habitants [31,33]. Le risque de CHC est doublé chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques, qu'il y ait ou non une hépatopathie préalable, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, et ce indépendamment de la consommation alcoolique et de l'infection à VHC [31]. L'ajustement sur d'autres facteurs confondants tels que l'obésité, la consommation éthylique et la bronchopneumopathie obstructive ne modifie pas non plus la force de cette association [12]. Le diabète, la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) sont des facteurs étiologiques reconnus, en plus de ceux déjà identifiés que sont les infections hépatitiques virales C et B, la consommation d'alcool, l'exposition à l'aflatoxine, le tabagisme [30,31].

NAFLD, Diabète de type 2 et Carcinome hépatocellulaire

La NAFLD, définie par un contenu graisseux intra-hépatique, supérieur à 5-10% du poids hépatique, semble jouer un rôle important dans la pathogénie du CHC [34]. Elle est une maladie évolutive, englobant un spectre de phénotypes différents de pronostic variable : la stéatose hépatique bénigne (NAFL), la NASH, la fibrose, la cirrhose et le CHC.

Il est aujourd'hui considéré comme un facteur de risque indépendant de survenue de CHC [35].

En population générale, la NAFLD a une prévalence de 25% [36,37]. L'Obésité, le DT2, l'hypertension (HTA) et la dyslipidémie en sont les principaux facteurs étiopathogéniques associés [37,40]. Inversement, 70% des patients ayant une NAFLD ont un syndrome métabolique [36]. La NAFLD peut également être présente chez des sujets minces (5-8% des patients atteints de NAFLD), chez qui il est objectivé néanmoins un contenu graisseux viscéral élevé. Ces derniers partagent les mêmes anomalies métaboliques glucidique et lipidique observées chez les patients atteints de syndrome métabolique. Un génotype particulier de type PNPLA3 rs738409 GG leur est également associé [30].

La part contributive de la NAFLD dans le développement de CHC est en augmentation, notamment dans les pays développés, comptant pour 18 % des CHC [33]. Or, cette atteinte hépatique, souvent méconnue, est présente chez 57,6% des patients DT2 et 75% des obèses [38]. Selon une étude réalisée sur 1500 vétérans Américains, la multiplication du risque de CHC serait de 5 pour les patients ayant une NAFLD ou un syndrome métabolique [39].

La NASH, dont la prévalence est de 3 à 5% est une complication évolutive de la NAFLD de diagnostic histologique caractérisée par une inflammation, une ballonnisation et une stéatose hépatocytaires [37,40,41]. Elle reste stable pour un tiers à la moitié des patients, évolue vers une cirrhose pour 26 à 37% des patients, avec un risque de transformation ensuite en CHC pour 4 à 27% d'entre eux [42,43]. Cette séquence évolutive n'est cependant pas systématique, la survenue d'un CHC sans cirrhose préalable sur une NAFLD étant également possible [33,44]. Ceci a des implications cliniques importantes, car la NAFLD, de diagnostic histologique, est souvent silencieuse cliniquement ou associée à des perturbations mineures du bilan hépatique. La possible séquence d'évolution directe vers un CHC sans passage par le stade de cirrhose, et le pronostic sombre de cette affection en font toute la gravité. Ainsi, les patients diabétiques et/ou présentant un syndrome métabolique doivent faire l'objet d'une surveillance particulière pour le diagnostic de NAFLD mais aussi pour le dépistage du CHC. Un diagnostic au stade précoce ou très précoce selon la classification de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) permet d'envisager un traitement curatif. Il s'agit alors soit d'une tumeur unique ou 2 à 3 nodules de moins de 3 cm de diamètre, sans envahissement vasculaire, ni autre signe associé au cancer, et avec une fonction hépatique préservée [45-47].

5. Facteurs communs entre Diabète et Cancer

Le rapport de consensus de l'Association Américaine du Diabète (ADA) et la Société Américaine du Cancer (ACS) ont établi en 2010 une classification des facteurs de risque (FDR) potentiels partagés par les deux affections. Ils sont classés en 3 groupes [48-49]:

- Les FDR non modifiables : ce sont l'âge (supérieur ou égal à 55-60 ans), le sexe (masculin), et l'ethnie (Risque plus élevé pour les Afro-Américains comparativement à la population Caucasiennne).
- Des FDR modifiables : surpoids/obésité, l'alimentation, le niveau d'activité physique l'alcool et le tabagisme.
- Les liens biologiques détaillés dans la section ci-après à savoir l'hyperinsulinémie, l'insulinorésistance, l'hyperglycémie ainsi que l'inflammation chronique.

6. Liens physiopathologiques

Bien qu'une relation causale entre diabète et cancer soit suspectée, les liens biologiques qui unissent ces affections sont incomplètement démembrés et font l'objet de nombreuses recherches. La carcinogénèse est un processus complexe au cours duquel le diabète est susceptible d'interférer, et avoir ainsi un impact sur l'incidence, le type et le pronostic des cancers.

Au cours du DT2, il a été démontré dans des études expérimentales *in vitro* et chez l'animal que l'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie, l'insulinorésistance ainsi que l'augmentation de la production d'un facteur de croissance, l'insulin Growth Factor (IGF-1), et des cytokines inflammatoires participent dans la prolifération cellulaire tumorale et favorisent l'apparition de cancers, notamment au niveau hépatique [50,51].

