

Diabetes og kreft

Masteroppgave

Annam Choudhry Amjed

Veileder: Unni Ringberg

Biveileder: Kristin Borch

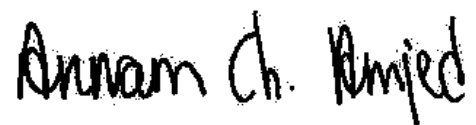
Profesjonsstudiet i medisin, Tromsø (21.08.20)

1 Forord

Denne oppgaven er et arbeidskrav under delemnet MED-3950 på profesjonsstudium i medisin ved UiT Norges arktiske universitet. Ettersom diabetes og kreft er økende helseproblemer og to av verdens største helseutfordringer, så jeg på masteroppgaven som en unik mulighet til å forsøke å finne en mulig sammenheng mellom disse to sykdommene.

Jeg ønsker å takke min veileder, Unni Ringberg, for god oppfølging og rådgivning, som har vært essensiell for utarbeiding av denne oppgaven. Med alle de nyttige rådene, lærerike veiledningstimene og ikke minst de verdifulle innspillene har jeg klart å utforme en oppgave som jeg har lært svært mye av. Jeg ønsker også å takke biveileder Kristin Borch og Sunday Oyeyemi for opplæring i bruk av cox-regresjonsanalyser.

Tromsø, august 2020

A handwritten signature in black ink that reads "Annam Ch. Amjed". The handwriting is cursive and somewhat stylized.

Annam Choudhry Amjed

2 Innholdsfortegnelse

1	Forord	I
2	Innholdsfortegnelse	II
3	Forkortelser.....	IV
4	Sammendrag	V
5	Innledning	1
5.1	Diabetes.....	1
5.1.1	<i>Diabetes mellitus definisjon</i>	1
5.1.2	<i>Diabetes epidemiologi</i>	2
5.1.3	<i>Diabetes patogenese</i>	2
5.1.4	<i>Diabetes risikofaktorer</i>	3
5.1.5	<i>Senkomplikasjoner ved diabetes</i>	4
5.2	Kreft	4
5.2.1	<i>Kreft - definisjon</i>	4
5.2.2	<i>Kreft epidemiologi</i>	5
5.2.3	<i>Kreft – klassifikasjon</i>	5
5.2.4	<i>Kreft patogenese</i>	6
5.2.5	<i>Kreft - risikofaktorer</i>	7
5.3	Diabetes og kreft	7
5.4	Formål	9
6	Material og metode	9
6.1	Arbeidsprosessen	9
6.2	Design.....	9
6.3	Studiepopulasjon og utvalg	9
6.3.1	<i>Kreftregisteret</i>	11
6.3.2	<i>Eksklusjonskriterier</i>	11
6.3.3	<i>Oppfølgingstid</i>	11
6.4	Kovariater.....	11
6.5	Avhengige variabler	11
6.6	Uavhengige variabler	12
6.7	Koding av variabler	12
6.7.1	<i>Alkohol</i>	12
6.7.2	<i>Fysisk aktivitet</i>	12
6.7.3	<i>KMI</i>	13
6.7.4	<i>Røyk</i>	13
6.7.5	<i>Utdanning</i>	13
6.8	Statiske metoder	15
6.9	Etikk	15
6.10	Personvern.....	15
7	Resultater	16
7.1	Demografiske data	16
7.2	Krefttyper hos diabetikere	17
7.3	Hazard ratio - overlevelsesanalyse.....	18
8	Diskusjon	19
8.1	Studiens styrker.....	20
8.2	Studiens svakheter	20

9	Konklusjon.....	20
10	Kildeliste.....	21
11	Vedlegg	26
12	Sammendrag av kunnskapsevalueringer	28

3 Forkortelser

HR - Hazard ratio

IR – Insidens rate

IR per p.år – Insidens rate per personår

KI – Konfidensintervall

KMI - Kroppsmasseindeks

N – Antall

OR – Odds ratio

REK – Regional etisk komité

RR – Relativ risiko

SIR- Standardisert insidens ratio

T3 – Tromsøundersøkelsen 3

T4 – Tromsøundersøkelsen 4

T5 – Tromsøundersøkelsen 5

T6 – Tromsøundersøkelsen 6

TNM - Tumor, Node, Metastasis klassifiseringssystem

VGS - Videregående skole

WHO – Verdens helseorganisasjon

4 Sammendrag

Formål

Insidensen av kreft og diabetes har økt kraftig de siste tiårene, og samtidig er det flere studier som antyder mulig assosiasjon mellom disse to sykdomsgruppene. Formålet med prosjektet var å undersøke om det er økt risiko for å utvikle kreft hvis man har diabetes.

Material og metode

Det ble gjennomført en befolkningsbasert kohortstudie. Utvalget i denne studien var deltakere i Tromsøundersøkelsene 3 (1986-1987), 4 (1994-1995), 5 (2001-2002) og 6 (2007-2008). Totalt ble 33 752 personer uten diabetes og 1100 personer med diabetes inkludert i studien. Dataene ble koblet opp mot kreftregisteret. Effektvariabelen var enhver type kreft. Personer som var med til siste observasjonsdato uten å få kreft eller som døde i oppfølgingstiden, ble sensurert. Dataene ble analysert i STATA versjon 15.1, og analysert ved hjelp av cox-proporsjonal-hazard regresjonsmodell.

Resultat

Av 1100 individer med diabetes utviklet 255 individer kreft i løpet av studieperioden. Personer med og uten diabetes hadde en gjennomsnittlig kroppsmasseindeks på henholdsvis 28,3 og 24,9. Blant diabetikerne ble litt over en tredjedel klassifisert som fete, mot en tiendedel blant personer uten diabetes. Insidensraten for kreft per 100 personår var 1,0 for diabetikere og 0,7 for ikke-diabetikere. Hazard ratio, justert for alder og kjønn, for kreft blant diabetikere sammenliknet med ikke-diabetikere var 1,02 (95% KI 0,9-1,2).

Konklusjon

Det ble funnet en ikke-signifikant assosiasjon mellom diabetes og kreft, hvor diabetikere hadde 2% høyere risiko enn ikke-diabetikere for å utvikle kreft.

5 Innledning

Diabetes er et stort globalt helseproblem, og prevalensen av diabetes har økt de siste tiårene. Allerede i 1997 hadde Verdens helseorganisasjon (WHO) estimert at insidensen av diabetes ville øke. I 1995 var det anslått at rundt 135 millioner mennesker hadde diabetes, og det ble estimert at rundt 366 millioner mennesker ville ha diabetes i 2030, men allerede i 2011 var det beregnet at rundt 366 millioner hadde diabetes (1, 2). Samtidig har også insidensen av kreft har økt de siste tiårene. I 1990 var det anslått at omtrent 19 millioner mennesker hadde kreft, mens det i 2016 var beregnet at rundt 42 millioner mennesker hadde kreft(3). Kreft er nest hyppigste dødsårsak, og i 2015 døde rundt 8,8 millioner mennesker av kreft globalt (4, 5).

