

HYPERTENSION AND DIABETES SERIES: THE NEW OUTLOOKS



Anti-diabetic Drugs and Cancer



บทความโดย :

ศ.คลินิก นพ.วีระศักดิ์ ศรีนภาพกร

งานต่อมไร้ท่อ กลุ่มงานอายุรศาสตร์
โรงพยาบาลราชวิถี

Diabetes Mellitus and Cancer

อุบัติการณ์โรคเบาหวานและโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นทั่วโลก จากการศึกษาของ Vigneri P และคณะ¹ พบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นหลายชนิด (ตารางที่ 1) แต่ผู้ป่วยโรคเบาหวานอาจจะลดความเสี่ยงต่อมะเร็งต่อมลูกหมากเนื่องจากจะมีระดับ testosterone ที่ต่ำกว่า²⁻³ ทำให้ testosterone จะเปลี่ยนเป็น dihydrotestosterone ลดลง ซึ่ง dihydrotestosterone มีผลต่อการกระตุ้นต่อมลูกหมาก นอกจากนี้ความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานกับโรคมะเร็งพบว่า ผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีการดำเนินโรคที่ไม่ดีและมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าในมะเร็งบางประเภท⁴⁻⁵ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน

กลไกที่อธิบายการเกิดโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

การเกิดโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคเบาหวาน อาจจะสัมพันธ์กับ 1. โรคอ้วนและภาวะ insulin resistance (IR) 2. ผลของภาวะน้ำตาลสูงโดยตรง และ 3. กลไกอื่น ๆ

1. ความอ้วน

มากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะอ้วน และพบว่าผู้ป่วยที่อ้วนจะมีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งและการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเพิ่มขึ้น¹⁶⁻¹⁸ ดังนั้น นอกจากการสูบบุหรี่ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งที่แก้ไขได้แล้ว โรคอ้วนเองก็อาจจะเป็นปัจจัยเสี่ยงอีกอย่างที่สามารถแก้ไขได้เพื่อลดการเกิดโรคมะเร็ง โดยกลไกที่ทำให้ความอ้วนสัมพันธ์กับภาวะที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งมีดังนี้

1.1 Hyperinsulinemia และ Insulin Resistance

1.1.1 การเพิ่มขึ้นของ Free Fatty Acids (FFA)

FFA มีผลต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน โดยมีการเปลี่ยน FFA เป็น fatty acyl coenzyme A ซึ่งมีผลต่อ protein kinase C beta เกิด serine phosphorylation ที่มีผลต่อ insulin receptor substrate และ phosphoinositide-3 kinase ลดลง ในขณะที่การออกฤทธิ์ของอินซูลินต่อการ uptake

ตารางที่ 1 การศึกษาความเสี่ยงของโรคมะเร็งต่อการเกิดโรคเบาหวาน

โรคเบาหวานอาจจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็ง		
ชนิดของโรคมะเร็ง	การศึกษา	RR (95% CI)
Liver ⁶ (El-Serag, et al. 2006)	13 case-control studies	2.50 (1.8-3.5)
	7 cohort studies	2.51 (1.9-3.2)
Pancreas ⁷ (Huxley, et al. 2005)	17 case-control studies	1.94 (1.53-2.46)
	19 cohort studies	1.73 (1.59-1.88)
Kidney ⁸⁻⁹ (Lindblad, et al. 1999, Washio, et al. 2007) ⁹	1 cohort study	1.50 (1.30-1.70)
	1 cohort study	2.22 (1.04-4.70)
Endometrium ¹⁰ (Friberg, et al. 2007)	13 case-control studies	2.22 (1.80-2.74)
	3 cohort studies	1.62 (1.21-2.16)
Colon-rectum ¹¹ (Larsson, et al. 2005)	6 case-control studies	1.36 (1.23-1.50)
	9 cohort studies	1.29 (1.16-1.43)
Urinary bladder ¹² (Larsson, et al. 2006)	7 case-control studies	1.37 (1.04-1.80)
	3 cohort studies	1.43 (1.18-1.74)
Non-Hodgkin's lymphoma ¹³ (Mitri, et al. 2008)	5 cohort studies	1.41 (1.07-1.88)
	11 case-control studies	1.12 (0.95-1.31)
Breast ¹⁴ (Larsson, et al. 2007)	5 case-control studies	1.18 (1.05-1.32)
	15 cohort studies	1.20 (1.11-1.30)
โรคเบาหวานอาจจะลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็ง		
ชนิดของโรคมะเร็ง	การศึกษา	RR (95% CI)
Prostate ¹⁵ (Kasper & Giovannucci 2006)	9 case-control studies	0.89 (0.72-1.11)
	10 cohort studies	0.81 (0.71-0.92)

⁹ Data on kidney cancer were not obtained from meta-analysis.

