

Stud.med. Edit Austrheim Skjerve og Stud.med. Astrid Balsvik Valan

# Diabetes mellitus og risikoen for lungekreft, en HUNT-studie

Hovedoppgave i medisin

Trondheim, desember 2015

Hovedveileder: Peter Hatlen <sup>1,2</sup>, MD, PhD

Biveileder: Tore Amundsen <sup>1,2</sup>, MD, PhD, Prof

1 Lungeavdelingen, St. Olavs Hospital HF, 7006 Trondheim

2 Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Det medisinske fakultet, NTNU 7489 Trondheim

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Det medisinske fakultet

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk



# Oppsummering

## Bakgrunn

Lungekreft er den kreften med høyest mortalitet på verdensbasis, trolig grunnet lite symptomer initialt og følgende sen diagnostisering av sykdom. Man mangler pålitelige risikofaktorer som kan definere en risikopopulasjon for utvikling av lungekreft i et eventuelt screeningprogram. Diabetes mellitus (DM) er på verdensbasis den vanligste metabolske sykdommen, med forekomst på rundt 9 % i befolkningen over 18 år (1) DM er assosiert med kronisk inflammasjon, som kan føre til onkogene prosesser som økt DNA-mutasjoner, mitose og redusert apoptose, prosesser som kan fremme tumorpatogenesisen. Hensikten med vår studie var å se om DM er en risikofaktor for utvikling av lungekreft, og muligheten for bruk av dette som en markør i et eventuelt screeningprogram for lungekreft.

## Metode

I studien vår brukte vi data fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag, HUNT, en populasjonsbasert prospektiv kohortstudie. Dette er Norges største samling av helseopplysninger om en befolkning samlet inn i tre omganger i perioden 1986-2008. Vi brukte chi-square for å se etter en ulik fordeling av risikofaktorer mellom pasienter med lungekreft og DM sammenlignet med pasienter med lungekreft uten DM. Ved å bruke logistisk regressjon estimerte vi risiko for å utvikle lungekreft både i en univariabel og i en multivariant analyse. Vi tok høyde for confounderne alder, BMI, røykestatus, kjønn og kronisk inflammasjon i luftveiene.

## Resultater

1133 lungekreftpasienter hadde i HUNT-studien svart på om de DM, disse ble inkludert i studien vår. 28 av lungekreftpasientene hadde DM. Ved bruk av Chi-square fant vi at de med lungekreft og DM hadde en signifikant høyere alder, en høyere røykebelastning og en større andel kvinner sammenlignet med lungekreftpasientene uten DM ( $p < 0,001$ ). Forekomsten av lungekreft var lavere hos gruppen med DM sammenlignet med gruppen uten DM, henholdsvis 1,2 % mot 1,5 %. Dersom vi justerte for tablettbehandling av DM, hadde gruppen med DM uten tablettbehandling samme forekomst av lungekreft som gruppen uten DM, 1,5 %. Ved bruk av logistisk regresjon fant vi at risiko for å utvikle lungekreft er lavere hos dem med DM (HR 0,58, p-verdi 0,014, KI 0,39-0,89).

## Konklusjon

Vår studie viser at pasienter med DM har en lavere forekomst av lungekreft enn pasienter uten DM.

# Innholdsfortegnelse

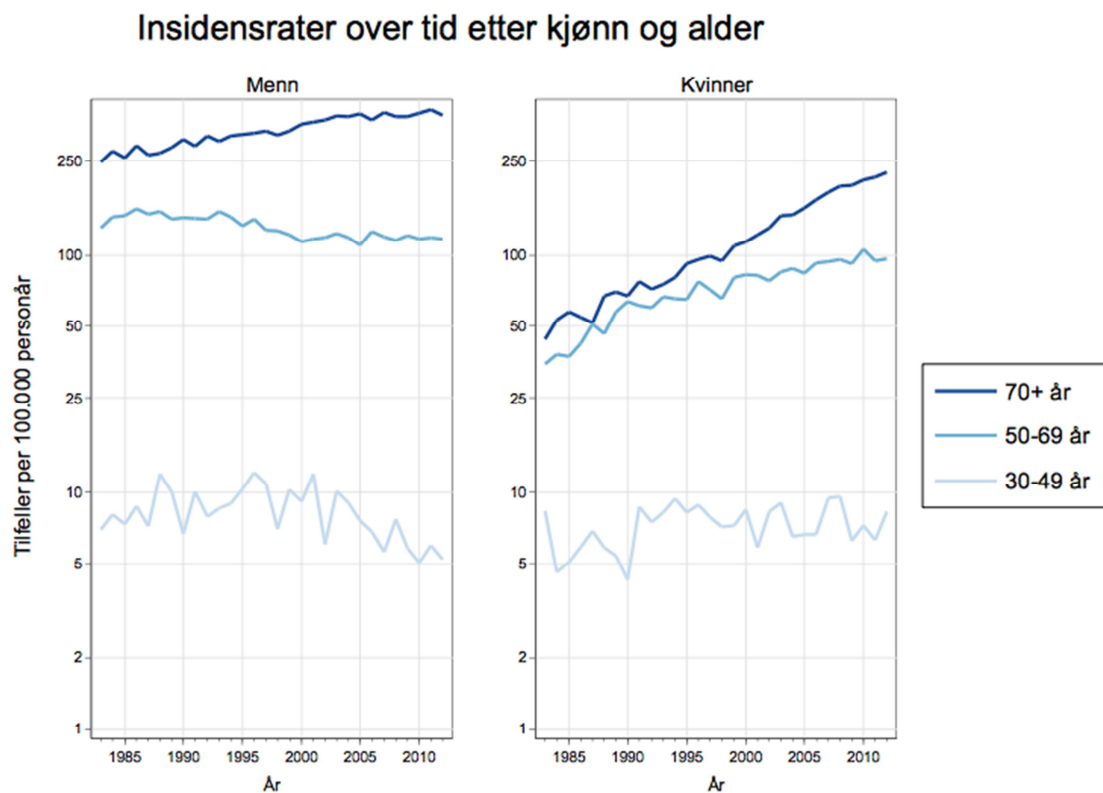
1. **Introduksjon**
  - 1.1 Risikofaktorer for lungekreft
  - 1.2 Histologisk inndeling
  - 1.3 Stadiuminndeling
  - 1.4 Overlevelse
  - 1.5 Behandling av lungekreft
  - 1.6 Screening
  - 1.7 Diabetes mellitus
  - 1.8 Epidemiologi
  - 1.9 Diabetes mellitus og kreftrisiko
  - 1.10 Metformin og kreftrisiko
  - 1.11 Diabetes mellitus og lungekreftrisiko
  - 1.12 Metformin og lungekreft
  - 1.13 Diabetes mellitus og inflammasjon
  - 1.14 Målet med studien
2. **Metode**
  - 2.1 Kilder
  - 2.2 Variabler
    - 2.2.1 Utfallsvariabel
    - 2.2.2 Eksponeringsvariabel
    - 2.2.3 Confoundere
  - 2.3 Statistisk analyse
  - 2.4 Etske betraktninger
3. **Resultater**
  - 3.1 Demografiske data
  - 3.2 Forekomstanalyse
  - 3.3 Resultater fra logistisk regresjon, univariabel analyse
  - 3.4 Resultater fra logistisk regresjon, multivariant analyse
4. **Diskusjon**
  - 4.1 Hovedfunn
  - 4.2 Styrker ved studien
  - 4.3 Svakheter ved studien
  - 4.4 Verdi av studien
5. **Konklusjon**
6. **Økonomi**
7. **Takk til**
8. **Referanser**

# 1 Introduksjon

På verdensbasis har lungekreft nest høyest insidens og den høyeste mortaliteten blant alle maligne kreftformer. I Norge er det den nest hyppigste kreften for menn etter prostata og den tredje hyppigste for kvinner etter brystkreft og tykktarmskreft (2). Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge og i 2013 fikk 2856 personer kreft i lunge, bronkier og luftrør, der 1555 var menn og 1301 var kvinner. Hos 75-80 % av pasientene oppdages sykdommen først etter spredning til naboorganer eller lymfeknuter. Den akkumulerte risikoen for å utvikle lungekreft til 75 års alder er 3,3 % for kvinner og 4,3 % for menn, se figur 1(2).

**Figur 1. Insidensrater for lungekreft etter kjønn og alder, 1983-2012.**

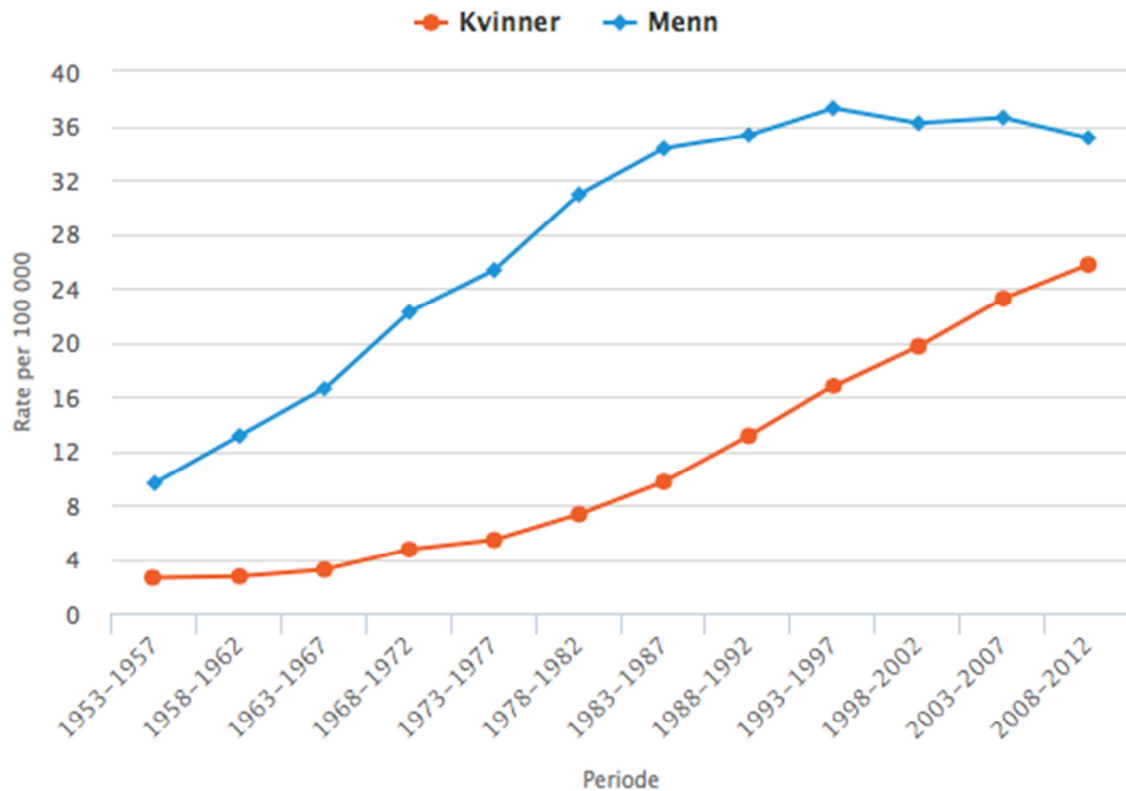
**Kilde: Det Norske Kreftregisteret (3)**



Fra 1990-tallet har insidensen av lungekreft hos begge kjønn vært stigende for hvert år, men i 2013 var det færre tilfeller enn året før, og en regner med at denne nedgangen vil fortsette for menn, mens hos kvinner ser det ut til å ha stabilisert seg, se figur 2. Ved utgangen av 2012 var prevalensen av lungekreft i Norge rundt 6000 (4).