Diabetes er en sykdom med risiko for flere senkomplikasjoner. Blant annet øker risikoen for hjerteinfarkt, hjerneslag, øyesykdommer, nyreskader og nevropati (6), samtidig som en studie av Ohkuma et al. indikerer en mulig assosiasjon mellom kreft og diabetes(7).

5.1 Diabetes

5.1.1 Diabetes mellitus definisjon

WHO definerer diabetes mellitus som en metabolsk sykdom som kjennetegnes av kronisk hyperglykemi, grunnet defekt i insulinvirkningen, insulinproduksjon eller en kombinasjon av disse faktorene. Videre deler WHO diabetes i to hovedgrupper: diabetes type 1 og diabetes type 2 (2).

Diabetes type 1 kjennetegnes ved at betacellene i pankreas ikke produseres insulin og krever derfor daglig insulintilskudd. De fleste som får diabetes type 1 blir diagnostisert som barn eller ungdom. Diabetes type 2 kjennetegnes derimot av at kroppen produserer insulin, men at mengden produsert ikke er tilstrekkelig eller at man er insulinresistent. Diabetes type 2 er mer vanlig enn type 1, og de fleste diagnostiseres i voksen alder (8).

I 2011 vedtok WHO at HbA1c over eller lik 48 mmol/mol skulle være et diagnostisk kriterium for diabetes. HbA1c måles ved å ta en blodprøve og gjenspeiler det gjennomsnittlige blodsukkeret de siste åtte til tolv ukene. Helsedirektoratet i Norge anbefaler også at HbA1c over eller lik 48 mmol/mol bør brukes for å stille diagnosen (9).

5.1.2 Diabetes epidemiologi

Insidensen og prevalensen av diabetes har økt kraftig de siste årene, og er en av de største helseutfordringene vi står overfor (10). I 1980 var det diagnostisert omtrent 108 millioner personer med diabetes, mens i 2014 var det beregnet at omtrent 422 millioner voksne hadde diabetes. 39,7% av denne økningen skyldtes befolkningsvekt og økt alder, mens 28,5% av økningen kunne forklares med økning i prevalens (11). Samtidig tror man at rundt 193 millioner mennesker har udiagnostisert diabetes globalt (12).

I 2016 døde rundt 1,6 millioner mennesker grunnet diabetes, og WHO har uttalt at diabetes vil komme på syvende plass når det gjelder årsak til død i 2030 (2, 13, 14). Det er anslått at innen 2040 vil 642 millioner mennesker ha diabetes globalt (15).

Prevalensen av diabetes er høyest i Nord-Amerika med 11,5% og lavest i Afrika med 3,8% (16). Forøvrig er det viktig å ta i betraktning at flere land i det globale sør ikke har nasjonale registre, og at prevalensen trolig er høyere i disse landene.

5.1.3 Diabetes patogenese

Diabetes type 1 skyldes ødeleggelse av betacellene i langerhanske øyer i pankreas, som hos de fleste skyldes en autoimmun prosess hvor betacellene blir destruert av T-celler. Diabetes type 1 kan videre kategoriseres som diabetes 1A eller 1B, hvor diabetes 1A skyldes en autoimmun ødeleggelse av betaceller i pankreas, mens diabetes 1B skyldes en ikke-autoimmun ødeleggelse av betaceller i pankreas. Hva som starter den autoimmune prosessen er ikke nøyaktig kartlagt, men man vet at det er en genetisk disposisjon knyttet til HLA på kromosom 6 som er årsaken til 40-50% av den genetiske risikoen for utvikling av diabetes 1. I tillegg er cytotoksiske T-lymfocyt assosiert antigen 4 (CTLA-4) på kromosom 2, samt insulin-gen (Ins-VNTR, IDDM 2) på kromosom 11 årsaken til 15% av risikoen for utvikling av diabetes (17). I tillegg spiller miljøfaktorer en sentral rolle for å utvikle sykdommen, noe som illustreres ved at eneggede tvillinger, som har det samme genetiske materialet, kun viser konkordans på 30-50% (18).

Diabetes type 2 skyldes insulinresistens og insulinmangel, og har et sterkere genetisk aspekt sammenliknet med diabetes type 1. Genene disponerer for redusert betacellefunksjon og det har blitt funnet over 100 genvarianter som disponerer for diabetes type 2, men disse forklarer kun 15% av arveligheten. I likhet med diabetes type 1 er også miljøfaktorer viktig. Ved fedme

kan fett akkumuleres i pankreas og bidra til den reduserte funksjonen til betaceller og langerhansk øy-inflammasjon (19). Den molekylære mekanismen er fremdeles ikke helt kjent, men en teori er at lavgradig inflammasjon som blir stimulert av visceral fettakkumulering er sentral (20).

5.1.4 Diabetes risikofaktorer

5.1.4.1 *Diabetes type 1*

De viktigste risikofaktorene for å utvikle diabetes type 1 er arv, etnisitet og alder. Man tror også at det finnes faktorer i miljøet som kan utløse sykdommen, men disse faktorene er ikke kjente (21).

5.1.4.2 *Diabetes type 2*

Økt alder, fedme, lite fysisk aktivitet og arv er risikofaktorer for å utvikle diabetes type 2. Økt kroppsmasseindeks (KMI) fører til at man har økt behov for insulin, og dette kan over tid føre til en betacelledefekt (22). En studie fra England viste at risikoen for å utvikle diabetes type 2 økte 11 ganger hos menn som hadde en KMI over 28kg/m². En annen studie viste at kvinner hadde 20 ganger høyere risiko for å utvikle diabetes hvis de hadde en KMI mellom 30-35 kg/m², sammenliknet med kvinner som hadde en KMI under 23 kg/m². Andre studier viser at det er selve vektøkningen som gir økt risiko for å utvikle diabetes. En britisk studie viste at vektøppgang på over 10% i løpet av fem år førte til 60% økt risiko for å utvikle diabetes type 2 (23). I tillegg er lite fysisk aktivitet en risikofaktor. Når man er fysisk aktiv, øker man glukoseopptaket i minimum 24 timer, samt at insulinsensitiviteten i både fett og muskelvev øker, da GLUT4-antallet og aktiviteten øker når man er fysisk aktiv (22).

Sigarettrøyk er en risikofaktor for utvikling av flere alvorlige sykdommer som hjerneslag, KOLS og lungekreft, men assosiasjonen mellom røyk og diabetes er ikke like kjent. Noen studier indikerer derimot en mulig assosiasjon mellom diabetes og røyk, og i en britisk studie så man at røykere hadde 70% økt risiko for å utvikle diabetes type 2. Kvinner som røykte mer enn 15 sigaretter daglig hadde 34% høyere risiko for å utvikle diabetes type 2 sammenliknet med ikke-røykere (relativ risiko (RR) 1,34; 95% KI 1,2-1,5) (22, 23).