6.1. Hyperinsulinémie et insulinorésistance

L'insuline agit selon deux voies de signalisation, l'une intervenant sur la régulation du métabolisme glucidique (voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-AKT/proteine kinase B (PKB) et l'autre, voie mitogénique, régule l'expression de certains gènes Ras-mitogen-activated protein kinase (MAPK) pour le contrôle de la croissance et la différenciation cellulaire[52] (**Figure 1**). Elle se fixe aux récepteurs à l'insuline (IR) qui appartiennent à la famille des tyrosines kinases et pour lesquels existent deux isoformes A et B, ainsi que le récepteur à l'Insulin Growth Factor 1 (IGF-1) [52]. L'activation de ces récepteurs peut être provoquée par l'insuline mais

aussi par l'IGF1 et l'IGF2, initiant alors une cascade de réactions enzymatiques. L'isoforme B serait plutôt impliquée dans la cascade métabolique de l'insuline, tandis que l'isoforme A dont l'affinité pour l'IGF 2 est élevée stimule la mitogénèse en activant une enzyme clé impliquée dans le cycle cellulaire, l'ERK1/2 (MAPKs). Cette dernière permet la phosphorylation de protéines cytosoliques qui interviennent sur l'expression des gènes pour la croissance cellulaire [52]. Au cours du cancer, l'activation de l'isoforme A par l'IGF2 favorise la survie cellulaire, et l'invasivité des cellules cancéreuses. D'un autre côté, les récepteurs à l'IGF-1 sont susceptibles d'activer le processus de croissance cellulaire en stimulant la mitogénèse cellulaire [49, 53, 54].

Dans des modèles expérimentaux, la surexpression des IR est susceptible de favoriser des mutations génétiques. Il est par ailleurs établi que le taux de croissance de cultures cellulaires malignes est augmenté en présence d'insuline [55]. Dans un modèle animal, l'infusion d'insuline était associée à une accélération importante de la croissance tumorale maligne [56].

En présence d'une pathologie néoplasique, les cellules malignes surexpriment à la fois l'isoforme A des IR, mais aussi les récepteurs à l'IGF-1 [53,57]. L'exposition chronique à une hyperinsulinémie pourrait constituer une explication possible à l'incidence plus élevée et au pronostic plus sévère du cancer au cours du diabète. De plus, elle est associée à des taux circulants élevés d'IGF1 [53]. Au cours du DT2, la production insulinaire étant pancréatique, l'insulinémie est d'autant plus élevée au niveau du système porte, responsable d'une exposition importante des cellules hépatiques à des concentrations élevées d'insuline.

D'un autre côté, le DT2 se caractérise par un état d'insulinorésistance marqué, avec une hyperinsulinémie compensatoire. Les effets de cette insulinorésistance sur les voies de signalisation ont permis de révéler de façon intéressante que la voie métabolique (voie de la PI3K-AKT/PKB) était « déprimée » alors que la seconde voie Ras-MAPK ne l'était pas. Ainsi, l'hyperinsulinémie compensatoire accroît de manière importante ses effets sur la mitogénèse et la croissance tumorale [58].

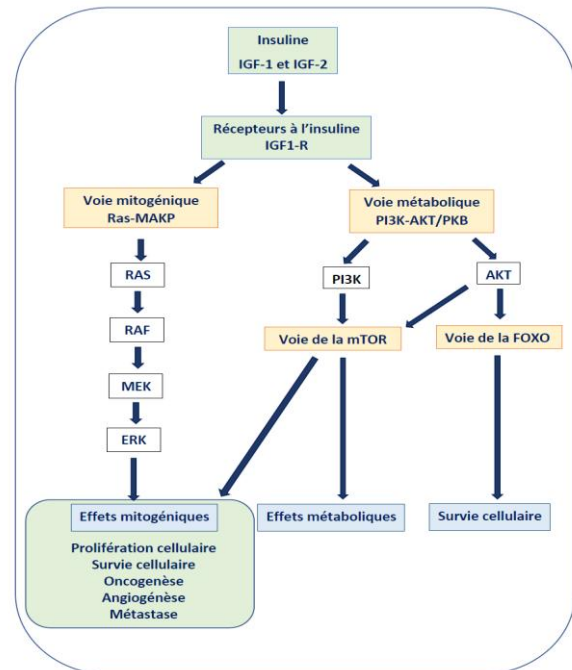


Figure 1 : Schéma représentatif des voies de signalisation de l'insuline via les récepteurs à l'insuline et les récepteurs de l'IGF-1, adapté de [9] et de [49]. AMPK: AMP activated protein kinase, IGF-1: Insulin Growth Factor-1, IGF-2: Insulin Growth Factor-2;IGF1-R: Insulin Growth Factor 1 Receptor,MAPK: mitogen-activated protein kinase, mTOR: mammalian target of rapamycin, PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase, PKB : protein kinase B.

6.2. Hyperglycémie, mémoire métabolique et épigénétique

a. Hyperglycémie, croissance tumorale et angiogénèse

La relation linéaire entre le niveau glycémique et le risque de survenue de cancer est établie, tel que démontré au cours du pré-diabète et du diabète [59]. Par ailleurs, le glucose constitue le principal substrat énergétique pour les cellules malignes [48]. Ceci a été démontré dès les années 1970 dans des modèles animaux, où l'infusion de glucose chez des rats atteints de carcinomes mammaires induits par 7,12-Dimethylbenza-anthracene est associée à une croissance tumorale 2,2 fois plus importante que celle observée chez les rats témoins [56]. L'hyperglycémie, reconnue pour induire les complications microvasculaires avec les phénomènes de néovascularisation au niveau rétinien, serait par ailleurs impliquée dans l'angiogénèse tumorale en induisant l'expression d'un micro ARN (miR-467).