Figur 2. Forekomst av lungekreft, 1953–2012.

Kilde: Det Norske Kreftregisteret (3)



## 1.1 Risikofaktorer

Hovedårsaken til lungekreft er tobakksrøyk som står for rundt 90 % av sykdomstilfellene (5). Risiko for lungekreft øker med antall sigaretter som røykes, antall røykeår (PY), tidlig røykedebut, mengde tjære og nikotininnhold, og bruk av rulletobakk og sigaretter uten filter (6). Passiv røyking utgjør også en risikofaktor. Risikoen for å utvikle lungekreft øker når man bor sammen med en røyker i forhold til om man lever i et ikke-røykende forhold (7). Andre risikofaktorer kan være luftforurensning, radongass, asbest-, nikkel- og kromeksponering (6). De siste 10 årene har flere ikke-røykere utviklet lungekreft (8).

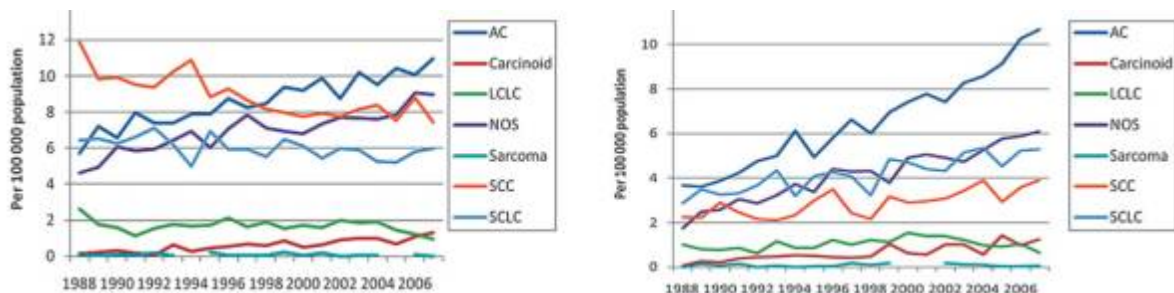
Det er en utbredt enighet om en assosiasjon mellom inflammasjon og risiko for utvikling av kreft (9-11). Inflammasjon fører til vevskade som igjen fører til en kompleks aktivering av ulike signalveier, cellulære komponenter (nøytrofile, makrofager og andre inflammasjonsceller), cytokinutskillelse og vekstfaktorer. Karsinogeninduserte DNA-mutasjoner kan forekomme i normalt vev, men så aktiveres av inflammasjon og videre føre til proliferasjon av kreftceller. Cytokinene utskilt ved kronisk inflammasjon kan påvirke tumorceller til tumorinvasjon, tumorvekst, apoptose og metastasering (12).

I vår studie har vi valgt confoundere som øker inflammasjon i kroppen, og som derfor øker risiko for lungekreft, som antall PackYears (PY), alder, BMI, kjønn og kronisk inflammasjon i luftveier.

## 1.2 Histologisk inndeling

De to hovedgruppene av lungekreft er ikke-småcellet lungekarsinom (NSCLC) og småcellet lungekarsinom (SCLC), der NSCLC står for rundt 85 % (13). NSCLC er vanligst, og deles videre inn i undergrupper, se figur 3. Mange lungekrefter består av en blanding av histologiske subtyper. Den mest differensierte delen definerer den endelige histologiske diagnosen, med unntak av tumores som inneholder SCLC, som får SCLC som diagnose uavhengig av andre histologiske komponenter. Den viktigste inndelingen er uansett klassifiseringen av SCLC og NSCLC med dens subgrupper fordi det bestemmer valg av behandling og individualisering av terapi (10).

Figur 3. Fordeling av histologityper over tid. Menn til venstre, kvinner til høyre.



AC = adenokarsinom, LCLC = storcellet karsinom, NOS = ikke nærmere klassifiserbart ikke småcellet karsinom, SCC= plateepitelkarsinom, SCLC= småcellet karsinom (14).

Blant NSCLC er de tre vanligste plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom. Rundt 3 % av lungekreft vil ikke falle inn under hverken NSCLC eller SCLC, men klassifiseres som NOS (15). Før 2010 var plateepitelkarsinom den dominerende typen lungekreft, men i dag er adenokarsinom den vanligste typen, og er også den mest økende typen hos ikke-røykere. Plateepitelkarsinom og SCLC har vist seg mer relatert til røykevaner enn adenokarsinom og dette kan være en mulig årsak til endringen i prevalens (10).

### 1.3 Stadiuminndeling

For inndeling av lungekreft i klinisk stadium benyttes klassifikasjonssystemet TNM, som brukes for de fleste typer kreft. TNM-klassifikasjonen skiller mellom den kliniske klassifiseringen basert på radiologi og klinisk undersøkelse (cTNM) og den patologiske klassifiseringen basert på histologi (pTNM). «T» beskriver størrelsen på primærtumoren, samt lokalisasjon og invasjon av nærliggende strukturer, «N» angir eventuell spredning og involvering til regionale lymfeknuter, og «M» beskriver om det foreligger fjerne metastaser eller ei (16). Fra 2009 har 7. utgave blitt brukt. Inndelingssystemet baseres kun på sykdommens anatomisk utbredelse, andre faktorer som kliniske symptomer eller molekylære karakteristikk til tumor er ikke inkludert. Økende «T»-status reflekterer tumorer som er større eller mer invaderende i periferien, jf. vicerale pleura eller brystveggen, eventuelt mer sentrale strukturer som en lobus eller hovedbronkus. Ved lungekreft er lymfeknutestaging avhengig av *selve lokalisasjonen* av involverte lymfeknuter (i motsetning til *antall* involverte lymfeknuter). M definerer tilstedeværelse eller fravær av mer distale metastaser, og ved tilstedeværelse av metastaser er T og N underordnet M (16). Stadiuminndeling og histologisk klassifisering er avgjørende for valg av behandling og vurdering av prognose. cTNM inndeles fra stadium I til IV der alle har a og b som undergrupper, der stadium Ia-IIb er definert som begrenset sykdom, IIIa-IIIb som lokoregional og stadium IV som avansert eller utbredt sykdom., se tabell 1.

**Tabell 1: stadiuminndeling lungekreft (16)**

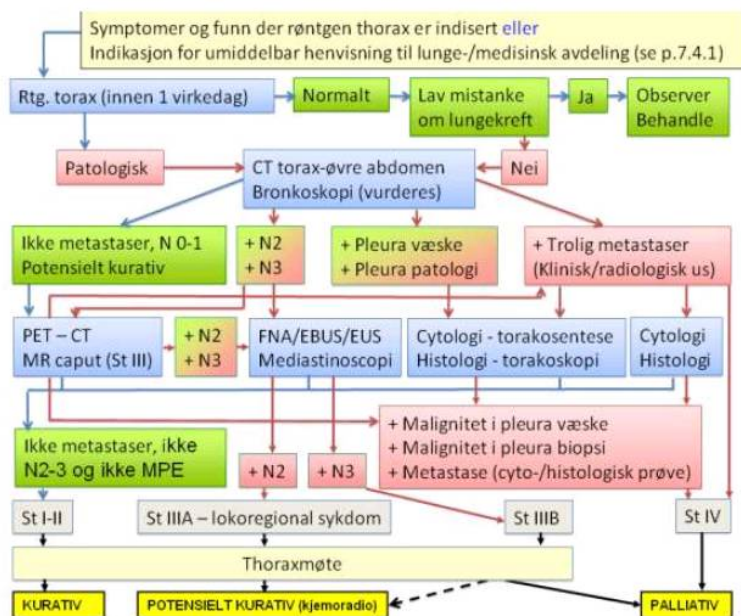
**TABLE 4.** Descriptors, Proposed T and M Categories, and Proposed Stage Groupings

Sixth Edition T/M Descriptor	Proposed T/M	N0	N1	N2	N3
T1 (≤2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2–3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤5 cm)	T2a	IB	<b>IIA</b>	IIIA	IIIB
T2 (>5–7 cm)	T2b	<b>IIA</b>	IIIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)	T3	<b>IIIB</b>	<b>IIIA</b>	IIIA	IIIB
T3 invasion		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (same lobe nodules)		<b>IIIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIA</b>	IIIB
T4 (extension)	T4	<b>IIIA</b>	<b>IIIA</b>	IIIB	IIIB
M1 (ipsilateral lung)		<b>IIIA</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IIIB</b>
T4 (pleural effusion)	M1a	<b>IV</b>	<b>IV</b>	<b>IV</b>	<b>IV</b>
M1 (contralateral lung)		IV	IV	IV	IV
M1 (distant)	M1b	IV	IV	IV	IV

Cells in bold indicate a change from the sixth edition for a particular TNM category.

Som utredning hos pasienter med mistenkt lungekreft, skal pasienter utredes med full anamnese og klinisk undersøkelse, se figur 4. Ved nyoppstått eller endret hoste i over 6 uker er det indikasjon for en rgt thorax innen 1 virkedag, og avhengig av funn og mistanke på lungekreft avgjøres det om en CT thorax og øvre abdomen skal tas. Bronkoskopi vil også vurderes individuelt for hver pasient. Pasienten utredes videre etter hva CT og bronkoskopi viser. MR caput tas avhengig av CNS-symptomer og hos alle med stadium III sykdom. PET-CT gjøres for å avgjøre om sykdommen faktisk er begrenset, og ikke lokoregional eller avansert. Tumorsuspekter funn i lymfeknutene i mediastinum er et dårlig prognostisk tegn, og utelukker som oftest operasjon. Men siden CT har lav sensibilitet og spesifisitet for infiltrasjon av lymfeknuter må det gjøres mediastinoskopi med biopsi eller endobronkial ultralyd med finnålsaspirasjon (EBUS) av glandlene for å avgjøre om det er tumorinfiltrasjon i lymfeknutene, før man tar endelig avgjørelse om hva slags behandling en igangsetter (17).