ของ amino acid และการเกิด mitogenesis โดยผ่านทาง mitogen activated protein kinase (MAP kinase) ยังปกติ ดังนั้น การมี IR จะทำให้มี hyperinsulinemia ที่มากขึ้น และออกฤทธิ์ต่อ mitogenesis ที่เพิ่มมากขึ้น

1.1.2 IGF-1 Receptor

การที่มี hyperinsulinemia อาจจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน โดยอาจจะออกฤทธิ์โดยผ่านทางอินซูลินที่สามารถจับกับ IGF-1 receptor ซึ่งมีผลในการเจริญเติบโตของเซลล์

1.2 การเพิ่มขึ้นของ Estrogen

การเพิ่มขึ้นของ estrogen จะเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคเบาหวาน¹⁹⁻²⁰ โดยเฉพาะผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน การเพิ่มขึ้นของ estrogen และ estradiol จะเพิ่ม aromatase activity ของ adipose tissue²¹ จากการศึกษาที่มีอุบัติการณ์ของโรคอ้วนและโรคเบาหวานเพิ่มมากขึ้น และพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของมะเร็งเต้านมชนิดที่มี estrogen receptor-positive²²

1.3 บทบาทของ Cytokines

Leptin

การเพิ่มขึ้นของ leptin คนอ้วนจะมีการเพิ่มขึ้นของ leptin จากการศึกษาที่มีการศึกษาที่พบว่า leptin สามารถทำให้มีการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านม²³

Adiponectin

ในขณะที่ adiponectin จะลดลงในคนอ้วน แต่พบว่า adiponectin จะมีผลในการป้องกันการเจริญเติบโตและทำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งเต้านม²⁴

TNF- α

นอกจาก leptin ที่เพิ่มขึ้นและระดับ adiponectin ที่ลดลงแล้วยังพบว่า การเพิ่มขึ้นของ TNF- α มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานอีกด้วย²⁵

2. ผลโดยตรงของภาวะน้ำตาลในเลือดสูง

ผู้ป่วยโรคเบาหวานมีภาวะน้ำตาลสูงและ hyperinsulinemia จึงอาจจะแยกได้ยากว่าปัจจัยใดเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคเบาหวาน พบว่าการบริโภคน้ำตาลและคาร์โบไฮเดรตจะมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน²⁶ พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ impaired glucose tolerance จะเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคเบาหวาน²⁷ การที่มีน้ำตาลสูงโดยตรงทำให้เกิดโรคเบาหวานอาจจะเนื่องจากความผิดปกติของความสมดุลของพลังงาน และผลของน้ำตาลสูงจะทำให้มีความผิดปกติของ ascorbic acid ต่อ intracellular metabolism และการลดลงของระบบภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้การที่มีน้ำตาลสูงมีผลต่อ reactive oxygen species (ROS)²⁸ ซึ่งมีผลต่อเซลล์โดยมีผลต่อการเกิด oxidation โดยตรงหรือรบกวนการซ่อมแซมของ deoxyribonucleic acid (DNA)

3. กลไกอื่น ๆ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 กลไกอื่น ๆ ของการเกิดโรคเบาหวานในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

ชนิดของมะเร็ง	กลไกความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน
มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ	การที่มีการติดเชื้องานปัสสาวะเพิ่มขึ้น
มะเร็งของไต	ภาวะ hyperinsulinemia จากโรคอ้วน ผู้ป่วยโรคเบาหวานอาจมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของไตเพิ่มขึ้น
มะเร็งเต้านม และมะเร็งมดลูก	Hyperinsulinemia จะเพิ่ม bioactive estrogen และ sex hormone-binding globulin (SHBG) ลดลง ²⁹ การสร้าง androgen จาก ovarian stroma ²⁹ ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 คือ อาจจะมีการเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรกที่ช้ากว่า การไม่มีบุตร การมีประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ
เนื้องอก และมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง	การลดลงของ bowel transit time และเพิ่มความเข้มข้นของ bile acid ในอุจจาระ ³⁰⁻³¹
Hodgkin's lymphoma	ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันจากการที่มีความผิดปกติ neutrophil activity และ ความผิดปกติทาง cellular และ humoral immunity ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ¹³

เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับอินซูลิน³²⁻³³ ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับยา metformin มีความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา metformin³³