Ce dernier empêcherait la transduction de la protéine anti-angiogénique thrombospondine 1, une protéine inhibitrice de l'angiogénèse, en séquestrant l'ARNm [55,60]. Inversement, l'administration d'un antagoniste de miR-467 in vivo sur un modèle murin de cancer mammaire, permet de prévenir l'angiogénèse observée en situation d'hyperglycémie [61].

b. Hyperglycémie et concept de mémoire métabolique

Le concept de mémoire glycémique incriminé dans le développement des complications micro- et macrovasculaires du diabète, constitue également aujourd'hui une piste sérieuse dans la compréhension des mécanismes impliqués dans l'augmentation du risque de cancer au cours du diabète [62]. L'exposition chronique à une hyperglycémie, un stress oxydatif, des produits de glycation avancés, et des facteurs inflammatoires peuvent en effet induire des modifications épigénétiques durables de l'expression des gènes des cellules sans modification de leur séquence acide désoxyribonucléique (ADN). Ce sont la méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones (méthylation, acétylation), ainsi que les acides ribonucléiques (ARN) non-codants [63,64]. Ces modifications de l'épigénome, transmises de manière héréditaire d'une cellule mère à une cellule fille lors de la division cellulaire, persistent même après contrôle de l'état d'hyperglycémie, répondant ainsi à la définition du concept de mémoire métabolique. Elles intéressent notamment les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les cellules cardiaques et rétiniennes, avec pour conséquences de nombreuses complications vasculaires, sources de morbi-mortalité importantes [62] (**Figure 2**).

Ces mécanismes épigénétiques interviennent sur l'ouverture de la chromatine, dite alors euchromatine, pour permettre l'expression des facteurs de transcription grâce à l'accessibilité des zones régulatrices des gènes [65]. Dans une étude publiée en 2014, l'acétylation post-traductionnelle des histones a été comparée dans deux groupes de 30 patients issus de l'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), groupe de traitement conventionnel versus traitement intensif. L'acétylation y est plus importante dans le groupe conventionnel. Cette acétylation est également positivement associée à l'HbA1c, confirmant que l'hyperglycémie chronique sous-tend sa survenue [66].

D'autres études centrées spécifiquement sur les anomalies du métabolisme glucidique corroborent

également cette association, plus particulièrement chez les femmes, pour les cancers du pancréas, endométrial, mammaire ainsi que pour le mélanome [59,67,68]. Ces anomalies épigénétiques, favorisées par l'état hyperglycémique, promouvraient ainsi l'expression de gènes oncogéniques ou annihileraient l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs, conduisant ainsi à une promotion des différentes phases d'initiation, de promotion et de progression tumorale de la carcinogénèse [69].

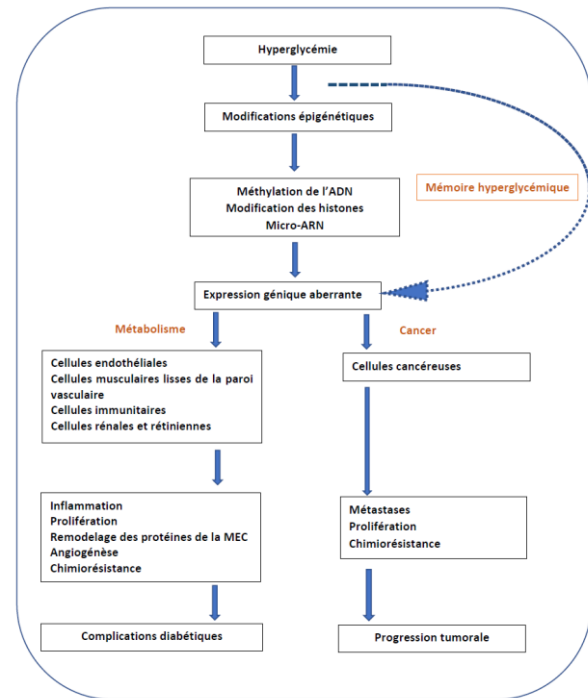


Figure 2 : Conséquences de la mémoire glycémique sur la cancérogénèse et les complications métaboliques du diabète. Tiré de [62]

ADN : Acide désoxyribonucléique ; ARN : Acide ribonucléique ; MEC : Matrice extra-cellulaire

6.3. Rôle de l'inflammation

L'hyperglycémie chronique induit la production de produits de la glycation avancés, de radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène, qui médient la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 6, le Tumor Necrosis Factor α (TNF α), la cyclo-oxygénase 2. Cet environnement inflammatoire pro-oxydatif serait propice au développement tumoral malin en favorisant la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, la migration cellulaire métastatique, et la chimiorésistance [70,71].

Dès le 19^{ème} siècle, les travaux de Virchow établissaient un lien entre inflammation et survenue de cancers par l'observation faite que les lésions cancéreuses apparaissaient plus souvent sur les sites

d'une inflammation chronique qu'elle soit d'origine microbienne (bactérienne ou virale) ou auto-immune. Les mécanismes en sont aujourd'hui mieux connus, même si la preuve d'une inflammation chronique seule inductrice de cancer n'a pas encore été apportée [72]. Il n'en demeure pas moins que de nombreux arguments existent en faveur de cette théorie. L'inflammation à l'origine d'une prolifération cancéreuse, se caractérise notamment par une suppression de l'immunité anti-tumorale. Deux voies de l'inflammation « cancéreuse » sont décrites, l'une intrinsèque secondaire à des altérations génétiques, l'autre extrinsèque, dans laquelle une inflammation provoquée chronique pré-existante augmente le risque de néoplasie. Plusieurs travaux se sont intéressés à la séquence de production d'environnements pro-inflammatoires à partir d'oncogènes incriminés dans le développement de cancers humains tels que le RET, la voie de signalisation RAS-RAF et l'oncogène MYC [72]. Pour exemple, le réarrangement du gène RET du récepteur de la tyrosine kinase, faisant suite à une inversion ou à une translocation chromosomique, est relié de manière causale au carcinome papillaire de la thyroïde. Il induit sa fusion avec d'autres gènes et conduit à l'apparition d'un oncogène RET/PTC [72]. Ce dernier est à l'origine d'un programme traductionnel qui favorise l'expression de gènes impliqués dans l'inflammation et l'invasion tumorale, par production d'ARN messenger codant pour des facteurs de croissance cellulaire (CSF ; GM-CSF ; G-CSF) lesquels favorisent le recrutement et la survie des leucocytes; des chémokines pour le recrutement des monocytes et l'angiogenèse, des chémokines, des récepteurs de chémokines, des molécules d'adhésion favorisant l'invasion tumorale des ganglions lymphatiques, et des protéases telles que les métalloprotéases incriminées dans l'invasion et la dissémination tumorale maligne [73]. Ce programme passe par la transcription de facteurs clés tels que les facteurs nucléaires kappa B (Nuclear Factors-kB) impliqués dans l'immunité innée et l'inflammation [74], mais aussi l'activateur de la transcription de STAT 3[75].

