

指南解读

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002978

肿瘤相关性高血糖管理指南(2021 年版)解读

雷小添¹, 赵家军²

(1. 陆军军医大学第一附属医院内分泌科, 重庆 400038; 2. 山东第一医科大学附属省立医院院办公室, 济南 250021)

【摘要】糖尿病是我国患病率最高的慢性代谢性疾病, 恶性肿瘤发病率也逐年上升。研究发现, 这 2 种疾病关系密切。临床上恶性肿瘤防治过程中相关的高血糖管理问题缺乏系统化、规范化指导。因此, 在中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会和重庆市中西医结合学会肿瘤内分泌分会的支持下, 国内多位肿瘤学和内分泌学专家以循证医学为证据, 起草了肿瘤相关性高血糖的管理指南(2021 年版), 对肿瘤相关性高血糖的概念、临床诊治和随访等问题进行系统详尽的介绍。本文针对该指南部分内容进行解读。

【关键词】肿瘤相关性高血糖; 临床管理; 指南解读

【中图分类号】R730.51

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-10-11

Interpretation of Guidelines for the Management of Tumor Associated Hyperglycemia (2021 Edition)

Lei Xiaotian¹, Zhao Jiajun²

(1. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Army Medical University;
2. Hospital Office, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University)

【Abstract】The prevalence rate of diabetes is the highest in chronic metabolic diseases of China, the incidence rate of malignant tumors is also increasing year by year, and they are closely related. Systematic and standardized guidance is deficient in the management of tumor associated hyperglycemia. Endocrinology and oncology experts from the Onco-endocrinology Society of Chinese Anti-Cancer Association and Onco-endocrinology Society of Chongqing Integrative Medicine Association have summarized the research progress and evidence-based basis of tumor associated hyperglycemia, and drafted the Guidelines for the Management of Tumor Associated Hyperglycemia(2021 Edition), which provides a systematic and detailed introduction to the conception, clinical diagnosis, treatment and follow-up of tumor associated hyperglycemia. In order to comprehend relevant opinions better, we provide an interpretation in this paper.

【Key words】tumor associated hyperglycemia; clinical management; interpretation of guideline

作者简介:雷小添, Email: xiaotian090501@sina.com,

研究方向: 糖尿病心脏病与自噬。

通信作者:赵家军, 主任医师、教授、博士生导师、泰山学者。山东第一医科大学附属省立医院院长, 山东省临床医药研究院内分泌代谢研究所所长。在内分泌与脂代谢领域做了系统性工作。现任中华医学会内分泌学分会主任委员, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会副会长, 山东省内分泌主任委员, 全国卫生系统先进工作者, 卫生部突出贡献中青年专家, 全国优秀科技工作者, 山东省医学领军人才, 山东省十大名医, 首届国家名医(国之名医—卓越建树)。《中华内分泌代谢杂志》副总编, *Hepatology*, *Acta Pharmacol Sin* 等期刊编委。以第一完成人分别获得国家科技进步二等奖 2 项、山东省科学技术最高奖 1 项、省部级一等奖 4 项及吴阶平医学药学奖。先后主持国家“十一五”科技支撑计划、国家重点研发计划、国家自然科学基金重点项目等课题 25 项。专业方向: 主要从事内分泌遗传和环境因素先天发育异常的基础和临床研究, 擅长糖尿病、甲状腺及内分泌疑难杂症。Email: jjzhao@sdu.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(编号: 82000792); 重庆市自然科学基金面上资助项目(编号: cstc2020jcyj-msxmX0409)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20220221.1422.002.html>

(2022-02-22)