กลไกที่อาจจะลดการเกิดโรคมะเร็งนอกจากการที่เป็น insulin sensitizer ทำให้ลดระดับอินซูลิน ยังมีผลการกระตุ้น adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK) ซึ่งทำให้เกิด glucose uptake ในกล้ามเนื้อยังทำให้มี upstream regulator liver kinase B1 (LKB1) ซึ่งมีผลเป็น tumor suppressor protein³² โดย AMPK จะเป็น anti-proliferative³³

Thiazolidinediones

จากการที่ยาในกลุ่มนี้ลดภาวะ IR โดยหวังว่าจะมีผลต่อการลดการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยที่มี IR จากการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบการเกิดโรคมะเร็งจาก meta-analysis ของการใช้ยา rosiglitazone เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยาดังกล่าวพบว่าไม่เพิ่มขึ้นหรือลดลงของมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญ แต่จำนวนผู้ป่วยที่เกิดมะเร็งในแต่ละตำแหน่งมีจำนวนน้อย³⁴ สำหรับยาในกลุ่ม pioglitazone มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา pioglitazone 30,173 ราย พบว่าเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ 90 ราย แต่เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาพบว่ามีความเสี่ยงต่อมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (HR 1.2 [95% CI 0.9-1.5]) ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่มี ความแตกต่างระหว่างเพศ อย่างไรก็ตาม การศึกษาเบื้องต้นพบว่า ยาในกลุ่ม pioglitazone เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งกระเพาะปัสสาวะในกลุ่มที่ได้รับยานานกว่า 24 เดือนอย่างมีนัยสำคัญที่ HR 1.4 [1.03-2.0]³⁵ แต่เมื่อติดตามการศึกษาดังกล่าวต่อเนื่องที่ 10 ปี กลับไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยานานกว่า 4 ปีก็ตาม³⁶ การศึกษาขนาดใหญ่หลายการศึกษาต่อมา³⁷⁻⁴⁰ รวมถึงการศึกษาในกลุ่มประเทศในทวีปยุโรปไม่พบว่าการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ⁴¹ และมีการศึกษาของ Song และคณะ ที่ทำในประเทศเกาหลีพบลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ⁴²

Insulin secretagogues

ในกลุ่ม insulin secretagogues ได้แก่ ยา SU และ glinides สามารถกระตุ้น β -cells ให้หลั่งอินซูลิน ยาดังกล่าวอาจจะเกิดภาวะน้ำตาลต่ำและเพิ่มน้ำหนักตัว มีการศึกษาที่เป็นการศึกษาโดยการสังเกต (observation study) บางการศึกษาพบว่ายาในกลุ่มดังกล่าวทำให้เกิดโรคมะเร็งมากกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ยา metformin ความสัมพันธ์ของการเกิดโรคมะเร็งไม่สามารถระบุตำแหน่งและมีข้อจำกัดของการศึกษา^{32,43-44}

Incretin

ได้แก่ ยาในกลุ่ม glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists และ dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ยา liraglutide เพิ่มความเสี่ยงต่อ medullary thyroid cancer ในหนู

ผลของยารักษาโรคเบาหวานต่อการเกิดโรคมะเร็ง

Metformin

เมื่อทำการเปรียบเทียบยา metformin และยา sulfonylurea (SU) พบว่า อัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา SU จะมีความเสี่ยง 1.3 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin และเมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับอินซูลินพบว่า กลุ่มที่ได้รับอินซูลินมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 1.9 เท่าเมื่อ

มีการศึกษาในสัตว์ทดลอง exenatide, liraglutide และ DPP-4 inhibitors ทำให้เกิด β -cells proliferation และมีรายงานว่าทำให้เกิด pancreatic ductal hyperplasia การใช้ยา exenatide และ sitagliptin อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อตับอ่อนอักเสบ⁴⁵ แต่ยังไม่มีความชัดเจนสนับสนุนการเกิดโรคเบาหวานในมนุษย์

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitors

ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors เพิ่มการขับน้ำตาลกลูโคสที่ไต ยา dapagliflozin มีการศึกษาว่าอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมและมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ แต่พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁴⁶ ขณะที่ไม่พบหลักฐานความเสี่ยงต่อโรคเบาหวานในยา canagliflozin⁴⁷ ส่วนยา empagliflozin มีการศึกษาพบว่าเกิดมะเร็งไตในหนูในกรณีที่มีระดับยาที่สูงมาก ๆ แต่ไม่มีหลักฐานว่าเพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งในคน⁴⁸