7. Impact des traitements antidiabétiques

L'arsenal thérapeutique du traitement du diabète s'est enrichi depuis la découverte de l'insuline en 1921, avec la metformine, les sulfonyles, les thiazolidinediones et plus récemment les agonistes des récepteurs du Glucagon Like Peptide 1 (GLP1-RA) et les inhibiteurs de la DiPeptidyl Peptidase (DPP4-i), ainsi que les inhibiteurs du co-transporteur Na-Glucose (SGLT2-i).

7.1. Insulinothérapie

Les insulines exogènes, humaines et analogues, utilisées dans le traitement du DT1 et du DT2, ne semblent pas être associées à un risque supérieur à celui associé à l'insuline endogène. Les insulines analogues ont été l'objet de débats houleux suite à la mise en évidence d'effets mitogéniques in vitro notamment avec l'insuline glargine [76]. Cependant, ces effets ne sont pas reproduits in vivo, à l'appui d'études épidémiologiques à grande échelle, ce qui a permis de lever toute l'ambiguïté dans l'usage des insulines analogues [77-79].

Plusieurs études ont cependant signalé une augmentation significative du risque de CHC chez les patients diabétiques sous insulinothérapie, non confirmée cependant par d'autres [80].

7.2. Metformine

La metformine améliore l'insulino-sensibilité des tissus notamment au niveau hépatique et musculaire, et inhibe la production hépatique de glucose [81]. Des effets favorables in vitro et sur des modèles animaux sont rapportés avec la metformine dans la réduction du risque de cancer. De nombreuses études épidémiologiques vont également dans ce sens. La méta-analyse de De Censi publiée en 2009 rapporte une réduction 31% de l'incidence des cancers, dont les cancers pancréatique et hépatique [82]. Ces résultats sont cependant contrastés par d'autres travaux, notamment une autre méta-analyse réalisée à partir d'essais cliniques randomisés, et qui ne révèle aucune différence en termes d'incidence ni de pronostic des cancers chez les patients diabétiques sous metformine comparativement aux patients sous d'autres médicaments antidiabétiques [83]. Ces effets favorables ne sont pas non plus retrouvés dans deux essais cliniques randomisés comparant en monothérapie orale, la metformine, la rosiglitazone et les sulfonyles [84].

En ce qui concerne le CHC, les effets favorables de la metformine sur le risque de survenue de CHC chez les patients DT2 ont été souligné par plusieurs méta-analyses publiées successivement en 2013, 2016 et 2017[85-89]. Plus récemment, une étude de propension menée sur une population DT2 taiwanaise a comparé 21 900 patients DT2 traités par vs 21 900 patients DT2 naïfs à la metformine, a confirmé la réduction globale du risque de CHC de 24% chez les patients sous metformine (HR 0,76 (0,67-0,85)), avec un effet favorable plus marqué selon la durée d'exposition (réduction du risque de 33% et de 63% respectivement pour une exposition comprise entre 26 mois et 57 mois, et pour une exposition de plus de 57mois) [90].

L'association de la metformine avec l'utilisation de statines et d'aspirine à dose anti-agrégante semble atténuer de manière plus importante ce risque. [35,89,91] Plusieurs mécanismes en faveur d'un effet anti-cancéreux de la metformine ont été mis à jour. Il est admis en effet que les effets anti-carcinologiques de la metformine passent entre autres par l'activation de la voie de l'AMP-Kinase (5'adenosine monophosphate-activated protein kinase) par la LKB1 (Liver Kinase B1), une protéine kinase suppressive de tumeur, ce qui permet la phosphorylation de protéines qui, à leur tour inhibent la voie de signalisation de mTOR [29]. Cette dernière est impliquée notamment dans régulation, la croissance et la prolifération cellulaires, via les voies Ras/ERK et PI-3K/AKT. La metformine, via son inhibition dans les cellules cancéreuses, entraîne donc une réduction de la synthèse protéique, un arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules cancéreuses [29,92]. En inhibant le complexe I de la chaîne respiratoire, la metformine empêche également la production d'espèces réactives de l'oxygène, et prévient la survenue d'altérations de l'ADN, de même qu'elle altère le métabolisme des cellules cancéreuses [93]. Une autre voie de l'effet anti-carcinologique de la metformine pourrait passer par une modification du micro-environnement tumoral via un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur de la metformine. Il est démontré *in vitro* que la metformine via l'activation d'AMPK inhibe le NF Kappa B et entraîne l'inhibition de la production de *tumor necrosis factor α* (TNF α), une puissante cytokine pro-inflammatoire produite par les cellules endothéliales et les monocytes et qui intervient dans l'insulinorésistance et la carcinogenèse [94,95]. Au cours du CHC, le TNF α Elle aurait également un effet antimétastatique en inhibant la migration des cellules cancéreuses et leur potentiel invasif [96,97].

Toutes ces voies ont ouvert des perspectives de recherche intéressantes, avec une possible utilisation de la metformine comme un agent adjuvant des thérapies onco-médicales. Cependant, les essais cliniques réalisés à ce jour restent non concluants, et ne permettent pas encore de la proposer dans cette situation [98].