5.1.5 Senkomplikasjoner ved diabetes

Senkomplikasjonene ved diabetes er diabetisk nefropati, nevropati og retinopati. Den metabolske forstyrrelsen hos diabetikere fører til økt risiko for både aterosklerose og trombose (20).

5.1.5.1 *Diabetes retinopati*

Utviklingen av diabetes retinopati er avhengig av varigheten av sykdommen. 20% av pasientene med diabetes type 2 har retinopati allerede på diagnosetidspunktet da ikke alle diagnostiseres når sykdommen debuterer, grunnet få symptomer i startfasen som utvikles over tid. Pasienter med diabetes type 1 som har hatt sykdommen i over 20 år, har i de fleste tilfeller retinopati. Årsaken til diabetes retinopati er hyperglykemi som fører til neuroglial- og mikrovaskulær skade i netthinnen. Videre får man iskemi, inflammasjon, samt strukturelle endringer i øyet. Iskemien fører til at man får dannet patologiske karproliferasjoner som kan spre seg til glasslegemet og dermed skade retina. Diabetes gir også økt risiko for andre øyesykdommer som glaukom, ptose og katarakt (20, 24).

5.1.5.2 *Diabetes nefropati*

Økt blodsukker kan skade glomerulus basalmembran, noe som fører til økt proteinnivå i urin. Man får også skade i små blodårer i nyrene, slik at nyrenes filtrasjonsevne påvirkes og avfallsstoffer hoper seg opp i blodet (25). Av pasienter som har hatt diabetes i 20-30 år, vil halvparten ha økt utskillelse av albumin, samt mulig redusert estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) (20).

5.1.5.3 *Diabetes nevropati*

Det finnes ulike typer diabetes nevropati, men den vanligste typen er perifer nevropati, som kan ramme sensoriske, motoriske og autonome nerver. Videre fører diabetes nevropati til økt risiko for diabetiske fotsår. Rundt halvparten av pasientene med diabetes utvikler diabetes nevropati (20).

5.2 Kreft

5.2.1 Kreft - definisjon

Kreft er ifølge WHO definert som er gruppe sykdommer som kjennetegnes ved at man får vekst av atypiske celler som kan invadere nærliggende strukturer og organer. Det er identifisert rundt 200 ulike krefttyper, hvor kreft i lunge, prostata, magesekk, lever, tykktarm og endetarm er vanligst hos menn, mens kreft i bryst, lunge, livmorhals, skjoldbruskkjertel, magesekk, tykktarm og endetarm er vanligst hos kvinner (5). Hvilket krefttyper man får er

avhengig av hvilke celletyper som er rammet, men ulike krefttyper kan også utvikles fra samme celletype (26).

5.2.2 Kreft epidemiologi

Kreft er den nest hyppigste årsaken til død globalt, med beregnet 9,6 millioner dødsfall i 2018. Den økonomiske kostnaden av kreft var i 2010 på litt under en milliard norske kroner globalt. Det er estimert rundt 27,5 millioner nye tilfeller av kreft hvert år innen 2040 og at antall dødsfall vil øke med 45% fra 2008 til 2030 (4, 5, 27).

De vanligste typene kreft er lungekreft og brystkreft med 2,09 millioner nye tilfeller globalt i 2018, kolorektal kreft med 1,80 millioner nye tilfeller, prostatakreft med 1,28 millioner nye tilfeller, hudkreft med 1,04 millioner nye tilfeller og magesekkreft med 1,03 millioner nye tilfeller i 2018 (4). I mange lav- og middelinnteksland mangler det registre over antall tilfeller av kreft, slik at tallene trolig er høyere. Mer enn fire av ti krefttilfeller forekommer dessuten i disse landene. Det er estimert at innen 2030 vil det hvert år diagnostiseres mellom 10 og 11 millioner nye tilfeller av kreft i lav- og middelinnteksland (5).

I likhet med diabetes har insidensen av kreft økt de siste tiårene. I 1990 var det beregnet at kreftinsidensen var 8 510 588, mens det i 2013 var estimert at kreftinsidensen hadde økt til 14 942 583. 35% av denne økningen skyldes befolkningsvekst, mens 5% av forandringen tilskrives forandring i insidensraten (28).

5.2.3 Kreft – klassifikasjon

Kreft kan deles inn i seks hovedtyper ut ifra hvilken celletyper de opphav fra. Sarkom starter i støttevev som fett, muskler, blodårer og brusk. I Norge er det mellom 100-200 nye tilfeller av denne kreftgruppen (29). Karsinom starter derimot i epitelvev, og det finnes ulike subtyper av denne gruppen som for eksempel adenokarsinom og basalcellekarsinom. 90% av krefttilfellene skyldes karsinomer (30). Leukemi er en krefttype som starter i bloddannende vev. I Norge er det rundt 500 nye tilfeller av leukemi årlig. CNS-kreft kan deles inn i intrakraniell- eller intraspinalkreft, hvorav intrakranielle svulster kan affisere hjernen, hjernenerver og hjernehindene. De intraspinalene svulstene kan affisere ryggmargen, spinalnervene og ryggmargshinnene. I 2017 var det registrert 1026 tilfeller av denne gruppen kreft i Norge (31). Den siste gruppen er lymfom og myelom. Lymfom er en krefttype som

starter i cellene i immunsystemet. Insidensen av denne krefttypen er økende, og utgjør omtrent 4% av alle nye krefttilfeller i dag (32). Myelomatose er en krefttype som utgår fra plasmaceller i immunsystemet. I 2017 ble det registrert 459 nye tilfeller av myelomatose i Norge (33).

Kreft kan videre inndeles i et klassifiseringssystem; Tumor, Node, Metastasis (TNM), utarbeidet av Internatinal Union against cancer. T beskriver størrelsen og utbredelsen på primærtumoren, N beskriver spredning av tumorvev til lymfeknuter, mens M beskriver om det foreligger fjernmetastase. Dette klassifiseringssystemet brukes for de fleste typer kreft og beskriver utbredelsen av kreft (34)(35).

5.2.4 Kreft patogenese

Det foregår celledeling i kroppen når en celle skal erstattes. Denne prosessen styres av gener og disse genene kan bli muterte slik at celledelingen blir ukontrollert. Dette medfører en opphopning av kreftceller, slik at det dannes en svulst. Kreftcellen kan altså dele seg ukontrollert, og i noen tilfeller kan den også invadere nærliggende områder. En svulst klassifiseres som benign hvis cellene deler seg ukontrollert og ikke spres gjennom basalmembranen, men hvis de invaderer nærliggende vev klassifiseres den som malign. Grunnen til at kreftcellen kan bli invasiv er at den mangler adhesjonsmolekylene kadheriner som normalt holder cellen på plass. Cellene kan dermed spre seg og metastasere ved å passere lymfe eller blod til andre steder i kroppen (36).