糖尿病和恶性肿瘤的发病率逐年上升, 是威胁人类健康和生命的两大常见疾病。我国是糖尿病患者人数最多的国家, 同时也是恶性肿瘤发病率和死亡率最高的国家之一。这 2 种疾病关系极为密切, 既往研究发现糖尿病患者发生恶性肿瘤的危险性比正常人明显增加^[1-3], 而糖尿病导致的代谢异常可引起脂肪、肝脏和肌肉等器官功能障碍, 导致恶病质, 增加肿瘤患者死亡率^[4-5]。因为恶性肿瘤本身代谢紊乱、治疗药物的使用或手术等, 肿瘤患者中新发血糖升高也很常见。越来越多的医务人员意识到, 血糖控制不佳是导致肿瘤风险升高和预后变差的重要原因^[6-7], 肿瘤合并高血糖的患者病情较普通糖尿病患者更为复杂, 临床诊治过程中难度更大, 效果更差, 需要专业、系统、规范化的治疗。《肿瘤相关性高血糖的管理指南(2021 年版)》(以下简称《指南》)系统介绍了肿瘤相关性高血糖的定义、诊断标准、院内外管理方法、药物对肿瘤相关性高血糖的影响, 也探讨了肿瘤相关性高血糖可能的

机制^[8]。现就该指南的部分重点内容作一些解读。

1 肿瘤相关性高血糖的定义与诊断

《指南》指出肿瘤相关性高血糖不仅包括肿瘤本身导致的高血糖和糖尿病,也包括治疗恶性肿瘤过程中出现的高血糖和糖尿病。目前肿瘤相关性高血糖并无统一诊断标准,参考世界卫生组织 1999 年制定的糖尿病标准,《指南》定义肿瘤相关性糖尿病诊断标准为:在肿瘤患者诊治过程中新出现的糖尿病典型症状(烦渴多饮、多尿、多食、不明原因体重下降等)合并随机静脉血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L 或空腹血浆葡萄糖(fasting plasma glucose, FPG) ≥ 7.0 mmol/L 或口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)的 2 h 静脉血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L。若无典型症状,需改天复查确认。肿瘤相关性高血糖标准为:随机血糖水平 >7.8 mmol/L 或 FPG >6.1 mmol/L^[8]。2010 年美国糖尿病学会已正式将糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)作为糖尿病的诊断标准之一, HbA1c $\geq 6.5\%$ 为诊断糖尿病的临界值,但也提出 HbA1c $<6.5\%$ 并不能排除经血糖检测诊断的糖尿病^[9]。因我国 HbA1c 的检测并没有标准化,因此,《指南》指出 HbA1c $\geq 6.5\%$ 提示已存在高糖状态,但尚未推荐 HbA1c $\geq 6.5\%$ 为诊断肿瘤相关性糖尿病标准之一。

2 肿瘤相关性高血糖的病因

《指南》对肿瘤相关性高血糖原因进行了详述。首先,肿瘤本身对糖代谢的影响、肿瘤细胞能量代谢特点可能导致血糖升高。这是因为肿瘤细胞为了保持不受控制的增长速度,对葡萄糖摄取增加,并且在有氧条件下倾向于将葡萄糖代谢为乳酸。这种现象被称为 Warburg 效应^[10]。

其次,肿瘤细胞的破坏作用可能导致血糖升高,最常见的是来自胰腺的肿瘤,其生长直接破坏胰岛 β 细胞,导致胰岛素分泌减少,血糖升高。可能分泌升糖激素的一些内分泌腺体肿瘤(如肾上腺皮质肿瘤、垂体肿瘤等)和神经内分泌肿瘤(如小细胞肺癌)也是导致肿瘤相关性高血糖的重要原因之一。

另外,肿瘤的治疗方式,如化疗药物的毒性作用、糖皮质激素的使用、免疫抑制剂使用、放疗方式、手术应激等均有可能导致肿瘤患者血糖升高。其中靶向治疗通过抑制促癌信号靶点和通路,可以改善肿瘤患者预后,因此在临床使用中日益广泛。但抗肿瘤 IGF-1R、EGFR、PI3K-Akt-mTOR 等分子靶点及细胞内信号传导途径存在高度复杂性,因此这些抗肿瘤靶向药物会引起许多不能忽视的不良反应,其中包括血糖异常波动或致糖尿病的风险^[11-13]。目前用于肿瘤治疗的免疫检查点抑制剂主要是 CTLA-4 抑制剂和 PD-1 抑制剂(PD-1/