**Figur 4: utredningsalgoritme for suspekt lungekreft. Kilde: Helsedirektoratet (18)**



For SCLC har man en annen inndeling i tillegg til øvrige nevnte, der den deles inn i SCLC-LD (begrenset sykdom) og SCLC-ED (utbredt sykdom). LD brukes til å beskrive tumores der lesjonen (vanligvis primærtumoren og ipsilaterale lymfeknuter) passer inn i et strålefelt, og tilsvarer stadium I-IIIb. ED viser til en tumor som ikke holder seg i en hemithorax, eller en tumor med malign pleural effusjon eller distale metastaser, og som dernest ikke passer inn i et thorakalt strålefelt. De fleste pasienter med SCLC presenterer seg som de med NSCLC, med



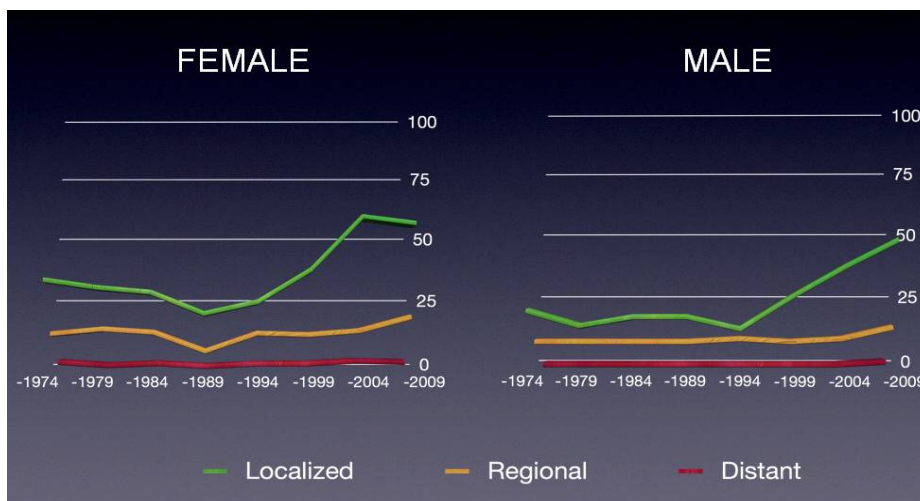
uspesifikke symptomer, som en ny hoste, forandring i kronisk hoste eller vekttap. Dette forsinker diagnosen, og ved diagnosetidspunkt har ca. 70 % av pasientene SCLC-ED, som tilsvarer stadium IIIb eller IV (19).

## 1.6 Overlevelse

Fra 2008-2013 har det vært en merkbar endring i 5-års overlevelse, som har gått fra 13,8 % til 17,9 % hos kvinner og fra 10,2 % til 12,4 % hos menn. Dette er hovedsakelig relatert til tidligere deteksjon av sykdom på tidligere stadium (3). Se figur 5.

5-års overlevelse varierer innenfor de forskjellige stadiene av sykdommen, der lokalisert lungekreft ligger på rundt 50 %, og er det stadium som har fått forbedret prognosen sin best de siste 10 årene. Dette er på grunn av tidligere oppdagelse av sykdom og dermed økt mulighet til kurativ kirurgi. Lokoregional og avansert sykdom ligger derimot på rundt henholdsvis 20 og 0 %, og har ikke hatt noe særlig økning i overlevelse.

Figur 5. 5-års overlevelse for pasienter med lungekreft etter stadium ved diagnose



## 1.5 Behandling av lungekreft

Behandling ved lungekreft består av kirurgi, stråling og/eller kjemoterapi.

Behandlingsmodalitetene kan gis i kombinasjon med hverandre eller alene, alt ettersom hvilken type kreft det er og pasientens kliniske tilstand. Valg av behandling kommer an på tumoregenskaper som histologi, TNM-klassifikasjon, klinisk stadium og vertsfaktorer som komorbiditet, hjerte-lungefunksjon og i mindre grad av alder. Performance status (PS) sier

mye om pasientens allmenne tilstand, og har dermed også betydning for valg av behandling (20). I klinisk stadium I-II anbefales kurativ kirurgi for NSCLC. For disse pasientene er prognosen bedre, og 5-års overlevelse ligger mellom 30-70 % (10). Dersom pasienten ikke er kandidat for radikal operasjon pga komorbiditet eller høy PS, kan man velge stereotaktisk strålingsterapi, men dette alternativ har en lavere 5-års overlevelse. I stadium I er radikal kirurgi regnet som nok, mens i stadium II anbefales i tillegg adjuvant kjemoterapi dersom ingen kontraindikasjoner er til stede, og dette er vist å øke overlevelsen med 4-10 % hos disse pasientene (21). Stadium III SCLC og stadium IIIA-N2 NSCLC, som er lokoregional sykdom, er en heterogen gruppe med lungekreft og bør vurderes til semi-kurativ behandling med radioterapi med eller uten kirurgi. Omkring 20-30 % av disse pasientene vil leve lenger enn 5 år. Det mer avanserte lokoregionale stadium IIIB kan i noen tilfeller behandles med stråling og gi 10-15 % 5 års overlevelse. Et mer avansert stadium IIIB eller stadium IV tilbys palliativ kjemoterapi, da disse pasientene har en ikke-kurerbar sykdom og en gjennomsnittlig overlevelse på 8-10 måneder med behandling, og 4-6 måneder uten terapi (10). Ved SCLC består behandlingen hovedsakelig av kjemoterapi og stråling, selv om kirurgi i kombinasjon med kjemoterapi kan være indisert for en liten del av pasienter med LD-SCLC (22).

## **1.6 Screening for lungekreft**

Screening defineres som en systematisk testing av individer som er asymptomatiske, men som har en høyere risiko for en gitt sykdom, avhengig av en eller flere detektbare riskofaktorer (10). WHO utarbeidet tilbake i 1968 en liste med forutsetninger for screening kalt «Principles and practice of screening for disease» skrevet av Wilson og Junger (23), se tabell 2. Meningen med screening er å forhindre, avbryte eller forsinke utviklingen av en bestemt sykdom. Ved kreftscreening er det spesielt viktig å oppdage sykdommen før den metastaserer. Slik som tabellen oppgir, må screening gi en bedre prognose eller overlevelse, være enkel og minst mulig invasiv for risikopersoner og ha kostnad-nytte pris. I dag foreligger mer spesifikke krav til sensitivitet, spesifisitet og predikasjonsverdier for screeningmetoden, samt til grad av dokumenterbar overlevelsesgevinst for krefttilstand med betydelig forekomst og dødelighet, og videre må metoden kunne tilbys en predefinert risikopopulasjon uavhengig av bosted og økonomi (24). De fleste screeningmetoder er ikke-invasive, men noen involverer prosedyrer som kan føre til komplikasjoner. På grunn av økt risiko for komorbiditeter hos langtids- og storryktere, kan slike komplikasjoner være hyppigere i disse gruppene. Screening kan også skape frykt og bekymringer i tillegg til unødvendige prosedyrer ved falsk positive svar (25).

På den andre siden kan falsk negative svar føre til ignorering av symptomer og forsinket diagnose. Per 2015 har Norge etablerte screeningprogrammer for nyfødte, brystkreft og livmorhalskreft.

**Tabell 2: Wilson og Jungner screeningkriterier (23)**

**Box 1. Wilson and Jungner classic screening criteria<sup>1</sup>**

1. The condition sought should be an important health problem.
2. There should be an accepted treatment for patients with recognized disease.
3. Facilities for diagnosis and treatment should be available.
4. There should be a recognizable latent or early symptomatic stage.
5. There should be a suitable test or examination.
6. The test should be acceptable to the population.
7. The natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood.
8. There should be an agreed policy on whom to treat as patients.
9. The cost of case-finding (including diagnosis and treatment of patients diagnosed) should be economically balanced in relation to possible expenditure on medical care as a whole.
10. Case-finding should be a continuing process and not a "once and for all" project.

Lungekreft har en dårlig prognose fordi den ofte oppdages i et langkomment stadium. I tilfeller hvor lungekreft oppdages tilfeldig, som i forbindelse med en annen utredning kan prognosen være betydelig bedre siden pasientens lungekreft ikke har rukket å bli langtkommen. I slike situasjoner har pasienten ofte ikke symptomer som tyder på en kreftsykdom i lungene. Dette belyser viktigheten av tidlig deteksjon og behandling av lungekreft, om kreften oppdages i et tidlig stadium der den er lokalisert, er kurativ behandling ved kirurgi eller stråling mulig. Det foregår derfor mye forskning på dette området, der en prøver å definere en risikopopulasjon for lungekreft og en kostnad-nytte-screening der kurativ behandling med kirurgi eller stråling kan tilbys pasienter med lokalisert kreft (10). Det har blitt gjort mange forsøk på å finne denne risikopopulasjonen med utgangspunkt i risikofaktorer som røyk, alder og KOLS, men foreløpig har man ikke greid å finne en god og relevant nok risikofaktor å bygge en screening rundt (26). Arbeidet for å finne nye og relevante risikofaktorer fortsetter derfor, og om en finner dette kan det også åpne for muligheten for tidligere prevensjon eller behandling av tilstanden. De norske retningslinjene for diagnostikk, utredning og screening av lungekreft gir en samlet vurdering om at generell screening for lungekreft bør avvendes til mer og bedre dokumentasjon foreligger (24). Amerikanske veiledninger har valgt å åpne for screening av spesielt utvalgte risikopasienter med grunnlag i NLST-studien (National Lung Screening Trial Research Team). Denne RCT-studien ble utført for å finne ut om screening med lav-dose CT kunne redusere mortaliteten

ved lungekreft. Her sammenlignet man to måter å detektere lungekreft: lav-dose helikal CT (spiral CT) og standard røntgen thorax. I studien deltok over 50 000 nåværende eller tidligere storrøykere, der et av inklusjonskriteriene var minimum 30 Pack Years. De skulle heller ikke ha symptomer, funn eller tidligere sykehistorie med lungekreft. Studien viste at deltakere som ble screenet av spiral CT hadde 15-20 % lavere risiko for å dø av lungekreft enn pasienter som ble screenet med røntgen thorax. Dette er det samme som tre færre som dør av lungekreft per 1000 som screenes i CT-gruppen sammenliknet med røntgengruppen over en periode på 7 års observasjonstid (henholdsvis 17,6 per 1000 vs 20,7 per 100). Men når man ser på totalmortaliteten fant man nesten ikke noe forskjell blant gruppene. NSCLC ble oftere oppdaget på et tidlig stadium av spiral CT enn av røntgen thorax, mens SCLC ble sjeldnere oppdaget av både spiral CT og røntgen thorax. Dette kan være fordi SCLC kan være mer diffus og vanskeligere å få øye på med bildediagnostikk. Flere andre store studier har blitt gjennomført for å finne en screening for lungekreft basert på CT-bilder. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Kreft Screening Trial viste ingen reduksjon i mortalitet (27), mens the Dutch-Belgian Randomized Lung Kreft Screening Trial (NELSON) viste en redusert mortalitet (28).