อินซูลิน

มีการศึกษาถึงบทบาทของอินซูลินในการเกิดการเจริญของเซลล์มะเร็งในสัตว์ทดลองในหนู พบว่าอินซูลินมีผลต่อ mitogenic effects รวมทั้งภาวะ hyperinsulinemia เองยังมีหลักฐานกับการเกิดโรคเบาหวาน จึงมีความกังวลว่า exogenous insulin จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานหรือไม่ การให้ exogenous insulin มีความแตกต่างจาก endogenous insulin โดยเมื่อมีการหลั่ง endogenous insulin จาก β -cells อินซูลินมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 จะผ่านไปยังตับ อินซูลินที่เหลือจะไปยังส่วนปลาย เช่น splanchnic bed, กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน ในขณะที่ exogenous insulin จะเริ่มจากเนื้อเยื่อส่วนปลายตามด้วย splanchnic bed ก่อนไปยังตับ ดังนั้น ในขนาดที่อินซูลินที่ตับเท่ากัน exogenous insulin จะมีผลต่อ peripheral hyperinsulinemia ที่มากกว่า

คำแนะนำการใช้ยาเบาหวานในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

ตารางที่ 3 หลักฐานและข้อสรุปยารักษาโรคเบาหวานกับการเพิ่มหรือลดความเสี่ยงต่อโรคเบาหวาน

หลักฐานและข้อสรุปยารักษาโรคเบาหวานกับการเพิ่มหรือลดความเสี่ยงต่อโรคเบาหวาน				
ยา	ชนิดของมะเร็ง	หลักฐานสนับสนุน	หลักฐานคัดค้าน	คำแนะนำการใช้ยา
Insulin				
Human insulin	Lung, colorectum, pancreas	มีบางการศึกษาสนับสนุน ⁴⁹⁻⁵¹	การศึกษพบว่าไม่เพิ่ม overall cancer ⁴⁹	สามารถใช้ยาได้แม้เป็นผู้ป่วยโรคเบาหวาน
Rapid acting insulin	-	-	มีหลายการศึกษาพบว่าเพิ่มโรคมะเร็ง ⁵²⁻⁵³	สามารถใช้ยาได้แม้เป็นผู้ป่วยโรคเบาหวาน
Glargine insulin	Breast	มีบางการศึกษาที่สนับสนุน ⁵⁴⁻⁵⁶	มีหลายการศึกษาที่สนับสนุน ⁵⁷⁻⁵⁸	สามารถใช้ยาได้แม้เป็นผู้ป่วยโรคเบาหวาน แต่แนะนำให้แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยที่ดื้อต่อการรักษาด้วยอินซูลินพิจารณาถึงประโยชน์และโทษ
Inhaled insulin	Lung	มีบางการศึกษาที่สนับสนุนว่าอาจมีความสัมพันธ์กัน ⁵⁹	ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการสูบบุหรี่ร่วมด้วย	ปัจจุบันหลายบริษัทไม่ได้พัฒนาการผลิต inhaled insulin
Insulin secretagogues				
Sulfonylurea	Pancreas	มีการศึกษาพบว่าเพิ่มการเกิดโรคมะเร็ง ^{60,61}	มีบางการศึกษาพบว่าไม่เพิ่มหรือลดการเกิดโรคมะเร็ง ^{45,61-62}	สามารถใช้ยาได้แม้เป็นผู้ป่วยโรคเบาหวานในกรณีที่ไม่มีความจำเป็นอื่น ๆ
Glinides	ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็ง	-	การศึกษพบว่าไม่เพิ่มโรคมะเร็ง ⁶³	สามารถใช้ยาได้แม้เป็นผู้ป่วยโรคเบาหวานในกรณีที่ไม่มีความจำเป็นอื่น ๆ
Insulin sensitizers				
Metformin	ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็ง	-	มีหลาย ๆ การศึกษาว่าอาจลดโรคมะเร็ง ⁶⁴⁻⁶⁶	สามารถใช้ยาได้แม้เป็นผู้ป่วยโรคเบาหวานในกรณีที่ไม่มีความจำเป็นอื่น ๆ
Thiazolidinediones	Bladder cancer	มีบางการศึกษาที่อาจสัมพันธ์กับมะเร็ง ⁶⁵	การศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยระยะยาวนาน 10 ปี ไม่มีความสัมพันธ์ ⁶⁶ หลายการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ ⁶⁷⁻⁷⁰	ไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอว่าเกิดโรคมะเร็ง แต่แนะนำให้แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วย bladder cancer หรือผู้ป่วย hematuria ที่ยังไม่ตรวจหาสาเหตุ
Alpha-glucosidase inhibitors	ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็ง	-	มีการศึกษาพบว่าไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งไต ⁷¹⁻⁷²	สามารถใช้ยาได้แม้เป็นผู้ป่วยโรคเบาหวานในกรณีที่ไม่มีความจำเป็นอื่น ๆ
Incretin				
GLP-1 agonists	Medullary CA thyroid	เพิ่ม C-cell hyperplasia ในหนู ⁶⁸⁻⁶⁹	หนูมี C-cell มากกว่าคน 22-25 เท่า และพบ GLP-1 receptor expression ในหนูเท่านั้น ⁷⁰ ระดับ calcitonin ไม่เพิ่มขึ้นในคนที่ได้รับยา ⁷¹⁻⁷²	ไม่มีหลักฐานสนับสนุนการเกิดโรคมะเร็ง ⁷³⁻⁷⁴ แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยากลับนี้ในผู้ป่วยที่มี medullary CA thyroid หรือ multiple endocrine neoplasia (MEN)
	Pancreatic cancer	อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อ pancreatitis ⁷⁵ gall stone ⁷⁶ มีบางการศึกษาที่มีการเปลี่ยนแปลงของ precancerous cell change ⁷⁷⁻⁷⁸	ไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอในการเกิด pancreatic cancer ⁷⁹	ไม่มีหลักฐานสนับสนุนการเกิดโรคมะเร็ง แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยากลับนี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติ pancreatitis
DPP-4 inhibitors	Pancreatic cancer	อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อ pancreatitis	ไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอในการเกิด pancreatic cancer	ไม่มีหลักฐานสนับสนุนการเกิดโรคมะเร็ง แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยากลับนี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติ pancreatitis ⁸⁰⁻⁸¹
SGLT2 inhibitors				
Canagliflozin	KUB cancer(?)	การเพิ่มระดับน้ำตาลในปัสสาวะ	มีการศึกษาพบว่าไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อ kidney, bladder, breast cancers ⁸²	ไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอในการเกิดโรคมะเร็ง
Dapagliflozin	KUB cancer	เกิด bladder CA ⁸³	มีการศึกษาพบว่าไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อ bladder cancer การศึกษาในคนถึง 2 ปี ไม่พบว่ามีความ genotoxicity ในคน ⁸⁴ เนื้อเยื่อเหล่านี้ไม่เพิ่ม SGLT2 expression	ไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอ

หลักฐานและข้อสรุปยารักษาโรคเบาหวานกับการลดความเสี่ยงต่อโรคเมธิเร็ง				
Metformin	Breast Lung Prostate	โดยกลไกผ่าน AMPK-dependent mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) และ AMPK-independent (Reg GTPase, ROS) ⁸⁵ มีการศึกษาการลดการเกิดโรคเมธิเร็ง ^{6,69,86-88}	-	ไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอในการใช้ยารักษาโรคเมธิเร็ง
Thiazolidinediones	Liver	การลด IR และภาวะไขมันเกาะตับ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อเมธิเร็งตับ มีการศึกษาการลดการเกิดโรคเมธิเร็ง ⁸⁹	-	ไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอในการใช้ยารักษาโรคเมธิเร็ง
Alpha-glucosidase inhibitors	Lung	มีบางการศึกษาที่สนับสนุนว่าการเกิด lung cancer ⁹⁰	-	ไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอในการใช้ยารักษาโรคเมธิเร็ง

สรุป ยารักษาโรคเบาหวานกับการเกิดโรคเมธิเร็ง

1. โรคอ้วนและโรคเบาหวานมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเมธิเร็งและการดำเนินโรค ซึ่งอาจจะสัมพันธ์กับภาวะอ้วน, hyperinsulinemia/IR, ผลจากภาวะน้ำตาลสูงโดยตรงและอื่น ๆ
2. การลดน้ำหนักจะลดความเสี่ยงจากโรคเมธิเร็ง โดยภาวะอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคเมธิเร็งที่แก้ไขได้รองจากการเลิกบุหรี่ จึงควรแนะนำผู้ป่วยเลิกบุหรี่และควบคุมน้ำหนักให้น้ำหนักเกิน
3. จากการศึกษาโดยการสังเกต พบว่ายารักษาโรคเบาหวานบางชนิดมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดโรคเมธิเร็งที่เพิ่มขึ้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่า ซึ่งปกติถ้ามีความเสี่ยงจากการสังเกตที่มากกว่า 5 เท่าขึ้นไป อาจจะมีมีความสำคัญและกังวลทางคลินิก
4. การที่มีอคติจากการเลือกตัวอย่าง (protopathic bias) ในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยมีโรคเมธิเร็งที่ซ่อนอยู่เดิม กลุ่มนี้จะพบว่าตรวจพบโรคเมธิเร็งหลังการเข้ายามาไม่นาน หรือผู้ป่วยอาจจะมียาปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ซึ่ง

อาจจะเป็นปัจจัยกวน (confounding factor) ในการสรุปผลของยารักษาโรคเบาหวานกับการเกิดโรคเมธิเร็ง