7.3. Les thiazolidinediones

Les thiazolidinediones sont des agonistes du PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ). Elles augmentent la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques et semblent globalement être neutre sur les cancers. Avec l'utilisation de la pioglitazone, risque semble réduit pour le cancer hépatique, de l'ordre de 35%, mais augmenté de 20% environ pour le cancer de la vessie [99]. L'excès de risque de cancer

de vessie a été signalé dans plusieurs études dont l'essai clinique PROactive [100-102]. Ceci a conduit au retrait de ce médicament dans plusieurs pays européens et à une mention spécifique de la part de la FDA en 2011 [103].

Des études menées plus spécifiquement sur le risque de survenue de cancers hépatiques révèlent une neutralité d'effet voire une réduction du risque, d'autant plus importante que la durée d'utilisation de ces médicaments est plus longue [80].

7.4. Les Sulfonylurées (SU) et Glinides

Les SU exercent leur effet antidiabétique via une stimulation de la production insulinaire endogène. Leur association au risque de développer un cancer est incertaine, certaines études établissant un lien positif mais non confirmé par d'autres. Les effets semblent cependant différents selon les molécules de cette même classe thérapeutique. Une réduction de l'incidence de cancer et de la mortalité est retrouvée avec le gliclazide, alors qu'il est augmenté pour le glibenclamide [104]. Très peu de données autour des Glinides sont disponibles. On ne retrouve pas de différence de risque de cancer comparativement à l'utilisation d'autres agents antidiabétiques, tels que l'insuline, la metformine ou les SU [105]. Cependant, il semblerait que le risque de CHC soit augmenté avec l'usage de cette classe médicamenteuse à l'appui d'études observationnelles récentes [80, 85].

7.5. Incrélines

Elles comprennent les GLP1-RA et les DPP4-i. En 2011, une analyse publiée par la Food and Drug Administration (FDA) Américaine alertait à propos d'une augmentation potentielle du risque de cancer du pancréas et du cancer médullaire de la thyroïde avec l'utilisation des GLP1-RA [106]. Ces doutes ont depuis été levés. Il n'est pas non plus rapporté d'augmentation du risque de cancer avec l'utilisation des DPP4 inhibiteurs [107]. Cependant, une vigilance doit être maintenue concernant les effets pro ou anti - carcinologiques potentiels de cette classe médicamenteuse, somme toute d'introduction assez récente.

7.6. Inhibiteurs du Na-Glucose co- transporteur (SGLT2-i)

Cette nouvelle classe thérapeutique agit entre autres effets en inhibant la réabsorption tubulaire rénale de glucose, provoquant ainsi une fuite urinaire de glucose et une normalisation de la glycémie. Les études précliniques réalisées chez l'animal sont plutôt rassurantes mais révèlent une augmentation du risque de cancers rénaux, testiculaires et surrénaliens avec la canagliflozine sur des modèles murins [108]. Ces effets ne sont pas retrouvés chez l'homme, cette

classe thérapeutique apparaissant comme neutre dans les études observationnelles [109]. Néanmoins, de nouvelles études avec un suivi prospectif longitudinal de longue durée sont nécessaires.

Conclusion

Le diabète est associé de manière indépendante à une augmentation du risque de cancer et à un pronostic plus sévère. En raison de la progression épidémiologique du diabète, notamment le DT2, il est attendu que la progression du CHC, au pronostic assez péjoratif, continue son ascension. Une relation causale du diabète avec le cancer est suspectée, à l'appui des perturbations métaboliques observées au cours du diabète et dont le lien avec la carcinogénèse est de mieux en mieux comprise. L'identification précise de ces liens pathogéniques pourrait ainsi permettre le développement de nouvelles applications pour des traitements anticancéreux ciblés.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. World Cancer Report 2008 [article online]. Boyle, P., Bernard, L. Eds. Cedex, France, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Available from <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/index.php> Accessed 1 April 2010.
2. Organization WH. NCD mortality and morbidity Accessed on 26th April 2020 at https://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/.
3. Lopez, A.D., Mathers, C.D., Ezzati, M., Jamison, D.T., Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-57.
4. Atlas du diabète de la FID - Huitième édition 2017. Bruxelles, Belgique : Fédération Internationale du Diabète; 2017. www.diabetesatlas.or.
5. Ben Abdelaziz, A., Melki, S., Nour, S., et al. Cancers in the Central Maghreb: epidemiology from 1990 to 2017 and trends in 2040. *Tunis Med*. 2019;97(6):739-770
6. Bouzbid, S., Aouras, H., Chettibi, K., Djeddi, H., Boukahil, L., Laouar, O. Incidence du cancer dans le département d'Annaba durant la période 2003–2009. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*. 2014;62:S215
7. Maynard, G.D. A Statistical Study in Cancer Death-Rate. *Biometrika*. 1910; 7(3):276-04.
8. Greenwood, M., Wood, F. The Relation between the Cancer and Diabetes Death-rates. *J Hyg*. 1914;14(1):83-118.
9. Vigneri, P., Frasca, F., Sciacca, L., Pandini, G., Vigneri, R. Diabetes and cancer. *Endocrine-related cancer*. 2009;16(4):1103-23.
10. Kasper, J.S., Giovannucci, E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention*. 2006;15(11):2056-62.
11. Liu, X., Hemminki, K., Forsti, A., Sundquist, K., Sundquist, J., Ji, J. Cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus and their relatives. *International journal of cancer*. 2015;137(4):903-10.
12. Atchison, E.A., Gridley, G., Carreon, J.D., Leitzmann, M.F., McGlynn, K.A. Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes. *IJC*. 2011;128(3):635-43.
13. Swerdlow, A.J., Laing, S.P., Qiao, Z., Slater, S.D., Burden, A.C., Botha, J.L., et al. Cancer incidence and mortality in patients with insulin-treated diabetes: a UK cohort study. *BJC*. 2005;92(11):2070-5.
14. Shu, X., Ji, J., Li, X., Sundquist, J., Sundquist, K., Hemminki, K. Cancer risk among patients hospitalized for Type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetic medicine*. 2010;27(7):791-7.
15. Zendejdel, K., Nyren, O., Ostenson, C.G., Adami, H.O., Ekblom, A., Ye, W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *JNCI*. 2003;95(23):1797-800.
16. Carstensen, B., Read, S.H., Friis, S., Sund, R., Keskimaki, I., Svensson, A.M., et al. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. *Diabetologia*. 2016;59(5):980-8.
17. Barone, B.B., Yeh, H.C., Snyder, C.F., Peairs, K.S., Stein, K.B., Derr, R.L., et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(23):2754-64.
18. Weiderpass, E., Gridley, G., Nyrén, O., Pennello, G., Landström, A.S., Ekblom, A. Cause-specific mortality in a cohort of patients with diabetes mellitus: a population-based study in Sweden. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:802-9.
19. Tsilidis, K.K., Kasimis, J.C., Lopez, D.S., Ntzani, E.E., Ioannidis, J.P. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*. 2015;350:g7607.