Kreft kan regnes som en genetisk sykdom, da man får kreft grunnet akkumulering av mutasjoner. Allikevel skiller kreft seg fra andre genetiske sykdommer siden mutasjonene man har ved kreft hovedsakelig er somatiske, mens de arvelige genetiske sykdommene ofte er germ-line mutasjoner. Mange av risikofaktorene som røyk og radioaktivitet fører til endringer i nukleotidsekvensen på DNAet. Selv om man har et reparasjonssystem under replikasjonen vil man i gjennomsnitt få en feil for hvert 10^9 nukleotid som er kopiert (37). Det er fremdeles usikkert hvor mange mutasjoner som trengs for at en celle skal bli til en kreftcelle, men man vet at disse mutasjonene skjer over en periode på mange år (38).

For at kreftcellen skal overleve må den unngå apoptose, men også få næring til å vokse via angiogenese. Kreftcellen er ikke like avhengig som andre celler av andre signaler for å vokse og overleve. 50% av kreftpasientene har en mutasjon i p53. P53 er et viktig genregulerende

protein og viktig i regulering av cellyklusen. Ved å ha en mutasjon i p53 unnslipper dermed kreftcellen apoptose (39). For at kreftcella skal kunne dele seg ukontrollert må den klare å vedlikeholde produksjonen av enzymet telomerase. Mer enn 85% av alle maligne krefttyper har telomeraseaktivitet (40).

Mutasjoner i de genregulatoriske proteinene proto-onkogener og tumorsuppressorgener er også sentrale årsaker for utvikling av kreft. Proto-onkogener fører normalt til at cellene gror og virker positivt regulerende på cellyklusen. Om det skjer en mutasjon i proto-onkogenet vil cellen kunne dele seg ukontrollert og genet kalles nå et onkogen (41). Tumorsuppressorgener virker derimot negativt regulerende på cellyklusen ved at den koder for proteiner som hemmer cellevekst, og en mutasjon i dette genet vil også føre til at kreftcellen kan dele seg ukontrollert (42).

5.2.5 Kreft - risikofaktorer

Hva som forårsaker kreft er delvis kartlagt. Som nevnt tidligere har sannsynligvis genetikk en viktig rolle, samtidig medvirker ekstern agens. Ekstern agens inkluderer biologiske karsinogener som innbefatter infeksjon, kjemiske karsinogener som for eksempel asbest, tobakk og alkohol, samt fysiske karsinogener som inkluderer stråling. Av infeksjonene er Epstein-Barr virus, hepatitt B og C, humant papillomavirus og Helicobakter pylori eksempler på patogener som etter langvarig infeksjon kan medføre kreft. I tillegg er fysisk inaktivitet og usunt kosthold sentrale risikofaktorer for utvikling av kreft (4). Overvekt og fysisk inaktivitet regnes som årsaken til 25% av nye krefttilfeller globalt (43). I en svensk studie av Radikiewicz et al. så en også et menn hadde høyere risiko for å utvikle kreft (44).

Ifølge WHO kan 30-50% av krefttilfellene forebygges ved at man unngår risikofaktorer. Dette kan gjøres ved å vaksineres mot hepatitt B virus og HPV, unngå kjemiske karsinogener og fysiske karsinogener, samt ha en sunn livsstil (4). Studier viser at ved å være regelmessig fysisk aktiv forebygger man kreft i tykktarmen med 10-70% (43).

5.3 Diabetes og kreft

En metaanalyse publisert i juli 2018 av Okhuma et al. indikerer en mulig assosiasjon mellom kreft og diabetes. Menn med diabetes hadde 19% høyere risiko for å utvikle kreft, mens kvinner hadde 27% høyere risiko. Meta-analysen som inkluderte 121 millioner mennesker

viste kjønnsforskjeller hvor kvinner hadde rundt 6% høyere risiko for å utvikle kreft hvis de hadde diabetes (RR = 1,06; 95% KI 1,03-1,09) (7).

Det finnes ulike teorier på hva som er assosiasjonen mellom diabetes og kreft. Hovedteoriene forklares ut ifra hyperinsulinemi, hyperglykemi, økt IGF-1 og kronisk inflammasjon. Ved diabetes type 2 har man hyperinsulinemi som fører til økte nivåer av IGF-1. Insulin/IGF-systemet er viktig ved både vekst og metabolisme. Mange kreftceller har både insulin og IGF-1 reseptorer på overflaten. Flere prekliniske studier har vist en sammenheng mellom dette signaliseringssystemet og utvikling og progresjon av flere krefttyper grunnet tumorcelleproliferasjon, migrasjon, invasjon, beskyttelse mot apoptotisk stimuli og angiogenese (45, 46). Et eksempel på en annen sykdom med økt IGF-1 og veksthormon er akromegali. Disse pasientene har økt risiko for å utvikle blant annet kreft i gastrointestinalkanalen. Malignitetsutvikling hos individer med akromegali er omtrent tre ganger høyere enn normalbefolkningen (47). Dette illustrerer at IGF-1 kan være sentral i kreftutviklingen hos diabetikere.

En annen teori er at inflammatoriske cytokiner kan medføre økt kreftrisiko hos diabetikere. Cytokiner er peptidhormoner som produseres av celler i immunforsvaret. De er viktige i cellekommunikasjon, celledifferensiering, vekst, differensiering, apoptose og cellereplikasjonskontroll. Hyperglykemi påvirker immunforsvaret ved å øke cytokinmengden (48). IL-1 α , leptin, PAI-1, glukagon, adiposin, resistin, IL-12 og IL-18 er eksempler på noen cytokiner som er økt hos pasienter med diabetes type 2 (49). Økt mengde cytokiner kan dermed bidra til tumorutvikling.

Det er også en hypotese som går ut på at hyperinsulinemi medfører redusert produksjon av kjønnshormonbindende globulin (SHBG), noe som medfører økt nivå av østrogen og androgen, og reduserte nivåer av progesteron. Dette kan gi økt risiko for å utvikle kreft i bryst, livmorhals og eggstokk. Østrogen kan føre til økt proliferasjon og cellevekst via østrogen-reseptor-alfa, noe som medfører aktivering av MAPK- og PI3K signaliseringssystem. En annen teori er at androgener påvirker proliferasjon gjennom Notch signaliseringssystem. En studie av Wu et al. så på assosiasjonen mellom diabetes og brystkreft hos asiatiske-amerikanere, og det ble rapportert om lavere nivå av SHBG (20%) og høyere nivå av androgener (26%) hos diabetikere sammenliknet med personer uten diabetes.

Studien viste også at diabetikere hadde signifikant høyere risiko for å utvikle brystkreft (odds ratio (OR)=1,68; 95% KI=1,15-2,47) (50, 51).

5.4 Formål

Formålet med prosjektet var å undersøke om det er økt risiko for å få kreft hvis man har diabetes. Kontrollgruppen var personer uten diabetes.