PD-L1 抑制剂),其中使用 CTLA-4 抑制剂的患者一般不会出现高血糖和糖尿病,但使用 PD-1 抑制剂类的患者发生 1 型糖尿病的风险增高,可导致持续的胰岛素缺乏,糖尿病临床症状更为严重,表现为绝对的胰岛素依赖,甚至糖尿病酮症酸中毒^[14-15]。其原因可能是 PD-1 类抑制剂在治疗肿瘤时突然解除了 T 细胞的免疫抑制,引发针对胰腺的免疫攻击,造成胰岛素依赖型糖尿病。同时 PD-1 抑制剂类也容易导致其他内分泌腺体功能异常,如靶向药物治疗后出现的甲状腺功能减退^[16]。

临床肿瘤患者应用上述治疗的过程中,医务人员应对可能出现的血糖波动有所预见,应引起警惕和重视,尽早干预。而出现血糖升高后,在降糖治疗之前,也应该对其可能原因进行鉴别。除上述因素外,还应排除是否存在应激性糖尿病、高糖饮食、药物损伤、肝功能异常、胰腺病变等其他可能导致血糖升高的原因,从而选择合理的干预措施。反之,在高血糖和糖尿病诊治过程中,也应意识到其增加的肿瘤风险,对糖尿病患者的病因进行鉴别,酌情进行合理的肿瘤筛查,对异常的相关结果引起重视,以尽早识别引起血糖异常的肿瘤。

3 肿瘤相关性高血糖的院内外管理

血糖升高对肿瘤患者的预后有不良影响。研究指出,糖尿病会使癌症患者的全因死亡率和癌症特异性死亡率增加 30%~50%^[17-19]。另外,血糖升高可能导致肿瘤患者术后感染风险增加或疼痛加重等。但在临床实践中,肿瘤相关性高血糖并没有得到患者和临床医生应有的重视。《指南》建议糖尿病患者确诊癌症后因对糖尿病的关注度降低从而降糖药的依从性下降的情况需要纠正。良好的血糖控制有助于提高癌症患者存活率。这就需要肿瘤相关性高血糖进行院内外管理。

院内管理期间,临床医师可以对患者进行较为全面系统的病情评估,包括是否确实存在高血糖或糖尿病、既往治疗情况、肿瘤现况、预期寿命、是否存在器官功能不全、心脑血管疾病、是否需进行手术、是否起始放化疗、营养状态、进食情况等,也是对肿瘤相关性高血糖进行评估、监测、评价、系统评估的良好时机。

肿瘤患者首次发现 FPG >6.1 mmol/L、随机血糖水平 >7.8 mmol/L 时就开始对血糖情况进行检测。床旁指尖血糖监测是最简便的监测方法,《指南》建议住院期间肿瘤合并糖尿病患者进食时应在餐前进行床旁血糖检测,不进食者建议每 4~6 h 进行 1 次血糖监测^[20]。对静脉胰岛素使用患者则根据病情在此基础上缩短监测间隔时间。持续动态血糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)可在患者住院期间动态了解一段时间内血糖变化趋势及单日内血糖波动幅度,对

评估血糖波动较大、难以控制、低血糖风险高的肿瘤患者的血糖有更高的有效性和安全性。从长期血糖控制来说,主要监测指标目前仍主要推荐 HbA1c 和自我血糖监测(self monitoring of blood glucose, SMBG)。此外,根据近年来糖尿病指南和共识推荐,葡萄糖目标范围内时间(time in range, TIR)已经成为新的评估血糖控制情况的实用指标^[21-22],对于肿瘤相关性高血糖此指标同样适用。

既往很少有指南对肿瘤相关性高血糖提出明确的控制目标。对于大部分肿瘤相关性高血糖患者的血糖管理多倾向于宽松的控制目标,但此标准并不适用于院外病情稳定、长期带瘤生存的患者,也不适用于住院的肿瘤相关性高血糖患者的个体化控制。因此《指南》首次将肿瘤患者根据病情分类(如是否稳定带瘤生存、是否手术、是否合并心血管疾病等)进行详细的血糖控制标准推荐^[8]。基于患者特征的个体化目标,有助于临床医师对患者降糖方案进行个性化调整,综合平衡治疗风险和益处,提高患者生活质量和自我管理意识,对基础疾病的预后也会产生有利作用。