20. Lipscombe, L.L., Goodwin, P.J., Zinman, B., McLaughlin, J.R., Hux, J.E. The impact of diabetes on survival following breast cancer. *Breast cancer Res Treat.* 2008;109(2):389-95.
21. Coughlin, S.S., Calle, E.E., Teras, L.R., Petrelli, J., Thun, M.J. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J epidemiol.* 2004;159(12):1160-7.
22. Meyerhardt, J.A., Catalano, P.J., Haller, D.G., Mayer, R.J., Macdonald, J.S., Benson, A.B., al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(3):433-40.
23. Larsson, S.C., Orsini, N., Wolk, A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *JNCI.* 2005;97(22):1679-87.
24. Dawson, S.I., Willis, J., Florkowski, C.M., Scott, R.S. Cause-specific mortality in insulin-treated diabetic patients: a 20-year follow-up. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(1):16-23.
25. Soedamah-Muthu, S.S., Fuller, J.H., Mulnier, H.E., Raleigh, V.S., Lawrenson, R.A., Colhoun, H.M. All-cause mortality rates in patients with type 1 diabetes mellitus compared with a non-diabetic population from the UK general practice research database, 1992–1999. *Diabetologia.* 2006;49(4):660-6.
26. Secrest, A.M., Becker, D.J., Kelsey, S.F., Laporte, R.E., Orchard, T.J. Cause-specific mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes.* 2010;59(12): 3216-22.
27. Lawson, D.H., Gray, J.M., Mc Killop, C., Clarke, J., Lee, F.D., Patrick, R.S. Diabetes mellitus and primary hepatocellular carcinoma. *Q J Med.* 1986;61(234):945-55.
28. Adami, H.O., Chow, W.H., Nyrén, O., Berne, C., Linet, M.S., Ekbom, A., et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *JNCI.* 1996;88:1472-77.
29. Fujita, K., Iwama, H., Miyoshi, H., Tani, J., Oura, K., Tadokoro, T., et al. Diabetes mellitus and metformin in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016;22(27):6100-13
30. Yang, J.D., Hainaut, P., Gores, G.J., Amadou, A., Plymoth, A., Roberts, L.R. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature reviews Gastroenterol Hepatol* 2019;16(10):589-604.
31. Wang, C., Wang, X., Gong, G., Ben, Q., Qiu, W., Chen, Y., al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *IJC* 2012;130(7):1639-48. Epub Epub 2011 Jul 28.
32. Wang, Y.G., Wang, P., Wang, B., Fu, Z.-J., Zhao, W.-J., Yan, S.-L. Diabetes Mellitus and Poorer Prognosis in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2014;9(5):e95485.
33. Yang, J.D., Ahmed Mohammed, H., Harmsen, W.S., Enders, F., Gores, G.J., Roberts, L.R. Recent Trends in the Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in Olmsted County, Minnesota: A US Population-based Study. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(8):742-48.
34. Lai, M.S., Hsieh, M.S., Chiu, Y.H., Chen, T.H. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: A cohort study in high prevalence area of hepatitis virus infection. *Hepatology.* 2006;43(6):1295-302.
35. Donadon, V., Balbi, M., Dal Mas M., Casarin, P., Zanette, G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int.* 2010;30(5):750-58
36. Kotronen, A., Yki-Jarvinen, H., Mannisto, S., Saarikoski, L., Korpi-Hyovalti, E., Oksa, H. al. Non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease - two diseases of affluence associated with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the FIN-D2D survey. *BMC public health.* 2010;10:237.
37. Younossi, Z.M., Koenig, A.B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., Wymer, M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.
38. Younossi, Z.M., Otgonsuren, M., Henry, L., Venkatesan, C., Mishra, A., Erario, M., al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology.* 2015;62(6):1723-30.
39. Mittal, S., El-Serag, H.B., Sada, Y.H., Kanwal, F., Duan, Z., Temple, S., al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol:* 2016;14(1):124-31.
40. Fabbrini, E., Sullivan, S., Klein, S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology.* 2010;51:679-89.
41. Kleiner, D.E., Brunt, E.M., Van Natta, M., Behling, C., Contos, M.J., Cummings, O.W., et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41(6):1313-21.
42. Starley, B.Q., Calcagno, C.J., Harrison, S.A. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology.* 2010;51(5):1820-32.