Over 75-80 % av alle lungekreftpasienter diagnostiseres på et ikke-kurabelt tidspunkt (10) og overlevelsen hos pasienter med lungekreft er direkte relatert til sykdomsstadium på diagnosetidspunkt og varierer fra 50 % for stadium IA ved NSCLC til 0 % ved stadium IV ved 5 års overlevelse (10). De er derfor nærliggende å tro at screening for lungekreft i en risikopopulasjon basert på risikofaktorer kan redusere mortaliteten, og dette viser viktigheten av å finne nye risikofaktorer som kan inkluderes i et eventuelt screeningprogram.

## **1.7 Diabetes Mellitus**

Diabetes Mellitus (DM) er en gruppe sykdommer assosiert med forskjellige metabolske tilstander, der hovedsymptomet er hyperglykemi grunnet mangel på insulinvirking. Dens patogenese involverer både genetiske og miljøfaktorer. Langtidsvirkninger av metabolsk sykdom kan gi risiko for spesifikke komplikasjoner. DM er assosiert med en lang rekke kliniske presentasjoner, fra å være asymptomatisk til ketoacidose eller koma, avhengig av grad av metabolsk sykdom (29). DM er en av de vanligste endokrine sykdommer, og deles inn i to hovedgrupper, type 1 og type 2.

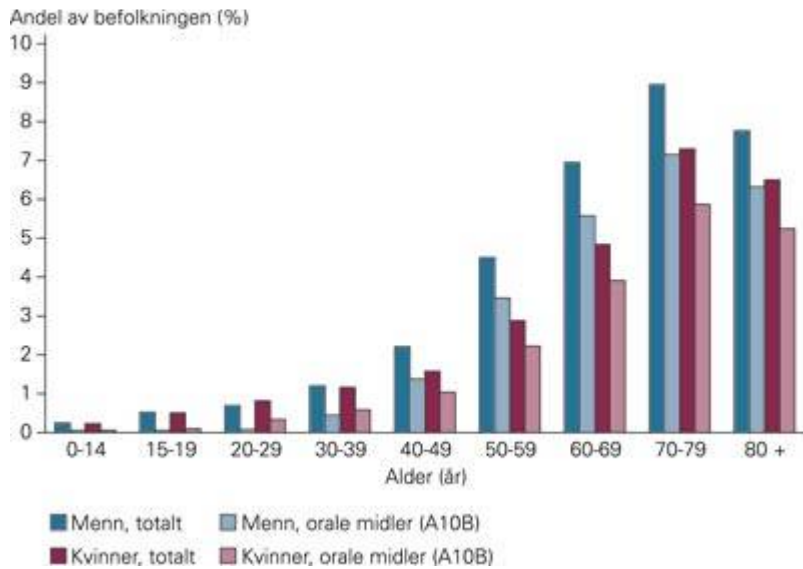
DM type 1 forårsakes av en insulinsvikt grunnet en autoimmun ødeleggelse av betacellene i pancreas, som trigges av ulike faktorer. DM type 1 utvikles i assosiasjon med enkelte arvelige faktorer, som Human Leukocyt Antigen (HLA) alleler, i tillegg til miljøfaktorer som virusinfeksjoner. Etter hvert som ødeleggelsen av betacellene progredierer får man en absolutt mangel av endogent insulin. DM 1 utvikler seg typisk i tidlig barneår eller ungdomstid, men kan oppstå i en hver alder (29).

DM type 2 har stor og kompleks genetisk basis som leder til insulinresistens og etter hvert nedsatt insulinsekresjon, som forsterkes av livsstil med overspising, inaktivitet og resulterende fedme som viktige miljøfaktorer. Over hele verden ses en økning av prevalens av DM type 2, noe som kobles til fedmeepidemien. Ved DM 2 vil kroppen først kompensere med økt insulinproduksjon mot insulinresistensen, men over tid vil betacellene ikke klare å produsere nok insulin og en får økning i glukosenivåene i blodet. Sykdomsdebut er vanligvis i godt voksen alder, men denne sykdommen har de siste år vist seg å øke også hos barn og unge (30). Begge typene av DM fører ubehandlet til hyperglykemi og økt Insulin Growth Factor (IGF). Ved DM 1 er man helt avhengig av eksogen insulin tilførsel, da egenproduksjon etter hvert mangler helt. Ved DM2 har man fortsatt endogen insulinproduksjon, og har i hovedsak to behandlingsmetoder, enten ved å øke insulinsensitiviteten, eller ved å øke insulinsekresjonen.

## **1.8 Epidemiologi DM**

Forekomst for DM type 1 og type 2 i Norge er økende. Norge ligger i verdenstoppen når det gjelder forekomst av DM type 1 hos barn og unge, der insidensen for barn under 15 år er 28/100 000/år. Prevalens for DM type 2 har også økt, og der spesielt for menn. I 2007-08 var forekomsten av kjent diabetes i Nord-Trøndelag i underkant av 5 % blant menn og 3,5-4 % blant kvinner 20 år eller eldre. Sannsynligvis er prevalensen av uoppdaget type 2-diabetes minst like høy (31). Anslagsvis 90 000 – 120 000 mennesker har kjent diabetes i Norge i dag. Nesten like mange kan ha udiagnostisert DM. Mye av forskningen er basert på data fra blant annet Reseptregisteret (32), der en har sett på medikamentbruk for DM. Svakheter med denne forskningen er at pasienter med kostholdregulert DM type 2 og de med uoppdaget DM faller ut. Rundt halvparten av de med DM type 2 har ennå ikke fått diagnosen, og lever i dag med diabetes uten selv å vite om det. På verdensbasis i 2014, hadde 9 % av verdens befolkning DM (33).

**Figur 6: Prosentandel som har hentet minst én resept på midler til behandling av diabetes**



(ATC-gruppe A10 Insulin og orale midler) i 2004. Lyseblå og lyserøde søyler viser orale midler (ATC-gruppe A10B) (34).

## 1.9 DM og kreftrisiko

Flere studier viser en økt risiko for kreft ved DM type 2, og det har i nyere tid vært økende interesse for IGF og dens effekt på karsinogenesis fordi økt serumnivå av IGF er assosiert med flere typer kreftformer, som brystkreft, kolonkreft, prostatakreft og lungekreft (35-39). Fysiologisk er IGF-1 hovedmediator for veksthormonet, og har dermed en sterk påvirkning på celleproliferasjon og er en potent inhibitor av apoptose. Effekten av IGF-1 medieres av IGF1 reseptoren (IGF1R). IGF1R er involvert i flere onkogene transformasjonsprosesser. Tilgjengeligheten av IGF1 for IGF1R moduleres av IGF-bindende proteiner (IGFBP1-6) (40). Ved DM type 2 spiller insulinresistans en sentral rolle, da den fører til høyere nivå av endogen insulin. Disse økte nivåene kan føre til økt mitotisk aktivitet i de fleste celler og igjen føre til insulinresistans og økt blodglukosenivå som stimulerer det antiapoptotiske IGF-1. Disse mitogene og antiapoptotiske effektene fremmer kreftutvikling og kreftvekst (10). I tillegg har insulin og insulinanaloger en celleproliferativ effekt, og kan ha påvirkning på overlevelsen til pasienter med lungekreft (41).

## 1.10 Metformin og kreftrisiko

Metformin virker ved å øke sensitiviteten for insulin i målceller, og er førstevalget til peroral behandling for de fleste DM type 2 pasienter. Man kjenner ikke virkningsmekanismene til

metformin fullt ut, men den viktigste mekanismen antas å være hemming av glukoneogenesen i leveren, og økt insulinopptak i muskelvev. Metformin er det eneste perorale diabetesmiddelet som har dokumentert positiv effekt på hjerte-karsykdommer, og er assosiert med redusert forekomst av ulike kreftformer, spesielt kolorektal kreft og kreft i lever, bukspyttkjertel, magesekk og spiserør (42) (43). Denne effekten er foreslått til å være gjennom metformins virkning på den AMP-aktiverte proteinkinase (AMPK), som supprimerer celleproliferasjon i benigne så vel som i maligne celler, som kan gi en bedre prognose ved kreft, men man vet ikke mekanismen for disse effektene og det er også uenighet vedrørende metformins rolle ved kreftutvikling (10). Flere studier viser en signifikant reduksjon av kreftrisiko for forskjellige typer kreft, blant annet for lungekreft, ved bruk av metformin (43-45). En annen studie viste at pasienter med NSCLC stadium IV og DM behandlet med metformin var assosiert med økt overlevelse (46). Men det er sprikende resultater. En metaanalyse av metformins påvirkning av kreftutvikling ved kolorektal-, lunge-, prostata- og brystkreft viste ingen redusert insidens av kreft hos personer med DM (47). En annen retrospektiv kohort studie fra Storbritannia viste heller ingen redusert risiko for kreftutvikling hos pasienter med DM type 2 behandlet med metformin sammenlignet med andre antidiabetogene medikamenter (48).

### **1.11 DM og lungekreftrisiko**

Selv om antallet øker, er det fortsatt et fåtall studier som har undersøkt om det er en assosiasjon mellom insidens og overlevelse hos pasienter med lungekreft og DM. Det finnes studier som viser en økt risiko for lungekreft ved bruk av insulin (49). Fire studier viste ingen økt risiko for lungekreft hos pasienter med DM (50-53). Flere studier har sett på overlevelsen hos pasienter med lungekreft og DM, med ulike resultater. Tre studier viste økt overlevelse (10, 54, 55), mens en annen fant ingen positiv assosiasjon mellom DM og overlevelse ved lungekreft (56). Resultatene spriker, og dette belyser at mer forskning trengs på feltet.