6 Material og metode

6.1 Arbeidsprosessen

Jeg startet å planlegge oppgaven høsten 2018 og tok kontakt med Unni Ringberg for å høre om hun ønsket å være veileder. I april 2019 godkjente REK studien. Det ble søkt om variabler fra Tromsøundersøkelsen i juni 2019. Bearbeidingen av variablene startet høsten 2019, med god opplæring og hjelp fra Unni Ringberg. Det ble etterbestilt variabler i desember -19 og mars -20. Variablene var ferdig kodet i slutten av mai 2020. Analysen av datafilen startet i juni og var ferdig medio juli. Oppgaven ble ferdig skrevet i august 2020.

6.2 Design

I denne studien ble individer fulgt over en lengre periode for å se hvem som utviklet sykdom, og denne studien er derfor en kohortstudie. Dette designet ble brukt da hensikten med oppgaven var å studere utvikling av kreft hos diabetikere, og derfor måtte personene følges over tid. Dataene ble hentet fra Tromsøundersøkelsen.

6.3 Studiepopulasjon og utvalg

En populasjon er en samling av personer man ønsker å si noe om (52). Populasjonen i denne undersøkelsen var alle personer som hadde diabetes i Tromsø. Siden populasjon er stor, og det ikke er mulig å studere alle, måtte det velges ut et utvalg fra populasjonen.

En amerikansk studie av Li et al. viste at prevalensen av kreft hos personer med diabetes type 2 økte hvis personene hadde hatt diabetes i 15 år eller mer (53). Av den grunn var utvalget i denne studien individer som deltok i Tromsøundersøkelsen 3 (T3), 4 (T4), 5 (T5) og 6 (T6). 35 589 personer hadde deltatt i to eller flere undersøkelser, og dermed var det 35 589 individer med i denne studien. Planen var å følge opp personer som oppga de hadde

diabetes i Tromsøundersøkelsen 3-6 og ved hjelp av kreftregisteret finne ut hvor mange som utviklet kreft i studieperioden.

Tromsøundersøkelsen er en befolkningsundersøkelse som har pågått siden 1974, og det er gjort syv undersøkelser. Totalt har 45 473 personer deltatt på en eller flere av undersøkelsene (54). I tabell 1 beskrives studiepopulasjonen for T3-T6.

Tabell 1. Beskrivelse av utvalget i T3-T6

Nummer	År	Utvalg	Inviterte menn	Inviterte kvinner	Møtte menn	Møtte kvinner
T3	1986-1987	Kvinner: 10-19 år (10%) 20-56 år Menn: 10-19 år (10%) 20-61 år	15281	13745	10963	10863
T4	1994-1995	Kvinner: 25-97 år Menn 25-97 år	18480	19078	12865	14293
T5	2001-2002	Kvinne 30-89 år Menn 30-89 år	4636	5717	3511	4619
T6	2007-2008	Kvinner 30-39 år (10%) 43-59 år (40%) 40-42 år 60-87 år * Menn 30-39 år (10%) 43-59 år (40%) 40-42 år 60-87 år *	9625	10137	6054	6930

*Deltakere 2. besøk T4

(55, 56) (57, 58)

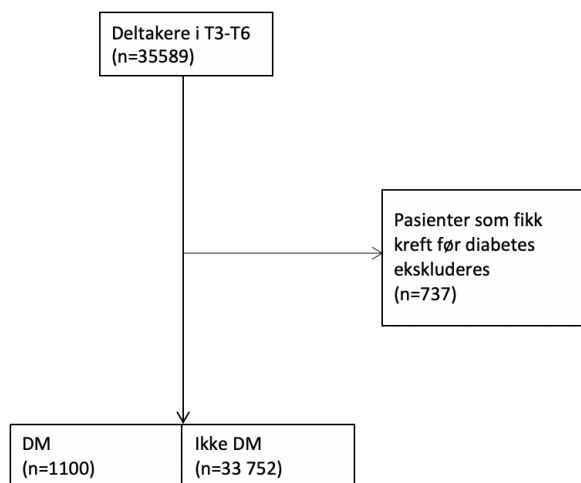
6.3.1 Kreftregisteret

Kreftregisteret ble opprettet i 1951 og samler inn data om kreftforekomsten i Norge. Det er lovpålagt å melde inn nye krefttilfeller til kreftregisteret (59).

6.3.2 Eksklusjonskriterier

Personer som ble diagnostisert med kreft før de fikk diabetesdiagnosen ble ekskludert fra denne studien (n=737).

Figur 1. Deltakere i studien



6.3.3 Oppfølgingstid

Oppfølgingstiden i denne studien var fra dagen deltakerne svarte på spørreskjemaet frem til året de fikk kreftdiagnosen eller frem til slutten av studieperioden. Siste registrerte kreftdiagnose var i 2017, og 2017 ble derfor regnet som siste observasjonsår i studien.

Effektvariabelen var enhver type kreft. Personer som var med til siste observasjonsdato uten å få kreft eller som døde i oppfølgingstiden, ble sensurert.

6.4 Kovariater

Fysisk inaktivitet og usunn diett er sentrale risikofaktorer for utvikling av kreft (4). Av denne grunn ble variablene: fysisk aktivitet, alkohol, røyk og KMI brukt i studien.

6.5 Avhengige variabler

Den avhengige variabelen, effektvariabelen, som ble brukt i denne studien var kreft.

6.6 Uavhengige variabler

De uavhengige variablene som ble brukt var alder, kjønn, utdanning, diabetes mellitus, alkohol, røyk, KMI og fysisk aktivitet.

6.7 Koding av variabler

6.7.1 Alkohol

Alkohol ble klassifisert i to kategorier: «drikker alkohol» eller «drikker ikke alkohol (tabell 2). I T3, T4 og T5 svarte deltakerne på spørsmålet «Er du totalavholds?», med svaralternativ «Ja» eller «Nei». I T6 svarte deltakerne på spørsmålet «Hvor ofte drikker du alkohol», med svaralternativ «aldri», «månedlig eller sjeldnere», «2-4 ganger hver måned», «2-3 ganger per uke» eller «4 eller flere ganger pr. uke». Her ble «aldri» klassifisert som avholds, mens de resterende ble klassifisert som ikke avholds. Disse kategoriene ble valgt da alkohol øker risikoen for enkelte krefttyper, også hos personer som klassifiseres som «light-drinkers» (60, 61).