5. การรักษาโรคเบาหวานด้วยยาที่มีประโยชน์อย่างชัดเจนในการลดภาวะแทรกซ้อน ในขณะที่ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเมธิเร็งยังไม่ชัดเจน ดังนั้น จึงควรใช้ยาลดน้ำตาลตามข้อบ่งชี้หรือตามแนวทางที่วางไว้
6. มีข้อกังวลของการเกิดโรคเมธิเร็งบางประเภทจากยาบางชนิด จึงแนะนำให้ใช้ยาในผู้ป่วยที่มีโรคเมธิเร็งดังกล่าว หรือมีความเสี่ยงหรือประวัติการมีโรคเมธิเร็งชนิดนั้นในครอบครัว
7. ยา metformin อาจจะมีหลักฐานในการลดการเกิดโรคเมธิเร็ง แต่ยังคงขาดหลักฐานสนับสนุนในการใช้ยาในข้อบ่งชี้เพื่อการรักษาโรคเมธิเร็ง
8. ควรมีการคัดกรองโรคเมธิเร็งในผู้ป่วยโรคเบาหวาน เช่นเดียวกับผู้ป่วยทั่วไปในกรณีที่มีหลักฐานว่าการคัดกรองดังกล่าวได้รับประโยชน์

References

1. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2009;16:1103-23.

2. Barrett-Connor E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 1992;117:607-11.

3. Belandier-Albrecht M, Cunningham GR. Hypogonadism and diabetes. *International Journal of Impotence Research* 2003;15:514-520.

4. Campbell PT, Newton OC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. Adults. *Diabetes Care* 2012;35:1835-44.

5. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EA, Johnson JA, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes Care* 2012;35:299-304.

6. El-Serag HB, Hampel H & Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:369-80.

7. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi F & Woodward M. Type-1 diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *British Journal of Cancer* 2005;92:2076-83.

8. Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergstrom A, Wolk A, Gridley G, et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of oral cell cancer. *Diabetologia* 1999;42:107-12.

9. Washio M, Mori M, Kuran M, Sakaiuchi F, Watanabe Y, Ozasa K, et al. Diabetes mellitus and kidney cancer risk: the results of Japanese Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC Study). *Int J Urol* 2007;14:393-7.

10. Filipak E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007;50:1365-74.

11. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1679-87.

12. Larsson SC, Orsini N, Birmeh R, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2006;49:2819-23.

13. Miri J, Castillo J, Pittas AG. Diabetes and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008;31:2391-7.

14. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:696-62.

15. Kissler JS, Giannucci EA. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2006;15:2055-62.

16. Adami HO, Thodoropoulos D. Obesity and mortality from cancer. *N Engl J Med* 2003;348:1623-4.

17. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Frittella L, Vigneri R. Obesity and cancer. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases* 2006;16:1-7.

18. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1261-38.

19. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95:1218-26.

20. Cleary MP, Grossman ME. Metformin, obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology* 2003;150:2537-42.

21. Reed MJ, Puri A. Aromatase regulation and breast cancer. *Clinical Endocrinology* 2001;54:563-71.

22. Gosses AG, Lacey JV Jr, Carson JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined rates of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1152-61.

23. Hu X, Junjis SC, Maine NJ, Cleary MP. Lactin - a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1704-11.

24. Cleary MP, Ray A, Rogozna OP, Dogan S, Grossman ME. Targeting the adenosine triphosphatase for postmenopausal breast cancer prevention. *Frontiers in Bioscience* 2009;14:239-57.

25. Sotocnik P, Charles KA, Bakwal FR. Tumor necrosis factor-alpha as a tumour promoter. *Eur J Cancer* 2006;42:745-50.

26. Krone CA, By JT. Controlling hyperglycemia as an adjunct to cancer therapy. *Integr Cancer Ther* 2005;4:25-31.

27. Darker R, Chent A, Segal P. Glucose tolerance status and 20 year cancer incidence. *Int Med Assoc J* 2007;9:592-6.

28. Turuno F, Friday E & Welbourn T. Hyperglycemia regulates thymidine-kinase activity through induction of thymidine-interacting protein (TINP) in metastatic cancer cell-derived cells MDA-MB-231. *BMC Cancer* 2007;7:96.

29. Kaika R. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes and Control* 1996;7:805-25.

30. Stader J, Young KS, Furrer R, Marcon N, Hmsl HS, Bruce WR. Proliferative activity of rectal mucosa and soluble fecal bile acids in patients with normal colons and in patients with colonic polyps or cancer. *Cancer Letters* 1988;38:315-20.

31. Wu JC, Galucci DA, Vinco F, Calle EE. Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *American Journal of Epidemiology* 1998;147:816-25.