### **1.12 Metformin og lungekreft**

Betydningen av metformin i henhold til lungekreft er kontrovers, og studier varierer veldig i resultat av metformins betydning for lungekreft. Metformin er vist å forhindre tobakkskarsinogent induert lungetumorgener hos mus (10). Andre studier viste at

metformin inhiberer vekst av lungekreftceller og induserer apoptose (57). En metastudie fra 2014 viste at bruk av metformin assosieres med en redusert risiko for lungekreft hos pasienter med DM (44). En nyere metaanalyse fikk samme resultat, og støttet at bruk av metformin reduserte risikoen for lungekreftpasienter med samtidig DM (45). Metformin kan også ha en indirekte effekt på behandlingen av lungekreft ved å forsterke strålingseffekten på NSCLC (58). Andre studier påviser ingen assosiasjon mellom metforminbruk og redusert risiko for lungekreft (48, 59), og en av disse studiene påpeker også at den reduserte risikoen i andre studier sannsynligvis skyldes bias fra metodologiske feil (59).

Det alle disse studiene har til felles, er at det mangler forskning på dette feltet og etterspør mer forskning for å få bedre og sikrere kunnskap om dette temaet behøves flere og større studier.

### **1.13 DM og inflammasjon**

Økende forskning viser en sammenheng mellom DM og lavgradig inflammasjon, der metabolsk ubalanse fører til immunubalanse. Fedme, som er den viktigste årsaken til DM type 2, er assosiert med unormal immunaktivitet og økt risiko for assosierte inflammasjonssykdommer, som aterosklerose, DM, luftveisinflammasjon og fettleversykdomer (60).

Ved DM type 2 er inflammasjon og aktivering av monocytter postulert til å være viktig for å øke insulinresistens og kan bidra til tapet av den sekretoriske funksjonen til de insulinproduserende cellene (61). Insulin affiserer celler gjennom å binde seg til sin reseptor på overflaten til insulinfølsomme celler. Den stimulerede insulinreseptoren fosforylerer seg selv og flere substrater, og initierer en signalvei. Inflammasjon fører til inhibering av flere signalveier fra insulinreseptoren, og dermed til insulinresistens (60).

### **1.14 Målet med studien**

DM har økende insidens verden over. Vi ønsker derfor å studere forekomsten av lungekreft med og uten DM. Ved å avdekke en assosiasjon mellom DM og lungekreft, håper vi å kunne bedre kunnskapen og øke bevisstheten om DM som en risikofaktor for lungekreft, og slik bidra til tidligere deteksjon av malignitet som kan bidra til en økt 5 års overlevelse.

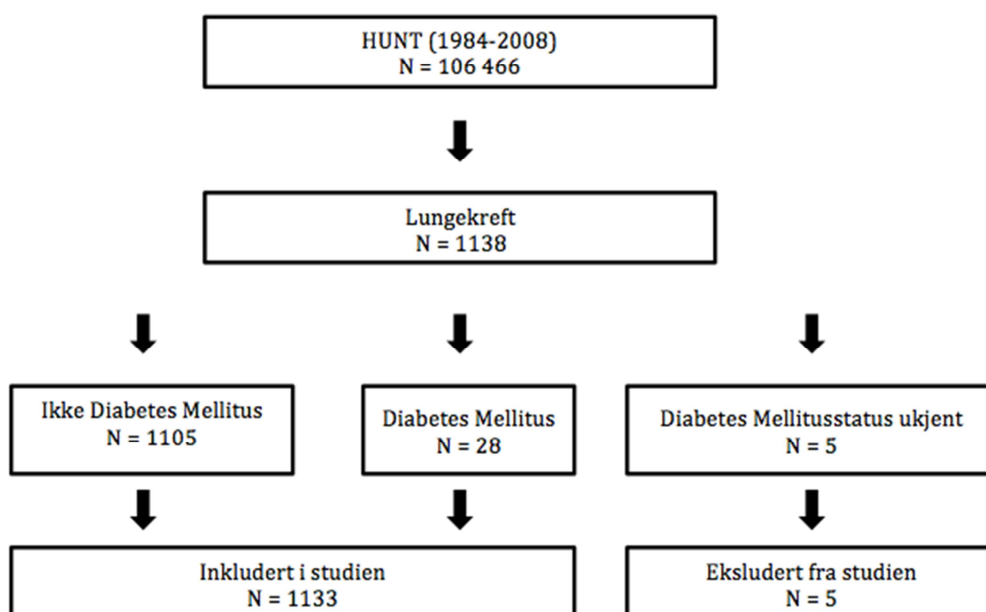


## 2. Metode

### 2.1 Kilder

Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) er Norges største samling av helseopplysninger om en befolkning. Studien er en populasjonsbasert prospektiv kohortstudie hvor data er framskaffet gjennom tre befolkningsundersøkelser, HUNT 1 (1984-86), HUNT 2 (1995-97) og HUNT 3 (2006-08). Alle innbyggere i Nord-Trøndelag fylke over 20 år blir invitert til å delta i undersøkelsene og til sammen har 106 466 innbyggere deltatt minst én gang hver. Studiepopulasjonen anses for å være representativ for den norske befolkning, tross mangel på større byer, lavere utdannings- og lønnsnivå og lavere andel røykere enn i resten av landet. Befolkningsstørrelsen i fylket har vært relativt stabil mellom innsamlingsrundene og deltakelsen har vært henholdsvis 88% av inviterte i HUNT1, 69% av inviterte i HUNT2 og 54% av inviterte i HUNT3. Data fra HUNT-studien blir ved hjelp av norsk personnummer koblet til det Norske Krefregister og Dødsårsaksregisteret noe som øker validiteten og reliabiliteten på kreftdiagnoser og andre data.

I vår studiepopulasjon basert på HUNT (1984-2008), ble det funnet 1138 tilfeller av lungekreft. 28 personer (2,5 %) av dem med lungekreft hadde også DM, mens 1105 med lungekreft ikke hadde DM. 5 personer med lungekreft svarte ikke på om de hadde hatt eller hadde diagnosen DM og er derfor blitt ekskludert fra denne studien, se figur 7.



Figur 7. Flytskjema over inkluderingskriterier i studien

## **2.2 Variabler**

### **2.2.1 Utfallsvariabel**

Forekomst av lungekreft hos pasienter med og uten DM

#### Lungekreftdiagnosen

Diagnosen lungekreft er i HUNT basert på den tradisjonelle histologiske klassifiseringen (World Health Organization, Histological Typing of Lung Tumours). I kreftregisteret klassifiseres diagnosen som ikke-småcellet (non-small cell lung cancer(NSCLC)) lungekreft eller småcellet lungekreft (small cell lung cancer(SCLC)).

### **2.2.2 Eksponeringsvariabel**

#### Diabetes Mellitus

I HUNT-studien blir DM definert ut fra svaret “JA” på spørsmålet “Har du eller har du hatt diabetes?”. Rundt 60 % svarte på dette spørsmålet med enten ja eller nei. Basert på informasjon om pasientens alder, medikasjon og sykdomsvarighet, ble flesteparten av pasientene klassifisert som DM type 2.

### **2.2.3 Confoundere**

#### Kjønn

#### Alder ved inklusjon i HUNT-studien

Brukt kontinuerlig.

#### Røykestatus

Beregnet antall pack years (PY) kategorisert i fire grupper: ikke-røyker, 1-10 PY, 10-20 PY, 20-30 PY, >30 PY.

#### Body mass index (BMI):

Kategorisert i fire grupper basert på WHO kriteriene; (undervektig  $<18,5\text{kg/m}^2$ , normalvektig  $18,5\text{-}25\text{kg/m}^2$ , overvektig  $25\text{-}30\text{kg/m}^2$ , fedme  $\geq 30\text{kg/m}^2$ ).

## Luftveisinflammasjon

Definert som normale luftveier mot kronisk luftveisinflammasjon. Kronisk luftveisinflammasjon defineres som kronisk hoste og oppspytt om morgenen i over tre måneder.

## **2.3 Statistisk analyse**

Chi-square test ble brukt for å undersøke om det var en signifikant forskjell i faktorer mellom pasienter med lungekreft og samtidig DM og pasienter med lungekreft uten samtidig DM.

For å estimere risikoen for lungekreft (outcome variable) benyttet vi den logistiske regresjonsmodellen. DM ble satt som “exposure variable”. Risiko ble beregnet både med og uten hensyn til confoundere.

Vi inkluderte følgende confoundere: Kjønn, alder ved inklusjon i studie, body mass index (BMI) og røykestatus beregnet i packyears (PY).

Hazard Ratio (HR) er rapportert med 95 % konfidensintervaller (KI) og statistisk signifikans ble definert som  $p \leq 0,05$ .

De statistiske analysene ble utført med IBM® SPSS® Statistics versjon 21.

## **2.4 Etiske betraktninger**

Regional etisk komite (REK) har godkjent studien (2014/1789).

## **3. Resultater**

Vi analyserte data fra 1138 pasienter med lungekreft, hvorav 1133 av disse svarte på om de hadde eller ikke hadde DM. Antall pasienter med tilhørende demografiske data er gjengitt i tabell 3.

### **3.1 Demografiske data**

I studien var det overvekt av kvinner både blant dem med DM, men også dem uten, henholdsvis 56 % og 50,6 % kvinner. Gjennomsnittsalder ved inklusjon i studiene var 69 år for dem med diabetes og 49 år for dem uten diabetes. Diabetikerene hadde en gjennomsnittlig BMI på 27,2 sammenlignet med dem uten diabetes som hadde gjennomsnittlig BMI på 25,1. Det ble funnet mer luftveisinflammasjon blant diabetikergrupper, 4,5 %, sammenlignet med

dem uten diabetes, 3,5 %. Gruppen med diabetes hadde et gjennomsnitt på 17,9 packyears i beregnet røykestatus, mot 12,4 hos dem som ikke hadde diabetes.