在强调肿瘤相关性高血糖监测和分层达标时,医务人员对低血糖的关注也不应忽视。糖尿病相关的 ACCORD 研究、ADVANCE 研究等已明确提示严重低血糖可增加糖尿病患者心血管事件风险,低血糖也可造成严重神经系统损伤。因此对肿瘤患者来说,同样需要避免低血糖发生。此外,由于临床情况的复杂性及肿瘤相关性高血糖相关循证医学证据的缺乏,《指南》中针对住院期间肿瘤患者酮症酸中毒、高渗性高血糖状态、围手术期血糖管理、肠外营养情况下血糖管理、妊娠合并高血糖或糖尿病的管理等,主要根据专家组意见进行推荐^[23]。

要想取得良好的血糖控制效果,仅仅在住院期间管理是不够的,院外长期的门诊随访和血糖管理对提高预期寿命和生活质量意义重大^[24]。在肿瘤相关性高血糖的院外管理中,首先应对出院回家的患者考虑其糖尿病严重程度、患者疾病对血糖水平的影响以及患者的自理能力和偏好,协同患者及家属,由医护共同参与制定个体化院外管理方案。因肿瘤相关性高血糖的管理具有跨学科的特点,此类患者血糖控制目标、治疗路径、用药禁忌与普通糖尿病患者有较大差异,因此患者出院后应在肿瘤科医师、内分泌科医师或糖尿病专家处同时进行门诊随访,同时根据指南推荐进行定期复查,监测肝肾功能、血糖血脂、糖化血红蛋白、尿蛋白、眼底筛查、踝肱指数和血管彩超、心电图和心脏超声、神经传导速率等。因出院后环境改变或病情变化导致药物改变或血糖控制不理想时,应增加面诊频率,重新评估病情。此外,院外管理应注意与社区医师进行联动。定期的家庭健康访视和及时的门诊随访可降低再入院率^[25-26]。建立居民健康档案,定期随访进行健康检查和病情评估,建立良好的转诊制度,也是院外管理的重要内容。

4 降糖药物对肿瘤的影响

胰岛素抵抗、高胰岛素血症及胰岛素受体的活性异常可导致肿瘤发生。不同的降糖药物对肿瘤的影响各有差异。二甲双胍作为 2 型糖尿病的一线用药,多年来始终是 2 型糖尿病的首选药物。已有大量研究发现二甲双胍治疗可降低癌症发病率和死亡风险^[27-28],其机制可能是二甲双胍作为胰岛素的增敏剂,提高葡萄糖氧化分解和肝糖原合成的效率,缓解胰岛素抵抗。再者,二甲双胍可以下调胰岛素受体(insulin receptor, IR)和胰岛素生长因子(insulin growth factor, IGF)-1 的表达,作用于 PI3K 相关通路,从而抑制肿瘤细胞生长^[29]。另外,二甲双胍可激活肝激酶-B1(liver kinase-B1, LKB1)-AMP 活化蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK)信号转导通路,促进肿瘤细胞内脂类分解,抑制相关蛋白合成,限制肿瘤细胞的能量供应,进而抑制肿瘤细胞的生长、增殖^[30]。也有研究提示二甲双胍抗肿瘤作用可能是通过 ERK 信号通路激活 p53、Bax,诱导肿瘤细胞凋亡^[31]。虽然二甲双胍的抗癌作用尚需更多大规模多中心临床试验证实,但《指南》认为二甲双胍可作为预防糖尿病人群患癌的安全药物,可在肿瘤相关性高血糖患者中合理使用。