32. Bowker SJ, Majumdar SR, Vagueurs P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylurea or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254-8.

33. Landman GW, Kleefstra N, van Hartem KJ, Groener KH, Gans RO, Bio HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010;33:322-6.

34. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Rosiglitazone and risk of cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2010;33:1555-60.

35. Lewis JD, Ferrara A, Papanicolaou DA, Walker WB, Quesenberry CP Jr, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with insulin: a cohort study of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2010;33:915-20.

36. Lewis JD, Hartzel C, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Henderson MM, et al. Proliferation and cancer risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons with Diabetes. *JAMA* 2010;303:2657-65.

37. Valdes-Quesada A, Rubio G, Liang H, Bron M, Manes S, et al. Comparing prostate cancer risk with respect to cancer, cardiovascular, and bone fracture endpoints, using propensity score weighting. *Drug Safeg*. 2013;33:621-31.

38. Mantani R, Haynes K, Baker WB, Vaughn DJ, Strom BL, Ganz K, et al. Association between longer therapy with thiazolidinediones and risk of bladder cancer: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1411-21.

39. Lee MY, Heiao PJ, Yang YH, Lin KD, Shin SJ. The association of thiazolidinedione and urinary tract disease in type 2 diabetes: bladder cancer and chronic kidney disease. *PLoS One*. 2014 Jan 10;9(1):e85479. doi: 10.1371/journal.pone.0085479.

40. Dong Y, Wang A. Proliferation does not increase bladder cancer risk in type 1 diabetes in patients with bladder cancer: A retrospective study. *Oncol Lett* 2012;12:89-92.

41. Korhonen P, Hentges EM, Williams JT, Hof F, Christner S, Majak M, et al. Proliferation use and risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study using datasets from four European countries. *BMJ* 2016;354:g3903.

42. Song SO, Kim KJ, Lee BY, Park SH, Cho BS, Lee HC. The risk of bladder cancer in Korean diabetic subjects treated with pioglitazone. *Diabetes Metab J* 2012;35:187-8.

43. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.

44. Monami M, Lamanna C, Bilo D, Marchionni N, Mannucci E. Sulphonylurea and cancer: a case-control study. *Acta Diabetologica* 2008;45:279-84.

45. Blashoff M, Mavejkenko AV, Gier B, Blashoff R, Butler PC, Panorettis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2010;131:150-6.

46. U.S. Food and Drug Administration. FDA Briefing document: NDA 202293.1 apagliflozin tablets, 5 and 10 mg. Bristol-Myers Squibb, 2011.

47. Janssen Pharmaceuticals I. FDA briefing document. NDA 204042. Involcan. [apagliflozin] Tablets. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologyandMetabolism/DrugsAdvisoryCommittee/UCM334550.pdf> [accessed 13.04.13].

48. EMA/188850/2014. Summary of the risk management plan (RMP) for Jardance. [empagliflozin]. <https://www.ema.europa.eu/documents/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologyandMetabolism/DrugsAdvisoryCommittee/UCM34550.pdf> [accessed 4.01.17].

49. Zendeckel K, Nylen U, Ostenson CG, Adami HO, Elborn A, Ye W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1797-1800.

50. Moricone A, Valentini B, Xu SQ, Yumet G, Louvi A, Elatrattadi A, et al. Insulin-like growth factor II stimulates proliferation through the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3777-82.

51. Bowler SL, Yasui Y, Vagueurs P, Johnson JA. Glucose lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010;53:1631-7.

52. Henriksen LG, Graaen U, Bender R, Gunter C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin: an observational cohort study. *Diabetologia* 2002;52:1732-44.

53. Shukla A, Ertmann H, Meyer D. Proliferative effect of Apidra (insulin glargine): a rapid-acting insulin analogue on mammary epithelial cells. *Arch Physiol Biochem* 2009;115:119-26.

54. Kurtzbas P, Schaller L, Saenen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49:999-1005.

55. Jonsson JM, Liang R, Taback M, Haglund B, Gudbjornsdottir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancy—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745-54.

56. Colhoun HM. SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Network. *Diabetologia* 2010;53:1631-7.

57. Chang CH, Ton S, Lin JW, Chen ST, Kuo OW, Chuang LM, et al. Cancer risk associated with insulin glargine among adult type 2 diabetes patients—a nationwide cohort study. *PLoS One* 2011;6:e21368.

58. Norden NE, Liu SK, Smith J, Mackenzie TA, Slinger J, Kozl M. Further exploration of the relationship between insulin glargine and incident cancer: a retrospective cohort study of older Medicare patients. *Diabetes Care* 2011;34:1965-71.