**Tabell 3: Baselinedata for pasienter med og uten DM, HUNT 1984-2008**

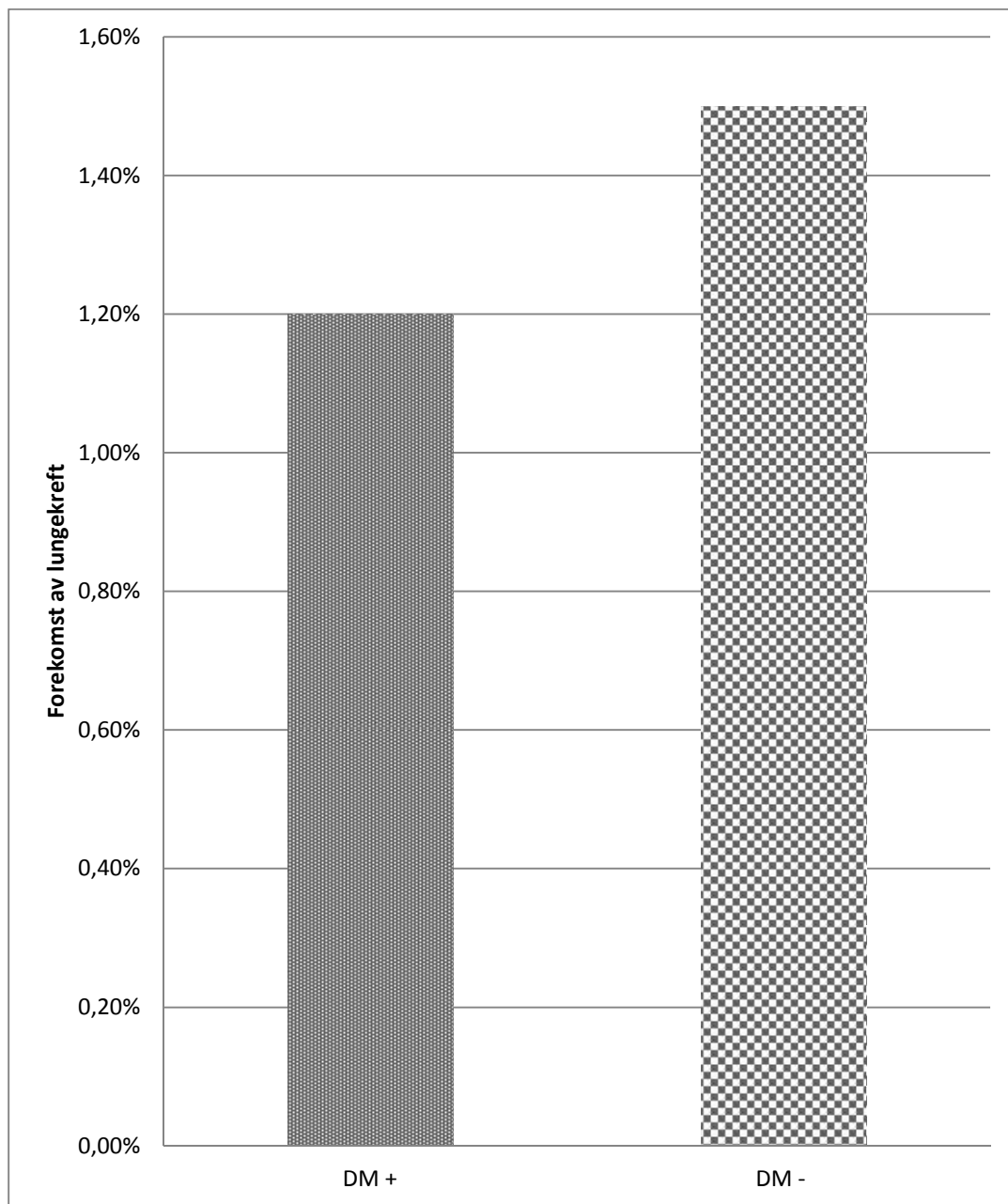
	DM+	DM-	p-verdi
<b>N</b>	2248 (3 %)	74639 (97 %)	
<b>Kjønn</b>	56 % kvinner	50,8 % kvinner	<0,001
<b>Alder ved inklusjon</b>	69 (21-100)	49 (19-103)	< 0,001
<b>BMI</b>	27,2	25,1	< 0,001
<b>PY</b>	17,9	12,4	< 0,001
<b>Luftveisinflammasjon</b>	4,5 %	3,5 %	0,16

N:antall, HUNT: Helesundersøkelsen i Nord-Trøndelag, DM:Diabetes Mellitus, BMI: body mass index, PY: pack years

### 3.2 Forekomstanalyse

Forekomsten av lungekreft hos gruppene med og uten DM viser en lavere forekomst hos dem med DM sammenlignet med dem uten DM, henholdsvis 1,5 % mot 1,2 %, se figur 8.

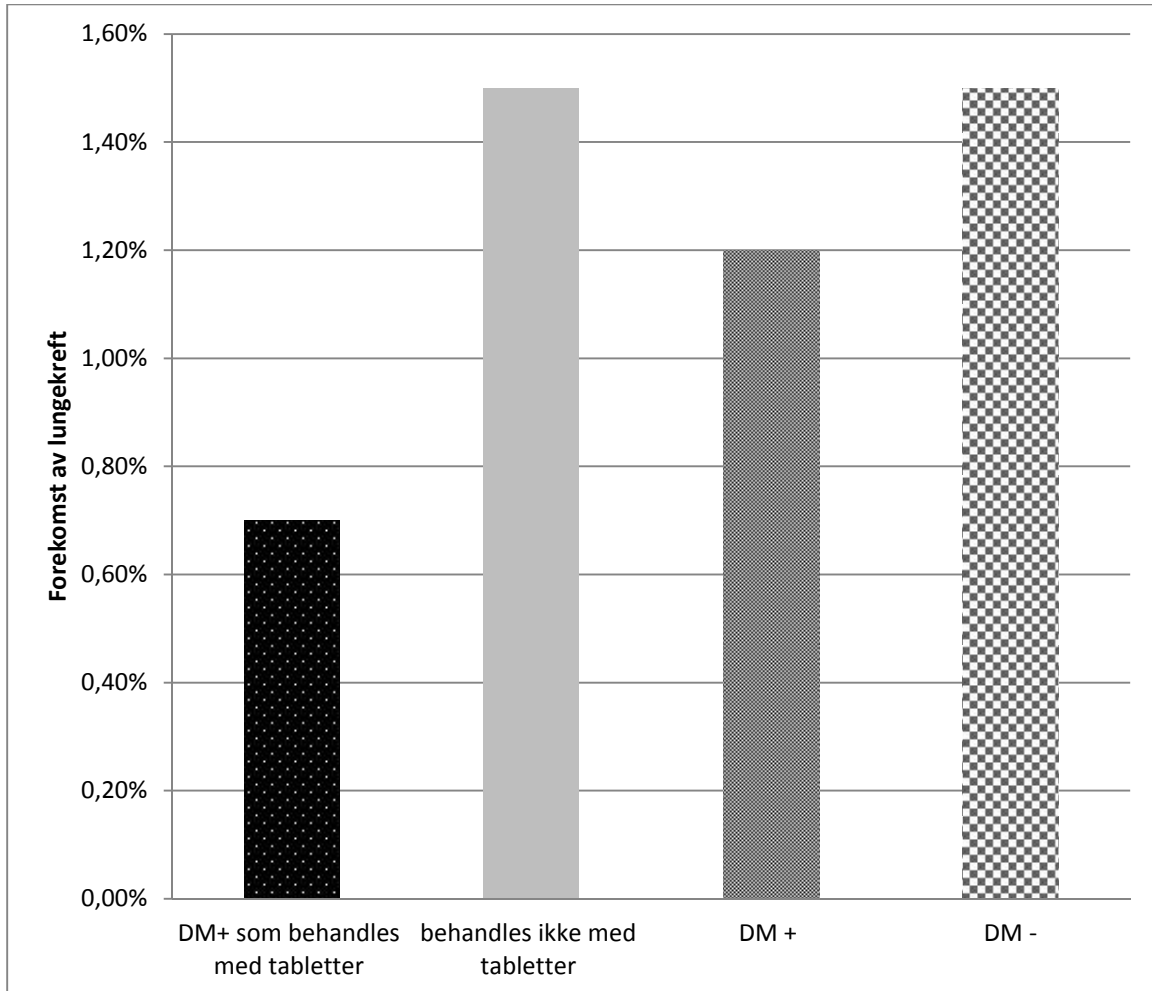
**Figur 8: Prosentvis forekomst av lungekreft i gruppene med og uten DM**



DM+, Gruppen pasienter med diabetes mellitus og lungekreft, DM-, gruppen pasienter med diabetes mellitus og lungekreft

Tar man hensyn til tablettbehandling blir forskjellen i forekomst mellom dem uten DM og for dem med DM uten tablettbehandling lik, 1,5 %. De med DM som bruker tabletter mot sykdommen har en lavere insidens på 0,7 %, se figur 9.

**Figur 9: Prosentvis forekomst av lungekreft blant pasienter med og uten DM og med og uten tablettbehandling for DM.**



DM+, Gruppen pasienter med diabetes mellitus og lungekreft, DM-, gruppen pasienter med diabetes mellitus og lungekreft, DM+ som behandles med tabletter, har svart JA på bruk av tabletter mot DM, DM+ som ikke behandles med tabletter, har svart NEI på bruk av tabletter mot DM

### 3.3 Logistisk regressjon, univariabel analyse

Confoundere sett på i en univariabel analyse viser en signifikant økt risiko for å få lungekreft basert på det å være mann, økt alder og røykestatus. BMI og DM øker ikke risiko signifikant alene, se tabell 4.

**Tabell 4: Univariabel analyse av risiko for å utvikle lungekreft**

	<b>HR</b>	<b>p-verdi</b>	<b>KI</b>
<b>Kjønn</b>	1,99	<0,001	1,76-2,25
<b>Alder</b>	1,02	<0,001	1,01-1,02
<b>BMI Kategori</b>	0,96	0,318	0,87-1,04
<b>PY Kategori</b>	1,81	<0,001	1,73-1,88
<b>Diabetes +</b>	0,84	0,360	0,57-1,22

HR, hazard risiko; p-verdi, signifikant <0,001; KI, konfidensintervall; BMI Kategori, bodymassindex inndelt i WHO's BMI-kategorier(undervekt<18,5, normalvekt 18,5-25, overvekt 25-30, fedme >30); PY Kategori, packyears inndelt i ikke-røyker, 1-10 PY, 10-20 PY, 20-30 PY, >30 PY.

### 3.4 Logistisk regresjon, multivariant analyse

Logistic regresjonsanalyse viser at kjønn, alder, BMI, røykestatus, men ikke DM, samlet sett utgjør en økt risiko for å få lungekreft. DM kan se ut som reduserer risiko for lungekreft (HR 0,58; 95 % KI 0,39-0,89), se tabell 5.

**Tabell 5: multivariant analyse av risiko for å utvikle lungekreft**

	<b>HR</b>	<b>p-verdi</b>	<b>KI</b>
<b>Kjønn</b>	1,39	<0,001	1,22-1,59
<b>Alder</b>	1,02	<0,001	1,02-1,03
<b>BMI Kategori</b>	0,85	<0,001	0,78-0,93
<b>PY Kategori</b>	1,69	<0,001	1,62-1,77
<b>Diabetes +</b>	0,58	0,014	0,39-0,89

HR, hazard risiko; p-verdi, signifikant <0,001; KI, konfidensintervall; BMI Kategori, bodymassindex inndelt i WHO's BMI-kategorier(undervekt<18,5, normalvekt 18,5-25, overvekt 25-30, fedme >30); PY Kategori, packyears inndelt i ikke-røyker, 1-10 PY, 10-20 PY, 20-30 PY, >30 PY.