胰岛素作为强效降糖药物,临床使用非常广泛。但胰岛素作为一种生长因子,被认为具有促癌效应。细胞水平研究曾发现胰岛素的使用可能与患癌风险增加有关^[32]。队列研究发现长期使用人胰岛素和胰岛素类似物,通过激活胰岛素受体致糖尿病相关癌症风险增加,且癌症发病率与胰岛素剂量呈正相关关系^[33]。胰岛素抵抗人群中,各种恶性肿瘤发生概率增加^[34-35]。甘精胰岛素作为临床使用广泛的长效胰岛素类似物,相较于人长效胰岛素具有降低低血糖风险的优势,但有研究指出相较于人胰岛素,使用甘精胰岛素导致前列腺癌和乳腺癌的风险升高^[36-37]。其他新型的长效胰岛素类似物如德谷胰岛素等缺乏相关研究。目前尚没有确切前瞻性临床证据证明外源性使用人胰岛素或胰岛素类似物具有一致性的促癌风险。美国食品和药物管理局还在对甘精胰岛素进行持续的安全性审查,目前也没有确定甘精胰岛素治疗会增加癌症进展的风险。笔者认为,鉴于细胞和临床的研究数据,胰岛素的促癌作用有迹可循。因此除非必须(如 1 型糖尿病、妊娠、口服禁忌等),不宜在肿瘤患者中长时间使用大剂量胰岛素。但在肿瘤合并感染的患者中,为尽快控制感染,短期胰岛素强化治疗应该被优先选择。

磺脲类作为胰岛素促泌剂,与癌症发生的高风险相关。接受 SU 单药治疗的 2 型糖尿病患者癌症发生率增加,与胰岛素治疗患者相似,在癌症患者中需要谨慎使用,尤其是大剂量的应用。噻唑烷二酮类药物(thiazolidinedione drugs, TZD)作为核受体过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxi-

some proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ) 的激动剂可增强胰岛素敏感性。部分研究发现, 噻唑烷二酮类药物的使用似乎可抑制部分肿瘤细胞的生长^[38-39], 但缺乏长期大规模的临床研究证据。新一代的降糖药物肠促胰岛素类似物 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂, 对肿瘤的影响仍存在较多争议。GLP-1 对肿瘤生物学行为有多方面影响, 具体取决于肿瘤类型和肿瘤微环境。目前 GLP-1 主要推荐禁用于胰腺癌和甲状腺髓样癌^[40]。而 DPP-4 类药物对肿瘤影响的相关研究结论各异。虽然美国食品和药物管理局认为, 与其他药物相比, 使用 DPP-4 抑制剂治疗的 2 型糖尿病患者患癌风险并不增加^[41]。但也有研究发现 DPP-4 的使用增加胰腺癌的发病率^[42]。目前看来 DPP-4 类药物对肿瘤的影响较为复杂, 需要进一步的临床和基础研究。笔者认为, 考虑到其药理作用, DPP-4 类药物应与 GLP-1 同样禁用于胰腺癌。近年来的新型降糖药物 SGLT2 抑制剂因有心肾保护作用, 目前已成为降糖药物的大热之选, 糖尿病指南更是推荐在心血管高风险人群中优选使用。但因此类药物正式进入临床时间尚短, 暂未发现使用 SGLT2 抑制剂的糖尿病人群患癌风险增加, 也没有太多研究关注到其对肿瘤的影响, 未来需要长期前瞻性研究和临床观察进一步明确。

5 展 望

重视和管理肿瘤相关性高血糖有助于减少肿瘤患者高血糖带来的并发症和不良后果, 改善肿瘤患者预后, 提高患者生活质量甚至生存率。在肿瘤学和内分泌学专家的广泛参与下, 《指南》从病因、临床诊断、治疗、随访等各方面对肿瘤相关性高血糖进行了详尽的讨论, 并作出严谨的推荐。《指南》内容丰富, 有理有据, 对临床工作具有重要的指导意义。其实际操作可行性强, 对肿瘤和内分泌医务人员, 甚至对肿瘤相关性高血糖患者有非常高的参考价值, 对于推动肿瘤患者血糖管理标准化诊疗体系的建立有非常大的帮助。对于肿瘤相关性高血糖, 目前临床重视度仍然不足, 管理效果不佳, 且有许多未知的问题和争议, 比如对肿瘤合并糖尿病急性并发症的管理、围手术期血糖管理、妊娠期的血糖管理、肿瘤患者的胰岛素方案、针对不同类型肿瘤的最佳降糖药物选择等目前只是基于专家组经验进行推荐, 缺乏大规模的循证证据支持。因此, 在今后的临床或基础研究工作中仍需要不断地探索总结, 期待本指南可以不断地更新、完善、优化、进步。

参 考 文 献

[1] Hemminki K, Li XJ, Sundquist J, et al. Risk of cancer following hospitalization for type 2 diabetes[J]. *Oncologist*, 2010, 15(6): 548-555.