59. Follow-up study for Exubera (FUSE). NLM Identifier: NCT00734991. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00734991> [Accessed on April 23, 2015].

60. Li D, Young SC, Hassan MM, Konojeva M, Abruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-8.

61. Thakkar B, Aronis KN, Yamini MT, Shields K, Mantzoros CS. Metformin and sulfonylurea in relation to cancer risk in type 1 diabetes patients: a meta-analysis using primary data of published studies. *Metabolism* 2013;62:922-34.

62. Yang X, So WY, Ma RC, Yu LW, Ko GT, Kong AP, et al. Use of sulphonylurea and cancer in type 2 diabetes-The Hong Kong Diabetes Registry Diabetes Res Clin Pract 2010;90:343-51.

63. Chang C, Lin J, Wu L, et al. Oral insulin secretagogues, insulin, and cancer risk in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May 4.

64. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.

65. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, Song Y, Cui W, Zhao G, et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:2323-8.

66. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e33411.

67. Tseng CH. Thyroid cancer risk is not increased in diabetic patients. *PLoS One* 2012;7:e36306.

68. Novo Nordisk. VICTOZA (liraglutide) US prescribing information (revised April 2012). 2012. 91.

69. Amlyn Pharmaceuticals. BYETTA (exenatide) US prescribing information (revised Nov 2011). 2011.

70. Bjerrn Knudsen L, Madson LW, Andersen S, Amholt K, de Boer AS, Duckert DJ, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcium release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 2010;151:1473-98.

71. Hegdehis L, Mosler AC, Zaslavskic M, Lu TH, Daniels GH. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5,000 subjects with type 2 diabetes or non-diabetic obese subjects treated with the human GLP-1 agonist, liraglutide. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:883-90.

72. Parks M, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide—the FDA's review of a new anti-diabetic therapy. *N Engl J Med* 2010;362:774-7.

73. MacConnell L, Brown C, Gurney K, Han J. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5,594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:29-41.

74. European Medicines Agency. Assessment Report for Bydureon, 2011.

75. Blashoff M, Mavejkenko AV, Gier B, Blashoff R, Butler PC, Panorettis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2010;131:150-6.

76. Imerlyiz N, Yegen BC, Bosturk A, Coskun T, Villanueva-Pelaez ML, Ulasoy NB. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol* 1997;273:G20-7.

77. Butler AE, Campbell-Thompson M, Guro T, Dawson DW, Ackerson M, Butler PC. Marked expansion of the epsilon and endocrine pancreas with insulin therapy in the mouse with increased mouse diabetes mellitus and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2010;59:6259-64.

78. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and prepancreatic findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. 2013.

79. Funch D, Gydesen H, Torne K, Major-Pedersen A, Chan KA. A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. *Diabetes Care* 2014;16:273-5.

80. Boehringer Ingelheim. TRAJENTA (liraglutide) U.S. prescribing information (revised Mar 2013). 2013.

81. Merck Sharp & Dohme. JANUVIA (sitagliptin) U.S. prescribing information (revised Mar 2013). 2013.

82. Janssen Pharmaceuticals I. FDA briefing document. NDA 204042. Involcan. [apagliflozin] Tablets. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologyandMetabolism/DrugsAdvisoryCommittee/UCM334550.pdf> [accessed 13.04.13].

83. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document NDA 202293.1 apagliflozin 5 and 10 mg. Available from <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologyandMetabolism/DrugsAdvisoryCommittee/UCM34550.pdf> [accessed 09.05.13].

84. Relyi TP, Graziano MJ, Janowitz EB, Dorr TE, Fairchild C, Lee F, et al. Carcinogenicity risk assessment supports the chronic safety of dapagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2014. <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-014-0053-3>

85. Tokojuk A, Kzyrioukova-gyofei E, Tokojuk AD, Gyofei S, Sadowska A, Czir H. Antidiabetic drugs and risk of cancer. *Pharmacological Reports* 2015;67:1240-50.

86. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, Song Y, Cui W, Zhao G, et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:2323-8.

87. Decarli A, Puntori M, Ciovinini P, Cazzangini M, Gemari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3:1451-61.

88. Landman GW, Kleefstra N, van Hartem KJ, Groener KH, Gans RO, Bio HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010;33:322-6.

89. Chang CH, Lin JW, Wu LC, Lai MS, Chuang LM, Chan KA. Association of thiazolidinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus. *Hepatology* 2012;55:1462-72.

90. Lai SW, Liao KF, Chen PC, Tsai PY, Hsieh DP, Chen CC. Antidiabetic drugs correlate with decreased risk of lung cancer: a population-based observational study in Taiwan. *Clin Lung Cancer* 2012;13:134-8.