43. Ratziu, V., Bonyhay, L., Di Martino, V., Charlotte, F., Cavallaro, L., Sayegh-Tainturier, M.H., al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology*. 2002;35(6):1485-93.
44. Ertle, J., Dechene, A., Sowa, J.P., Penndorf, V., Herzer, K., Kaiser, G., al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *IJC*. 2011;128(10):2436-43.
45. Llovet, J.M., Brú, C., Bruix, J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38
46. Soldera, J., Balbinot, S.S., Balbinot, R.A., Cavalcanti, A.G. Diagnostic and therapeutic approaches to hepatocellular carcinoma: understanding the Barcelona Clinic Liver Cancer Protocol. *Med Insights Gastroenterol*. 2016;9:67-71.
47. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182-236
48. Giovannucci, E., Harlan, D.M., Archer, M.C., Bergenstal, R.M., Gapstur, S.M., Habel, L.A., al. Diabetes and Cancer: A Consensus Report. *Cancer J Clin* 2010;60(4):207-21
49. Wojciechowska, J., Krajewski, W., Bolanowski, M., Kręcicki, T., Zatoński, T. Diabetes and Cancer: a Review of Current Knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124:263-75
50. Pollak, M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(12):915-28.
51. Singh, B., Smith, J.A., Axelrod, D.M., Ameri, P., Levitt, H., Danoff, A., al. Insulin-like growth factor-I inhibition with pasireotide decreases cell proliferation and increases apoptosis in pre-malignant lesions of the breast: a phase 1 proof of principle trial. *Breast Cancer Res*. 2014;16(6):463.
52. Taniguchi, C.M., Emanuelli, B., Kahn, C.R.. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(2):85-96.
53. Vigneri, R., Goldfine, I.D., Frittitta, L. Insulin, insulin receptors, and cancer. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(12):1365-76.
54. Khandwala, H.M., McCutcheon, I.E., Flyvbjerg, A., Friend, K.E.. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* 2000; 21: 215-244.
55. Sciacca, L., Vigneri, R., Tumminia, A., Frasca, F., Squatrito, S., Frittitta, L., al. Clinical and molecular mechanisms favoring cancer initiation and progression in diabetic patients. *NMCD*. 2013;23(9):808-15.
56. Heuson, J.C., Legros, N., Heimann, R. Influence of insulin administration on growth of the 7,12-dimethylbenz(a) anthracene-induced mammary carcinoma in intact, oophorectomized, and hypophysectomized rats. *Cancer Res* 1972;32(2):233e8.
57. Frasca, F., Pandini, G., Scalia, P., Sciacca, L., Mineo, R., Costantino, A., al. Insulin Receptor Isoform A, a Newly Recognized, High-Affinity Insulin-Like Growth Factor II Receptor in Fetal and Cancer Cells. *Mol Cell Biol*. 1999;19(5):3278-88.
58. Cusi, K., Maezono, K., Osman, A., Pendergrass, M., Patti, M.E., Pratipanawatr, T., al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000;105:311-20.
59. Stattin, P., Bjor, O., Ferrari, P., Lukanova, A., Lenner, P., Lindahl, B., al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes care*. 2007;30(3):561-7.
60. Blanc-Brude, O.P., Tedgui, A. Feeding sugar to tumors: with a supplement of miR? *JAHA* 2012;1(6):e006213.
61. Krukovets, I., Legerski, M., Sul, P., Stenina-Adognravi, O. Inhibition of hyperglycemia-induced angiogenesis and breast cancer tumor growth by systemic injection of microRNA-467 antagonist. *The FASEB Journal*. 2015;29(9):3726-36.
62. Lee, C., An, D., Park, J. Hyperglycemic memory in metabolism and cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;26(2):77-85.
63. Reddy, M.A., Zhang, E., Natarajan, R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. *Diabetologia*. 2015;58(3):443-55.
64. Rajasekar, P., O'Neill, C.L., Eeles, L., Stitt, A.W., Medina, R.J. Epigenetic Changes in Endothelial Progenitors as a Possible Cellular Basis for Glycemic Memory in Diabetic Vascular Complications. *Journal of diabetes research*. 2015;2015:436879.
65. Raghuraman, S., Donkin, I., Versteyhe, S., Barres, R., Simar, D. The Emerging Role of Epigenetics in Inflammation and Immunometabolism. *TEM*. 2016;27(11):782-95.
66. Miao, F., Chen, Z., Genuth, S., Paterson, A., Zhang, L., Wu, X., al. Evaluating the Role of Epigenetic Histone Modifications in the Metabolic Memory of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2014;63(5):1748-62.
67. Jee, S.H., Ohrr, H., Sull, J.W., Yun, J.E., Ji, M., Samet, J.M. Fasting serum glucose level and