6.7.2 Fysisk aktivitet

I T3, T5 og T6 svarte deltakerne på «Angi bevegelse og kroppslig anstrengelse i din fritid. Hvis aktiviteten varierer meget f.eks. mellom sommer og vinter, så ta et gjennomsnitt. Spørsmålet gjelder bare det siste året», med svaralternativ «Leser, ser på fjernsyn eller annen stillesittende beskjeftigelse», «Spaserer, sykler eller beveger deg på en annen måte minst 4 timer i uken», «Driver mosjonsidrett, tyngre hagearbeid, snømåking e.l.» og «Trener hardt eller driver konkurranseidrett regelmessig og flere ganger i uka» (tabell 2). Her ble førstnevnte klassifisert som ikke aktiv, «Spaserer, sykler eller beveger deg på en annen måte minst 4 timer i uken» som middels aktiv, og de resterende som svært aktiv. I T4 svarte deltakerne på «Hvordan har din fysiske aktivitet i fritiden vært det siste året?», med svaralternativ lett aktivitet: «Ingen», «Under 1», «1-2» og «3 og mer» timer per uke og hard fysisk aktivitet: «ingen», «under 1», «1-2» og «3 og mer» timer per uke. Her ble «Ingen», «Under 1» og «1-2» ved lett fysisk aktivitet klassifisert som ikke aktiv, mens «3 og mer» klassifisert som middels aktiv». Ved hard fysisk aktivitet ble «ingen» og «under 1» klassifisert som ikke aktiv, mens «1-2» ble klassifisert som middels aktiv og «3 og mer» klassifisert som svært aktiv. Klassifiseringen ble gjort basert på Helsedirektoratets anbefalinger om å være minimum 150 minutter fysisk aktiv per uke med moderat intensitet eller 75 minutter med høy intensitet per uke (62). Personene som ikke oppfylte disse kriteriene ble klassifisert som ikke-aktiv, personer som oppfylte disse kriteriene med lett

intensitet ble klassifisert som middels aktiv, og individer som oppfylte kriteriene med moderat eller høy intensitet ble klassifisert som svært aktiv.

6.7.3 KMI

KMI ble klassifisert i fire grupper (tabell 2). Dette ble gjort i samsvar med WHO sine grenseverdier(63)

6.7.4 Røyk

I denne studien ble røyking klassifisert i tre kategorier: røyker, har røykt tidligere og har aldri røykt (tabell 2). I T5 og T6 svarte deltakerne på spørsmålet: «Har du røykt/røyker daglig?», med svaralternativ «Ja», «Ja, tidligere» og «aldri». I T3 svarte deltakerne på spørsmålet «røyker du»? med svaralternativene «ja» og «nei», og spørsmålet «hvis du ikke røyker nå – har du røykt tidligere» ble brukt til å identifisere tidligere røykere. I T4 svarte deltakerne på spørsmålet «røyker du selv sigaretter daglig», med svaralternativ «ja» eller «nei». I T4 er røykestopp angitt med antall år, og denne variabelen ble brukt til å identifisere tidligere røykere.

Grunnen til at tidligere røykere ble tatt med som en egen kategori er at studier viser at tidligere røykere har høyere risiko for å utvikle kreft enn aldri-røykere. Risikoen for røykerelaterte sykdommer, deriblant kreft synker forøvrig etter røykeslutt. En studie som så på røykeassosiert risiko for kreft av Ordóñez-Mena et al. viste at røykeslutt var signifikant assosiert med mindre risiko for å utvikle kreft, sammenliknet med personer som røykte. Sluttet man for 10 år siden hadde man to års forsinkelse i utvikling av kreft, men hvis man sluttet for mer en 20 år siden hadde man åtte års forsinkelse (64). En studie av Luo et al. viste at man hadde 9% høyere risiko for å utvikle brystkreft hvis man tidligere hadde røykt, sammenliknet med aldri-røykere (95% KI 1.02-1.17). Man hadde økt risiko for brystkreft opp til 20 år etter røykeslutt (65).

6.7.5 Utdanning

I T3 og T5 svarte deltakerne på spørsmålet «Hvor mange års skolegang har du gjennomført», med svar i antall år. År 1-10 ble i denne studien klassifisert som grunnskole, år 11-13 ble klassifisert som videregående skole (VGS), og mer enn 13 år klassifisert som høyskole/universitet (tabell 2). I T4 svarte deltakerne på «Hvilken utdanning er den høyeste du har fullført?», med svaralternativ en: «Grunnskole, 7-10 år, framhaldsskole, folkehøgskole», svaralternativ to: «Realskole, middelskole, yrkesskole, 1-2 årig videregående

skole», svaralternativ tre: «Artium, øk. gymnas, allmennfaglig retning i videregående skole», svaralternativ fire: «høgskole/universitet, mindre enn 4 år» eller svaralternativ fem «Høgskole/universitet, 4 år eller mer». Her ble «grunnskole, 7-10 år, framhaldsskole, folkehøgskole» klassifisert som grunnskole, «realskole, middelskole, yrkesskole, 1-2 årig videregående skole» og «artium, øk. gymnas, allmennfaglig retning i videregående skole» klassifisert som VGS. I T6 svarte deltakerne på «Hva er din høyeste fullførte utdanning?» med svaralternativ en: «Grunnskole, framhaldsskole eller folkehøgskole», svaralternativ to: «Yrkessfaglig videregående, yrkesskole eller realskole», svaralternativ tre: «allmennfaglig videregående skole eller gymnas», svaralternativ fire: «høgskole eller universitet, mindre enn 4 år» eller svaralternativ fem: «høgskole universitet, 4 år eller mer.» Realskole og middelskole tilsvarer dagens ungdomsskole, mens yrkesskole, 1-2 årig videregående skole tilsvarer dagens videregående skole. Da det ikke var mulig å skille mellom hvem som hadde gått realskole og middelskole, og hvem som hadde gått yrkesskole og 1-2 årig videregående skole i svaralternativene ble «realskole, middelskole, yrkesskole, 1-2 årig videregående skole» klassifisert som VGS. «Høgskole/universitet, mindre enn 4 år» og «Høgskole/universitet, 4 år eller mer» ble klassifisert som høyskole/universitet. Høgskole/universitet mindre enn fire år og mer enn fire år ble slått sammen til én gruppe da en studie av Mouw et al. ikke viste store forskjeller i kreftinsidens hos disse to gruppene (66).

Tabell 2 Klassifisering av kodete variabler

Variabelnavn	Variabler
Alder	1 – 0-49 år 2 – 50-69 år 3 – 70 +
Alkohol	0 – Drikker alkohol 1 – Drikker ikke alkohol
Fysisk aktivitet	1 – Ikke aktiv 2 – Middels aktiv 3 – Svært aktiv
KMI	1 – Undervektig: $KMI \leq 18,4 \text{ kg/m}^2$ 2 – Normalvektig: $KMI 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ 3 – Overvektig: $KMI 25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$ 4 – Fedme, $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$
Røyk	1 - Røyker 2 – Røykt tidligere 3 – Aldri røykt
Utdanning	1 – Grunnskole 2 – Videregående skole 3 -Høgskole/universitet

6.8 Statistiske metoder

Dataene fra Tromsøundersøkelsen ble analysert ved å bruke statistikkprogrammet STATA 15.1 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA) og ble analysert ved å bruke deskriptiv og analytisk statistikk. Signifikansnivået ble satt til $p=0,05$, og betyr at 95% konfidensintervallet (KI) ikke inneholder tallet en. Den deskriptive statistikken er presentert som prosent eller gjennomsnitt og standardavvik (SD). Overlevelsesanalyse i form av Cox-proporsjonal-hazard regresjonsmodell ble brukt i denne studien og justert for kovariater; kategoriske variabler i form av dummy-variabler. Resultatene er fremstilt i tabeller med hazard ratioer. Det ble ikke brukt desimaltall i prosentavregningen for at tabellen skal være lett å lese, og tallene er av den grunn avrundet. Cox regresjonsmodell tilfredsstilte antagelsen om proporsjonalitet, i henhold til Schoenfeld residualer.