## 4 Diskusjon

### 4.1 Hovedfunn

I studien fant vi at insidens av lungekreft hos diabetikere er noe lavere enn hos ikke-diabetikere, men ikke signifikant. Vi brukte logistisk regresjon og justerte for confoundere (alder ved inklusjon i studie, kjønn, røykestatus beregnet i PY og BMI). Dersom vi i tillegg inkluderte diabetesbehandling med tabletter som en confounder forsvant ulikheten mellom de to gruppene.

Målet med studien var å studere DM og økt risiko for lungekreft. Dersom DM økte risiko for lungekreft, kunne DM vurderes som en risikofaktor og kanskje bidratt til en tidligere deteksjon av lungekreft og man kunne brukt DM som ledd i en screening for lungekreft. Denne assosiasjonen greide vi ikke å finne, men vi fant derimot en mulighet for at tablettbehandling av DM kan være en beskyttende faktor mot lungekreft.

Tobakksrøyking er i dag en velkjent risikofaktor for utvikling av lungekreft, og som forventet fant vi en signifikant assosiasjon mellom bruk av tobakk og risiko for lungekreft. Ved bruk av logistisk regresjon, fikk vi ved univariabel analyse en HR på 1,88, og ved multivariabel analyse fikk vi HR 1,69. Disse funnene stemmer overens med mange andre studier som har sett på sammenhengen mellom tobakksbruk og lungekreft. En av disse viser at sammenlignet med aldri-røykere, er risikoen for lungekreft mye høyere hos røykere og tidligere røykere, med HR 13,44, 95 % KI 10,80-16,75 hos røykere og HR 4,20, 95 % KI 3,48-5,08 (6).

Alder er i likhet som røykestatus også en kjent risikofaktor for utvikling av lungekreftsykdom. Med alderen akkumulerer risikofaktorer som inflammasjon i kroppen, komorbiditet, nedsatt immunforsvar og eventuell tobakksbelastning. Hos røykere reflekteres viktigheten av alder det faktum at tobakksindusert lungekreft er en kumulativ prosess som finner sted over flere tiår (62). Vi fant, ved bruk av logistisk regresjon, at HR for lungekreft ved økende alder er signifikant forhøyet både ved univariabel og multivariant analyse, forholdsvis HR 1,02 med KI 1,01-1,02 og HR 1,02 med KI 1,02-1,03. Dette samsvarer både med forventningene våre.

Menn får lungekreft nesten dobbelt så hyppig som kvinner. Det å være mann er en risikofaktor i seg selv, som fremgår av vår multivariabel regresjonsanalyse, der HR er på 1,39. Ved univariabel regresjonsanalyse er HR på 1,99, og dette relateres i all hovedsak til røyking,



og at det historisk sett har vært en mye høyere andel menn som røyker enn kvinner. Siden tobakksindusert lungekreft er en akkumulativ prosess som utvikles over flere tiår, vil antall lungekrefttilfeller gjenspeile røykestatusen på populasjonen flere tiår tilbake. Historisk sett startet menn å røyke tidligere, rapporterte å inhalere dypere og røyket flere sigaretter om dagen enn det kvinner gjorde, og det kvinnelige kjønn var mer sannsynlig til å være ikke-røyker enn menn. De siste tiårene har dette endret seg betraktelig, da menns røykevaner med årene har gått ned, mens antall kvinner som røyker har steget betraktelig. Dette gjenspeiles igjen i grafer for forekomst av lungekreft hos begge kjønn, der forekomsten for menn har gått ned mens den for kvinner har steget. Mange studier som har sett på assosiasjonen mellom kjønn og risiko for lungekreft finner at kvinner ser ut til å være, avhengig av dose, mer mottakelig for tobakkskarsinogener enn menn (63, 64). I en av disse studiene bemerkes det at nedgangen i forskjell på lungekreftforekomst mellom menn og kvinner observert de siste 30 årene er mer uttalt enn hva som skulle forventes i henhold til endringen av røykevaner hos de ulike kjønn. Doserrespons OR etter kumulativ eksponering for tobakksrøyking var 1,2-1,7 ganger høyere hos kvinner enn hos menn for både NSCLC og SCLC. Studien konkluderer dermed med at risikoen for lungekreft er høyere hos kvinner enn hos menn, for enhver eksponeringsgrad av tobakksrøyk, og skyldes sannsynligvis en høyere mottakelighet for tobakkskarsinogener hos kvinner (64). I våre resultater fant vi at det det å være mann gir en økt risiko for utvikling av lungekreft. Ved å se på de overnevnte studienes funn, kan vårt funn også være et uttrykk for at det før var en mye større andel menn som røyket, og at det derfor er flere menn enn kvinner som får lungekreft, og at det ikke er det mannlige kjønn i seg selv som gir risikofaktoren.

DM hadde en noe lavere forekomst av lungekreft enn dem uten DM. Vi forventet å finne motsatt resultat av flere grunner. For det første gir sykdommen økt inflammasjon i kroppen og inflammasjon er en kjent risikofaktor for lungekreft (9). I studien vår fant vi også at gruppen med både lungekreft og DM også hadde en økt forekomst av kronisk inflammasjon i luftveiene sammenlignet med pasienter med lungekreft uten DM. Dette kunne styrket hypotesen vår om økt forekomst av kreft hos diabetikere grunnet inflammasjon.

For det andre forventet vi en økt forekomst av lungekreft fordi vi så at diabetikere har en signifikant høyere BMI enn ikke-diabetikere. Flere studier har vist at økt BMI øker forekomst av mange typer kreftformer, blant annet for kolonkreft, nyrekreft og livmorkreft (65). Dette forklares av at det ved overvekt er en systemisk lavgradig inflammasjon til stede, som igjen kan være en faktor i kreftutvikling hos overvektige. Ved bruk av multivariant analyse finner

vi at det ikke er en økt forekomst av lungekreft hos de med økt BMI. Dersom det stemmer at DM har en beskyttende effekt mot lungekreft, vil assosiasjonen mellom DM og økt BMI muligens kunne forklare den reduserte HR for lungekreft ved økt BMI.

At vi derimot fant en redusert forekomst av lungekreft hos de med DM kan ha flere ulike årsaker. I studiepopulasjonen vår er det blant diabetikerne overvekt av dem som bruker tablettbehandling og vi antar at det da er snakk om DM type 2 og at de bruker metformin som er førstevalg som peroral behandling. Denne antagelsen gjør vi fordi metformin historisk sett har vært førstelinjemedikament for DM type 2. Ser man på studier fra Reseptregisteret underbygger det også denne antagelsen (30). Hovedsakelig brukes medikamentet til å øke insulinsensitivitet i målceller, men det kan i følge andre studier se ut som om metformin i tillegg har andre egenskaper, blant annet antiinflammatoriske og antineoplastiske effekter (66). Flere studier er gjort på om metformin påvirker risiko for lungekreft, men resultatene er sprikende. I en metastudie fra 2014 finner Zang et al. med bakgrunn i studier fra 2009-2013 at metformin reduserer risiko for lungekreft (44). En metaanalyse fra 2015 av Zhu, Zhang og Che viser at sammenlignet med andre antidiabetiske medikamenter, assosieres metformin signifikant med en reduksjon på 16 % av lungekreft hos DM type 2 pasienter (RR=0.84; 95 % KI, 0,73-0,97 (45). Flere andre studier, deriblant Smiechowski et al. viser derimot at metformin ikke har en reduserende effekt på forekomst av lungekreft (59). Den overnevnte studien poengterer at de studiene som viser en positiv assosiasjon mellom lungekreft og metformin har en for stor seleksjonsbias i sin forskning. Dersom metformin har en antineoplastisk effekt og bremser eller hindrer utviklingen av lungekreft, vil det kunne være en medvirkende forklaring på hvorfor pasientene med DM utviklet lungekreft i signifikant høyere alder enn pasientene uten DM i vår studiepopulasjon. Dessverre er studien vår for lite spesifikk hva angår type tablettbehandling og vår antakelse om at diabetikere bruker metformin som behandling vil være for usikker til at vi kan konkludere med hvilken effekt metformin kan ha hatt på resultatene våre.

En annen mulighet til funnet vårt der diabetikere har en lavere forekomst av lungekreft sammenlignet med ikke-diabetikere, kan være at denne gruppen har en større andel kvinner. Da vi i resultatene våre finner at det å være mann er en risiko for å utvikle lungekreft vil det logisk nok også være en lavere forekomst i gruppen med DM fordi det her var en mindre andel menn (44 % mot 49 % i gruppen uten DM). Dette funnet er motsatt av flere andre studiers funn, som nevnt tidligere i diskusjonen, der det å være kvinner synes å gi en høyere

risiko for utvikling av lungekreft, på grunn av en større mottakelighet for tobakkskarsinogener (64).

## **4.2 Styrker ved studien**

Data fra studien baserer seg på HUNT-undersøkelsen, der en av styrkene er den store studiepopulasjonen, der flere av deltagerne har deltatt minst en gang (rundt 106 000). Det er en undersøkelse som er avgrenset til et bestemt geografisk areal (Nord-Trøndelag), der det er en variert populasjon i både innland og ved kysten, i byer og mindre strøk. Dette kan sies å være noenlunde representativt for normalbefolkningen i Norge. Innbyggerbefolkningen har holdt seg relativt stabil under hele undersøkelsen, der kun den yngre befolkningen har flyttet merkbart på seg. Grad av deltagelse har vært stabil høy for hele studiepopulasjonen, omtrent 90 % for HUNT1, 70 % ved HUNT2 og 50 % for HUNT 3, totalt sett en gjennomsnittdeltagelse på 82 %. En annen styrke ved studien er at data er koblet opp mot kreftregisteret og til Dødsårsaksregisteret, noe som øker reliabiliteten og validiteten til kreftdiagnosene og andre data. I studien har deltagelsen vært høyest hos de mellom 50 og 79 år, som også er den alderen der flest diagnostiseres med lungekreft. Prevalensen av lungekreft i vår studie ser ut til å korrelere med den andre vestlige land oppgir å ha. Den lange oppfølgingstiden ved HUNT-studien styrker også studien (10).