- cancer risk in Korean men and women. *JAMA*. 2005;293:194 - 202.
- 68.Rapp, K., Schroeder, J., Klenk, J., Ulmer, H., Concin, H., Diem, G., al. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia*. 2006;49:945-52.
- 69.Hitchler, M.J., Domann, F.E. Metabolic defects provide a spark for the epigenetic switch in cancer. *Free Rad Biol Med*. 2009;47(2):115-27.
- 70.Duan, W., Shen, X., Lei, J., Xu, Q., Yu, Y., Li, R., al. Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression. *BioMed research international*. 2014;2014:461917.
- 71.Li, W., Zhang, X., Sang, H., Zhou, Y., Shang, C., Wang, Y., al. Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases. *J Exp & clinical cancer research : CR*. 2019;38(1):327.
- 72.Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., Balkwill, F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
- 73.Borrello, M.G., Alberti, L., Fischer, A., Degl'innocenti, D., Ferrario, C., Gariboldi, M., al. Induction of a proinflammatory program in normal human thyrocytes by the RET/PTC1 oncogene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(41):14825-30. Epub 2005/10/06.
- 74.Pikarsky, E., Porat, R.M., Stein, I., Abramovitch, R., Amit, S., Kasem, S., al. NF- κ B functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature*. 2004;431(7007):461-6.
- 75.Kortylewski, M., Kujawski, M., Wang, T., Wei, S., Zhang, S., Pilon-Thomas, S., al. Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. *Nature medicine*. 2005;11(12):1314-21.
- 76.Kurtzhals, P., Schäffer, L., Sørensen, A., Kristensen, C., Jonassen, I., Schmid, C., al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000;49(6):999-1005.
- 77.Hemkens, L.G., Grouven, U., Bender, R., Gunster, C., Gutschmidt, S., Selke, G.W., al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52(9):1732-44.
- 78.Zib, I., Raskin, P. Novel insulin analogues and its mitogenic potential. *Diabetes Obes Met* 2006;8(6):611-20.
- 79.Home, P. Insulin therapy and cancer. *Diabetes care*. 2013;36 Suppl 2:S240-4.
80. Li, X., Wang, X., Gao, P. Diabetes Mellitus and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *BioMed Research international*. 2017;2017:5202684
81. Hundal, R., Krssak, M., Dufour, S., Laurent, D., Lebon, V., Chandramouli, V., al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000;49:2063-69.
- 82.Decensi, A., Puntoni, M., Goodwin, P., Cazzaniga, M., Gennari A, Bonanni, B. al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(11):1451-61.
- 83.Stevens, R.J., Ali, R., Bankhead, C.R., Bethel, M.A., Cairns, B.J., Camisasca, R.P., al. Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia*. 2012;55(10):2593-603.
- 84.Home, P.D., Kahn, S.E., Jones, N.P., Noronha, D., Beck-Nielsen, H., Viberti, G., al. Experience of malignancies with oral glucose-lowering drugs in the randomised controlled ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) and RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) clinical trials. *Diabetologia*. 2010;53:1838-45.
85. Singh, S., Singh, P.P., Singh, A.G., Murad, M.H., Sanchez, W.. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:881-91.
86. Zhang, H., Gao, C., Fang, L., Zhao, H.C., Yao, S.K. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a metaanalysis. *ScandJ Gastroenterol*. 2013;48:78-87.
87. 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: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer*. 2011;11:20.
88. Zhou, Y-Y., Zhu, G-Q., Liu, T., Zheng, J-N., Cheng, Z., Zou, T-T., al. Systematic review with network meta-analysis: antidiabetic medication and risk of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2016;6:337-43.
89. Ma, S., Zheng, Y., Yanni, X., Pengcheng, Z., Hongzhuan, T. Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients. *Medicine*. 2017;96:19(e6888).
90. Tseng, C.H. Metformin and risk of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes. *Liver Int*. 2018;38:2018-27.
91. Iranshahya, M., Rezaeeb, R., Karimi, G. Hepatoprotective activity of metformin: A new mission for an old drug? *Eur J Pharmacol* 2019;850:1-7.
92. Zakikhani, M., Dowling, R., Fantus, I., Sonenberg, N., Pollak, M. Metformin is an AMP

- kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res* 2006;66:10269-73.
93. Viollet, Foretz, M. Metformine et cancer. Du diabète au cancer : de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la metformine. *MMM*. 2011;5(1):29-37.
94. Hattori, Y., Suzuki, K., Hattori, S., Kasai, K. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappaB activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. *Hypertension*. 2006;47(6):1183-8.
95. Arai, M., Uchiba, M., Komura, H., Mizuochi, Y., Harada, N., Okajima, K. Metformin, an antidiabetic agent, suppresses the production of tumor necrosis factor and tissue factor by inhibiting early growth response factor-1 expression in human monocytes in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;334(1):206-13.
96. Hwang, Y.P., Jeong, H.G. Metformin blocks migration and invasion of tumour cells by inhibition of matrix metalloproteinase-9 activation through a calcium and protein kinase Calpha-dependent pathway: phorbol-12-myristate13-acetate-induced/extracellular signal-regulated kinase/activator protein1. *Br J Pharmacol*. 2010;160(5):1195-211.
97. Loubière, C., Dirat, B., Tanti, J-F., Bost, F. New perspectives for metformin in cancer therapy. *Annales d'Endocrinologie*. 2013;74:130-6.
98. Ugwueze, C.V., Ogamba, O.J., Young, E.E., Onyenekwe, B.M., Ezeokpo, B.C. Metformin: A Possible Option in Cancer Chemotherapy. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2020;2020:7180923.
99. Bosetti, C., Rosato, V., Buniato, D., Zambon, A., La Vecchia, C., Corrao, G. Cancer risk for patients using thiazolidinediones for type 2 diabetes: a meta-analysis. *The oncologist*. 2013;18(2):148-56.
100. Dormandy, J.A., Charbonnel, B., Eckland, D.J., Erdmann, E., Massi- Benedetti, M., Moules, I.K., al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1279–1289.
101. Lewis, J.D., Ferrara, A., Peng, T., Hedderson, M., Bilker, W.B., Quesenberryn, C.P., al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011;34:916–922.
102. Neumann, A., Weill, A., Ricordeau, P., Fagot, J. P., Alla, F., Allemand, H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population- based cohort study. *Diabetologia*. 2012; 55:1953–1962.
103. U.S. Food and Drug Administration . 2011. FDA Drug Safety Communication: Update to ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and increased risk of bladder cancer.
104. Hendriks, A.M., Schrijnders, D., Kleefstra, N., de Vries, E.G.E., Bilo, H.J.G., Jalving, M., al. Sulfonylurea derivatives and cancer, friend or foe? *Eur J Pharmacol*. 2019;861:172598.
105. Lutz, S.Z., Staiger, H., Fritsche, A., Haring, H.U. Antihyperglycaemic therapies and cancer risk. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11(6):371-89.
106. Elashoff, M., Matveyenko, A.V., Gier, B., Elashoff, R., Butler, P.C. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141(1):150-6.
107. Gokhale, M., Buse, J.B., Gray, C.L., Pate, V., Marquis, M.A., Stürmer, T. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and pancreatic cancer: a cohort study. *Diab Obes Met*. 2014;16(12):1247-56.
108. U.S. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document, NDA 204042 Canagliflozin tablets. Advisory Committee Meeting: 2013.
109. Lin, H.W., Tseng, C.H. A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:719578.