Da resultatene i studien ikke var signifikante, og ikke samsvarte med litteraturen ble det kjørt en univariabel analyse av kovariatene for å undersøke om assosiasjonen mellom kovariatene og risikoen for å utvikle kreft samsvarte med litteraturen.

6.9 Etikk

Helseforskningslovens formål er å fremme etisk forsvarlig forskning i Norge. Forskning skal verne enkeltindividets personlige integritet. Og for forskning som inkluderer mennesker, biologisk materiale fra mennesker eller andre helseopplysninger skal det søkes om godkjenning fra Regionale Komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) (67). I dette prosjektet ble det søkt om forhåndsgodkjenning av REK nord, da det ble arbeidet med personopplysninger, sak 2019/584 Diabetes og kreft (vedlegg). REK nord godkjente søknaden.

6.10 Personvern

Det er ikke mulig å identifisere enkelt personer i Tromsøundersøkelsen, da både navn og personnummer blir erstattet med en kode. Alle som arbeider med opplysninger fra Tromsøundersøkelsen har taushetsplikt (54).

7 Resultater

7.1 Demografiske data

Observasjonsperioden i denne studien var fra og med 1986 og til og med 2017. Totalt hadde 1100 deltakere diabetes, hvorav 255 individer utviklet kreft i løpet av studieperioden (tabell 3 og 4). Personer med diabetes hadde høyere gjennomsnittsalder (58 år) enn deltakere uten diabetes (44 år). Blant diabetikerne var det lik kjønnsfordeling. Diabetikerne hadde en gjennomsnittlig KMI på 28,3 kg/m², mens KMI hos individer uten diabetes var 24,9 kg/m². Blant diabetikerne var 34% fete (KMI over 30), sammenliknet med 9% blant ikke-diabetikere. Personer med diabetes hadde et lavere aktivitetsnivå sammenliknet med individene med diabetes: 54% av diabetikerne og 43% av ikke-diabetikerne ble klassifisert som inaktive. Individene uten diabetes hadde høyere utdanning hvor 34 % av deltakerne hadde fullført høyskole eller universitet, sammenliknet med 21% blant personer med diabetes. Det var flere personer uten diabetes som drakk alkohol og røykte sammenliknet med individer med diabetes (tabell 3).

Tabell 3. Demografi og livsvaner fordelt på diabetes og ikke-diabetes

Variabel		Diabetes, gjennomsnitt (SD)	Diabetes N (%)	Ikke diabetes, gjennomsnitt	Ikke diabetes, N (%)	Total, N
<i>Diabetes</i>	Kategori		1100		33 752	34 852
	<i>Alder</i>	57,6 (0,4)		43,6 (0,08)		
	Under 50		310 (28)		23 111 (68)	23 421
	50-70		529 (48)		7768(23)	8297
	70 eller eldre		261 (24)		2873(9)	3134
	Total		1100		33 752	34 852
<i>Kjønn</i>	Kvinne		545 (50)		17 416 (52)	17 961
	Mann		555 (50)		16 336 (48)	16 891
	Total		1100		33 752	34 852
<i>KMI</i>	Gjennomsnitt	28,3 (0,1)		24,9 (0,02)		
	Undervektig		10 (1)		587 (2)	597
	Normalvektig		277(25)		18 369(54)	18 646
	Overvektig		440(40)		11 659(35)	12 099
	Fedme		369(34)		3100 (9)	3469
	Total		1096		33 715	34 811
<i>Utdanning</i>	Grunnskole		542 (50)		11 075 (33)	11 617
	Videregående- skole		313 (29)		10 793 (33)	11 106
	Høyskole/ universitet		235 (21)		11 222 (34)	11 457
	Total		1090		33 090	34 180
<i>Fysisk aktivitet</i>	Ikke aktiv		589 (54)		14 425 (43)	15 014
	Middels aktiv		401 (37)		13 729 (41)	14 130
	Svært aktiv		103 (9)		5479 (16)	5582
	Total		1093		33 633	34 726
<i>Røyk</i>	Røyker		310 (28)		12 531 (37)	12 841
	Tidligere- røyker		390 (36)		8889 (26)	9279
	Aldri-røyker		398(36)		12304(37)	12 702
	Total		1098		33 724	34 822
<i>Alkohol forbruk</i>	Drikker alkohol		800 (73)		28 839 (87)	29 639
	Avholds		295 (27)		4227 (13)	4522
	Total		1095		33 066	34 161

7.2 Krefttyper hos diabetikere

Distribusjonen for de ulike krefttypene for begge kjønn samlet er vist i tabell 4. De hyppigste krefttypene hos diabetikere var kreft i fordøyelsesorganer (27%), hvor kreft i tykktarm var den største gruppen (n=29), og nest hyppigst var kreft i åndedretsorganer og intratorakale organer (12%), hvor lungekreft var den største gruppen (n=29), deretter i mannlige kjønnsorganer (11%), hvor prostatakreft var den største gruppen (n=27) (tabell 4).

Tabell 4. Oversikt over krefttype hos diabetikere, rangert etter forekomst

Krefttype	ICD-10-kode	N (%)
Ondartede svulster i fordøyelsesorganer	C15-C26	69 (27%)
Ondartede svulster i åndedrettsorganer og intratorakale organer	C32-C39	30 (12%)
Ondartede svulster i mannlige kjønnsorganer	C60-C63	29 (11%)
Ondartede svulster i urinveier	C64-C68	22 (9%)
Ondartet svulst i bryst	C50	21 (8%)
Malignt melanom og andre ondartede svulster i hud	C43-C44	19 (7%)
Ondartede svulster i lymfoid, hematopoetisk eller beslektet vev	C81-C96	18 (7%)
Ondartede svulster i kvinnelige kjønnsorganer	C51-C58	16 (6%)
Ondartede svulster på leppe, i munnhule og i svelg	C00-C14	7 (3%)
Ondartede svulster i øye, hjerne og andre deler av sentralnervesystemet	C69-C72	6 (2%)
Ondartet svulst med annet og ufullstendig angitt utgangspunkt og metastaser	C76-C80	6 (2%)
Ondartede svulster i mesotel og bløtvev	C45-C49	4 (2%)
Ondartede svulster i skjoldbruskkjertel og andre endokrine kjertler	C73-C75	4 (2%)
Svulster med usikkert eller ukjent malignitetspotensial	D37-D48	4 (2%)
Total		255 (100%)

7.3 Hazard ratio - overlevelsesanalyse

Analyser med cox regresjon viste at det ikke var stor forskjell i risiko for utvikling av kreft blant diabetikere og ikke-diabetikere. Insidensraten for kreft per 100 personår blant ikke-diabetikere var 0,7, mens den var 1,0 blant diabetikere (tabell 5). Diabetes var assosiert med 2% økt risiko for å utvikle kreft, som ikke var signifikant, med en Hazard ratio (HR) på 1,02 justert for alder og kjønn (95% KI 0,9-1,1).