## **4.3 Svakheter ved studien**

I Nord Trøndelag så mangler man større byer, det er generelt en lavere sosioøkonomisk klasse enn i resten av landet, og nordtrøndere røyker mindre enn gjennomsnittsbefolkningen i Norge. Dette kan svekke overførbarheten til studien vår. I HUNT-undersøkelsen er også diabetesbehandling lite spesifisert, noe som gjør det vanskelig å tolke om type behandling har påvirket resultatene vi har fått. I HUNT-undersøkelsen sjekker man for kronisk inflammasjon ved å spørre om hoste og oppspytt, der grad og varighet kan oppfattes svært subjektivt og dermed være vanskelig å validere. Lungekreft er en lavinsidenssykdom, og pasienter med lungekreft og samtidig DM er derfor sjeldent. I likhet med andre studier er det en utfordring å få en stor nok gruppe til å sammenligne med normalbefolkningen, Til tross for en stor studiepopulasjon var det et lavt antall som hadde en lungekreftdiagnose og samtidig DM (28).

#### **4.4. Verdi av studien**

Vi fant at diabetikere har en lavere forekomst av lungekreft enn ikke-diabetikere, og slik sett er DM ikke en god markør i et eventuelt screeningprogram for lungekreft. Vi fant en mulig assosiasjon mellom metformin og utvikling av lungekreft, der de med DM som brukte tablettbehandling hadde færre tilfeller lungekreft enn diabetikere som ikke brukte metformin. En kan dermed ut i fra vår studie vurdere om det bør forskes mer på metformin som prevensjon og eventuelt behandling for lungekreft.

### **5. Konklusjon**

I vår studie fant vi at pasienter med DM har en lavere forekomst av lungekreft enn pasienter uten DM.

### **6. Økonomi**

2000kr: HUNT-data til bruk i hovedoppgave

500kr: hovedoppgavetrykk

### **7 Takk til**

Vi vil takke vår dyktige og tålmodige veileder Peter Hatlen for konstruktiv tilbakemelding, gode innspill og inspirerende samtaler gjennom hele skriveprosessen. Vi ønsker også å takke biveileder Tore Amundsen for veiledende kommentarer og tankeeksperimenter underveis. Vi vil også rette en takk til helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT), og deres deltagere.

## 8 Referanser

1. Library W. Noncommunicable diseases country profiles 2014. 2014.
2. Krefregisteret. Available from: <http://www.krefregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Lungekreft/>.
3. Ursin G. Det Norske Krefregisteret 2015. Available from: <http://www.krefregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Lungekreft/>.
4. Helsedirektoratet. Diagnoseveileder Lungekreft.
5. Brustugun OT. Lungekreft hos røykere og aldri-røykere. Tidsskr Nor Legeforen nr 18, 2009; 129. 2009.
6. Wang A, Kubo J, Luo J, Desai M, Hedlin H, Henderson M, et al. Active and passive smoking in relation to lung cancer incidence in the Women's Health Initiative Observational Study prospective cohort. *Ann Oncol.* 2015;26(1):221-30.
7. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *British Medical Journal (Clinical research ed).* 1981;282(6259):183-5.
8. Locher C, Debievre D, Coetmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. *Lung Cancer.* 2013;81(1):32-8.
9. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860-7.
10. Hatlen P, Gronberg BH, Langhammer A, Carlsen SM, Amundsen T. Prolonged survival in patients with lung cancer with diabetes mellitus. *J Thorac Oncol.* 2011;6(11):1810-7.
11. Rollins BJ. Inflammatory chemokines in cancer growth and progression. *Eur J Cancer.* 2006;42(6):760-7.
12. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(1):11-22.
13. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584-94.
14. Sagerup CM, Smastuen M, Johannesen TB, Helland A, Brustugun OT. Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40,118 cases. *Thorax.* 2011;66(4):301-7.
15. Brustugun OT. oncolex 2014. Available from: <http://oncolex.no/Lunge>.
16. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest.* 2009;136(1):260-71.
17. Rostad H NA, Norstein J, Jacobsen R, TM. A. Is the treatment of lung cancer in Norway adequate? *Tidsskrift for den Norske Lægeforening.* 2002(122: 2258-62).
18. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2015.
19. Huber RM, Tufman A. Update on small cell lung cancer management. *Breathe.* 2012;8(4):314-30.
20. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *British Journal of Cancer.* 1993;67(4):773-5.
21. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3552-9.

22. Iida T, Shiba M, Yoshino I, Miyaoka E, Asamura H, Date H, et al. Surgical Intervention for Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Pleural Carcinomatosis: Results From the Japanese Lung Cancer Registry in 2004. *J Thorac Oncol*. 2015;10(7):1076-82.
23. WHO. PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE. 1968.
24. omsorgsdepartementet H-o. Nasjonal kreftstrategi 2013-2017.
25. Croswell JM, Baker SG, Marcus PM, Clapp JD, Kramer BS. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2010;152(8):505-12, w176-80.
26. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2007;120(4):868-74.
27. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *Jama*. 2011;306(17):1865-73.
28. Zhao YR, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging*. 2011;11(1A):S79-S84.
29. The Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes M, Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, et al. Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*. 2010;1(5):212-28.
30. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clinical pediatrics*. 1998;37(2):111-5.
31. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer: Diabetes - forebygging, diagnostikk og behandling. 2011.
32. Folkehelseinstituttet. Forekomst av Diabetes. 2012.
33. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66040#sthash.RzGiVOrw.dpuf> WHODoNDS-Sma. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus - See more at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66040#sthash.RzGiVOrw.dpuf>. 1999.
34. Strøm H. Hvor mange og hvem behandles for diabetes mellitus? *Tidsskr Nor Legeforen*. 2004.
35. Weiderpass E, Gridley G, Nyren O, Ekblom A, Persson I, Adami HO. Diabetes mellitus and risk of large bowel cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(9):660-1.
36. Maatela J, Aromaa A, Salmi T, Pohja M, Vuento M, Gronroos M. The risk of endometrial cancer in diabetic and hypertensive patients: a nationwide record-linkage study in Finland. *Ann Chir Gynaecol Suppl*. 1994;208:20-4.
37. Adami HO, McLaughlin J, Ekblom A, Berne C, Silverman D, Hacker D, et al. Cancer risk in patients with diabetes mellitus. *Cancer Causes Control*. 1991;2(5):307-14.
38. Michels KB, Solomon CG, Hu FB, Rosner BA, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1752-8.
39. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Abnormal glucose tolerance and the risk of cancer death in the United States. *American journal of epidemiology*. 2003;157(12):1092-100.

40. Furstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol.* 2002;3(5):298-302.
41. Sandow J. Growth effects of insulin and insulin analogues. *Arch Physiol Biochem.* 2009;115(2):72-85.
42. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1304-11.
43. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli GF, Pellegrini F, Nicolucci A. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PloS one.* 2013;8(8):e71583.
44. Zhang ZJ, Bi Y, Li S, Zhang Q, Zhao G, Guo Y, et al. Reduced risk of lung cancer with metformin therapy in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology.* 2014;180(1):11-4.
45. Zhu N, Zhang Y, Gong YI, He J, Chen X. Metformin and lung cancer risk of patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Biomed Rep.* 2015;3(2):235-41.
46. Lin JJ, Gallagher EJ, Sigel K, Mhango G, Galsky MD, Smith CB, et al. Survival of patients with stage IV lung cancer with diabetes treated with metformin. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2015;191(4):448-54.
47. Kowall B, Stang A, Rathmann W, Kostev K. No reduced risk of overall, colorectal, lung, breast, and prostate cancer with metformin therapy in diabetic patients: database analyses from Germany and the UK. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2015;24(8):865-74.
48. Tsilidis KK, Capothanassi D, Allen NE, Rizos EC, Lopez DS, van Veldhoven K, et al. Metformin does not affect cancer risk: a cohort study in the U.K. *Clinical Practice Research Datalink analyzed like an intention-to-treat trial.* *Diabetes Care.* 2014;37(9):2522-32.
49. Luo J, Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Schlecht NF, Tinker L, Margolis KL. Diabetes and lung cancer among postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1485-91.
50. Ehrlich SF, Quesenberry CP, Jr., Van Den Eeden SK, Shan J, Ferrara A. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care.* 2010;33(1):55-60.
51. Hall GC, Roberts CM, Boulis M, Mo J, MacRae KD. Diabetes and the risk of lung cancer. *Diabetes Care.* 2005;28(3):590-4.
52. Yang WS, Yang Y, Yang G, Chow WH, Li HL, Gao YT, et al. Pre-existing type 2 diabetes and risk of lung cancer: a report from two prospective cohort studies of 133 024 Chinese adults in urban Shanghai. *BMJ Open.* 2014;4(7):e004875.
53. Wang Z, Bao C, Su C, Xu W, Luo H, Chen L, et al. Association between diabetes or antidiabetic therapy and lung cancer: A meta - analysis. *Journal of Diabetes Investigation.* 2013;4(6):659-66.
54. Dhillon1 SS, AG, AM, TD, GWW, Yendamuri4 aS. Metformin and Not Diabetes Influences the Survival of Resected Early Stage NSCLC Patients. *Cancer Science & Therapy.* 2014.
55. De Giorgio R, Barbara G, Cecconi A, Corinaldesi R, Mancini AM. Diabetes is associated with longer survival rates in patients with malignant tumors. *Arch Intern Med.* 2000;160(14):2217.

56. Satoh H, Ishikawa H, Kurishima K, Ohtsuka M, Sekizawa K. Diabetes is not associated with longer survival in patients with lung cancer. *Arch Intern Med.* 2001;161(3):485.
57. Wu N, Gu C, Gu H, Hu H, Han Y, Li Q. Metformin induces apoptosis of lung cancer cells through activating JNK/p38 MAPK pathway and GADD153. *Neoplasma.* 2011;58(6):482-90.
58. Storozhuk Y, Hopmans SN, Sanli T, Barron C, Tsiani E, Cutz JC, et al. Metformin inhibits growth and enhances radiation response of non-small cell lung cancer (NSCLC) through ATM and AMPK. *Br J Cancer.* 2013;108(10):2021-32.
59. Smiechowski BB, Azoulay L, Yin H, Pollak MN, Suissa S. The Use of Metformin and the Incidence of Lung Cancer in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(1):124-9.
60. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *Journal of periodontology.* 2008;79(8 Suppl):1527-34.
61. Wellen KE, Hotamisligil G, xF, khan S. Inflammation, stress, and diabetes. *The Journal of Clinical Investigation.* 2005;115(5):1111-9.
62. Alberg AJ, Nonemaker J. Who is at high risk for lung cancer? Population-level and individual-level perspectives. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* 2008;29(3):223-32.
63. Kiyohara C, Ohno Y. Sex differences in lung cancer susceptibility: a review. *Gender medicine.* 2010;7(5):381-401.
64. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(3-4):183-92.
65. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet.* 371(9612):569-78.
66. Rojas LBA, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2013;5:6-.