- [2] Zhan YS, Feng L, Tang SH, et al. Glucose metabolism disorders in cancer patients in a Chinese population[J]. *Med Oncol*, 2010, 27(2): 177-184.
- [3] Cebioglu M, Schild HH, Golubnitschaja O. Diabetes mellitus as a risk factor for cancer: stress or viral etiology?[J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2008, 8(2): 76-87.
- [4] Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(11): 754-762.
- [5] García-Jiménez C, Gutiérrez-Salmerón M, Chocarro-Calvo A, et al. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies[J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(7): 716-722.
- [6] Dong SW, Wang Z, Shen KW, et al. Metabolic syndrome and breast cancer: prevalence, treatment response, and prognosis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 629666.
- [7] Cheung KS, Chan EW, Chen LJ, et al. Diabetes increases risk of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication: a territory-wide study with propensity score analysis[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(9): 1769-1775.
- [8] 中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会, 重庆市中西医结合学会肿瘤内分泌分会, 周琦, 等. 肿瘤相关性高血糖管理指南 (2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(7): 651-688.
- The Onco-endocrinology Society of Chinese Anti-Cancer Association, Onco-endocrinology Society of Chongqing Integrative Medicine Association, Zhou Q, et al. The Guidelines for the Management of Tumor Associated Hyperglycemia (2021 Edition)[J]. *China Oncology*, 2021, 31(7): 651-688.
- [9] American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes: 2011[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(Suppl 1): S4-S10.
- [10] Liberti MV, Locasale JW. The Warburg effect; how does it benefit cancer cells?[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3): 211-218.
- [11] 何华生, 刘勇. 抗肿瘤靶向药物及免疫制剂对血糖的影响[J]. *中国医学创新*, 2019, 16(31): 164-168.
- He HS, Liu Y. The effects of anti-tumor targeted agents and immunotherapy agents on blood glucose[J]. *Med Innov China*, 2019, 16(31): 164-168.
- [12] Hickmott L, De La Peña H, Turner H, et al. Anti-PD-L1 atezolizumab-induced autoimmune diabetes: a case report and review of the literature[J]. *Target Oncol*, 2017, 12(2): 235-241.
- [13] Geuna E, Roda D, Rafii S, et al. Complications of hyperglycaemia with PI3K-AKT-mTOR inhibitors in patients with advanced solid tumours on phase I clinical trials[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(11): 1541-1547.
- [14] Quandt Z, Young A, Anderson M. Immune checkpoint inhibitor diabetes mellitus: a novel form of autoimmune diabetes[J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 200(2): 131-140.
- [15] Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, et al. Immune checkpoint

- inhibitor-induced type 1 diabetes;a systematic review and Meta-analysis[J].Diabet Med,2019,36(9):1075-1081.
- [16] Kurtin SE. Hypothyroidism;a growing complication of cancer treatment[J]. Oncology(Williston Park),2009,23(11 Suppl Nurse Ed):41-45.
- [17] Lipscombe LL,Goodwin PJ,Zinman B,et al. The impact of diabetes on survival following breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat,2008,109(2):389-395.
- [18] Stein KB,Snyder CF,Barone BB,et al. Colorectal cancer outcomes, recurrence,and complications in persons with and without diabetes mellitus;a systematic review and Meta-analysis[J]. Dig Dis Sci,2010,55(7):1839-1851.
- [19] Barone BB,Yeh HC,Snyder CF,et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus;a systematic review and Meta-analysis[J]. JAMA,2008,300(23):2754-2764.
- [20] Stratton IM,Adler AI,Neil HA,et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35):prospective observational study[J]. BMJ,2000,321(7258):405-412.
- [21] Battelino T,Danne T,Bergenstal RM,et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation;recommendations from the international consensus on time in range[J]. Diabetes Care,2019,42(8):1593-1603.
- [22] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes;standards of medical care in diabetes-2020[J]. Diabetes Care,2020,43(Suppl 1):S14-S31.
- [23] Buse JB,Wexler DJ,Tsapas A,et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes,2018. A consensus report by the American Diabetes Association(ADA) and the European Association for the Study of Diabetes(EASD)[J]. Diabetes Care,2020,43(7):1670.
- [24] Flory J,Farooki A. Diabetes management in cancer patients[J]. Oncology(Williston Park),2016,30(6):565-570.
- [25] Rubin DJ. Hospital readmission of patients with diabetes[J]. Curr Diab Rep,2015,15(4):17.
- [26] Gregory NS,Seley JJ,Dargar SK,et al. Strategies to prevent readmission in high-risk patients with diabetes;the importance of an interdisciplinary approach[J]. Curr Diab Rep,2018,18(8):54.
- [27] Dowling RJO,Niraula S,Stambolic V,et al. Metformin in cancer;translational challenges[J]. J Mol Endocrinol,2012,48(3):R31-R43.
- [28] Franciosi M,Lucisano G,Lapice E,et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes;systematic review[J]. PLoS One,2013,8(8):e71583.
- [29] Saini N,Yang XH. Metformin as an anti-cancer agent;actions and mechanisms targeting cancer stem cells[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai),2018,50(2):133-143.
- [30] Stevens RJ,Ali R,Bankhead CR,et al. Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin;systematic review and collaborative Meta-analysis of randomised clinical trials [J]. Diabetologia,2012,55(10):2593-2603.
- [31] Malki A,Youssef A. Antidiabetic drug metformin induces apoptosis in human MCF breast cancer via targeting ERK signaling[J]. Oncol Res,2011,19(6):275-285.
- [32] Tseng CH. Human insulin therapy is associated with an increased risk of lung cancer;a population-based retrospective cohort study[J]. Front Endocrinol(Lausanne),2019,10:443.
- [33] Hemkens LG,Grouven U,Bender R,et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues;a cohort study[J]. Diabetologia,2009,52(9):1732-1744.
- [34] Ghose A,Kundu RA,Toumeh A,et al. A review of obesity,insulin resistance,and the role of exercise in breast cancer patients[J]. Nutr Cancer,2015,67(2):197-202.
- [35] Hernandez AV,Pasupuleti V,Benites-Zapata VA,et al. Insulin resistance and endometrial cancer risk;a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Cancer,2015,51(18):2747-2758.
- [36] Pocock SJ,Smeeth L. Insulin glargine and malignancy;an unwarranted alarm[J]. Lancet,2009,374(9689):511-513.
- [37] Jonasson JM,Ljung R,Talbäck M,et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies;a population-based follow-up study in Sweden[J]. Diabetologia,2009,52(9):1745-1754.
- [38] Luconi M,Mangoni M,Gelmini S,et al. Rosiglitazone impairs proliferation of human adrenocortical cancer;preclinical study in a xenograft mouse model[J]. Endocr Relat Cancer,2010,17(1):169-177.
- [39] Nagamine M,Okumura T,Tanno S,et al. PPAR gamma ligand-induced apoptosis through a p53-dependent mechanism in human gastric cancer cells[J]. Cancer Sci,2003,94(4):338-343.
- [40] Elashoff M,Matveyenko AV,Gier B,et al. Pancreatitis,pancreatic,and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies[J]. Gastroenterology,2011,141(1):150-156.
- [41] Nagel AK,Ahmed-Sarwar N,Werner PM,et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated pancreatic carcinoma;a review of the FAERS database[J]. Ann Pharmacother,2016,50(1):27-31.
- [42] Zhao M,Chen JY,Yuan YY,et al. Author correction;dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cancer risk in patients with type 2 diabetes;a Meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Sci Rep,2017,7(1):16558.

(责任编辑:唐秋姗)