Tabell 5. Insidens for kreft hos diabetikere og ikke-diabetikere og Hazard ratio

	Personår	N ^a kreft	IR ^b per 100 p.år	HR ₁ ^c (95% KI)	HR ₂ (95% KI ^d)	HR ₃ (95% KI)
Total						
Ikke DM	811 994	5505	0,7	Referanse	Referanse	Referanse
DM	22 628	255	1,0	1,02 (0,9-1,2)	1,01 (0,9-1,1)	1,01 (0,9-1,1)
Kvinner						
Ikke DM	422 412	432	0,1	Referanse	Referanse	Referanse
DM	11 039	113	1,0	1,08 (0,9-1,3)	1,10 (0,9-1,3)	1,05 (0,9-1,3)
Menn						
Ikke DM	389 582	413	0,1	Referanse	Referanse	Referanse
DM	11589	142	1,0	0,98 (0,8-1,2)	0,96 (0,8-1,1)	0,96 (0,8-1,1)

N^a – antall, IR^b per 100 p.år – insidens rate per 100 personår, HR^c – hazard ratio, KI^d – konfidens intervall

HR₁ – justert for alder og kjønn

HR₂ – justert for KMI

HR₃ – justert røyk, alkohol, fysisk aktivitet, utdanning

De univariable analysene med cox regresjon av konfunderende variabler viste at personer som røykte hadde 50% høyere risiko for å utvikle kreft sammenliknet med ikke-røykere (95% KI 1,38-1,60), og personer som var lite fysisk aktiv hadde 10% høyere risiko for å utvikle kreft sammenliknet med personer som var fysisk aktiv (95% KI 1,0-1,17). Analysen viste også at menn har 20% høyere risiko for å utvikle kreft enn kvinner (95% KI 1,17-1,30).

8 Diskusjon

I denne kohortstudien som inkluderte 34 852 individer, derav 1100 med diabetes, hadde diabetikere 2% høyere risiko for å utvikle kreft enn ikke-diabetikere (ikke signifikant, $p=0.6$). Kvinner med diabetes hadde høyere risiko enn menn for å utvikle kreft, men funnene var ikke signifikante.

Det er flere studier som viser signifikant assosiasjon mellom diabetes type 2 og kreft, mens ved diabetes type 1 er evidensen mer usikker. I en kohortstudie i Litauen av Linkeviciute-Ulinskiene et al. ble 127 290 individer med diabetes type 2 fulgt opp og 12 620 krefttilfeller registrert. Det var signifikant økt risiko for å utvikle alle typer kreft (ICD-kode C00-C96) hos kvinner (standardisert insidens ratio (SIR) 1,16; 95% KI 1,14-1,19), men ikke hos menn (SIR 1,00; 95% KI 0,98-1,03). Hos menn så man signifikant økt risiko for å utvikle kreft i enkelte organer, med høyest risiko for leverkreft og pankreaskreft (68).

I Danmark ble det gjort en studie i 1997 av Wideroff et al. som inkluderte 109 581 individer med diabetes, hvor 8831 individer utviklet kreft. Diabetikere hadde 10% signifikant økt risiko for å utvikle kreft, med høyest risiko for nyrekreft, leverkreft, pankreaskreft, galleblærekreft og livmorhalskreft(69). En norsk studie av Nilsen et al. så på assosiasjonen mellom kolorektal kreft og faktorer relatert til hyperinsulinemi og insulinresistens, som inkluderte diabetes, fysisk aktivitet og glukose. Kvinner med diabetes, hadde signifikant økt risiko for å utvikle kolorektal kreft (RR=1,55; 95% KI 1,04-2,31), samt kvinner som hadde et ikke-fastende blodsukker på over eller lik 8,0 (RR=1,98; 95% KI 1,31-2,98). Det ble ikke funnet signifikant assosiasjon mellom diabetes og kolorektal kreft hos menn (RR=0,66; 95% KI 0,35-1,24) (70).

En studie av Harding et al. inkluderte både personer med diabetes type 1 og 2, der diabetesregisteret i Australia ble koblet mot dødsårsaksregisteret og kreftregistret. Det ble funnet en signifikant assosiasjon mellom kreft og diabetes SIR 1,08 (1,07-1,09) hos menn og SIR 1,22 (1,20-1,23) hos kvinner med diabetes type 2, samt SIR 1,02 (0,96-1,09) hos menn og

1,10 (1,04-1,17) hos kvinner med diabetes type 1. Signifikant økt SIR var observert for flere typer kreft hos kvinner med diabetes type 1, og hos menn var de fleste funnene ikke-signifikant. For diabetes type 2 så man økt SIR for de fleste krefttyper (SIR 1,08 hos menn, og SIR 1,22 hos kvinner), med høyest SIR for lever og pankreaskreft(71).

8.1 Studiens styrker

Denne studiens styrke er at den inkluderer flere av Tromsøundersøkelsene (T3-T6), og inkluderer derfor en stor studiepopulasjon, med totalt 34 852 deltakere. Populasjonen inkluderer befolkningen i Tromsø, og kan sies å være representativ for normalbefolkningen i Norge. I tillegg er oppfølgingstiden lang der individene følges opp i 834 622 personår.

En annen styrke er at dataene er tilkoblet kreftregisteret. Dette bidrar til både økt validitet og reliabilitet til kreftvariabelen.

8.2 Studiens svakheter

I denne studien er det også noen svakheter. Diabetesvariabelen er selvrapportert, og ikke verifisert ved laboratorie-analyse. Det er sannsynligvis flere deltakere i ikke-diabetes gruppen som har diabetes. Upubliserte data tyder på at det er flere personer i Norge som har udiagnostisert diabetes type 2, men da tallene er usikre har Folkehelseinstituttet valgt å ikke oppgi beregning for antall ukjente tilfeller av diabetes i Norge (72). En annen svakhet er at denne studien ikke skiller mellom undergrupper av diabetes. Flere studier viser signifikant sammenheng mellom diabetes type 2 og kreft, og i denne studien kan en ikke klassifisere diabetikerne i undergrupper, da dataene ikke er koblet opp mot diabetesregisteret.

Selv om studien inkluderte 34 852 individer, var det kun 1100 som hadde diabetes og gruppen er derfor liten, sammenliknet med flere andre studier som er publisert.

9 Konklusjon

Denne studien inkluderte 1100 personer med diabetes, hvorav 255 individer utviklet kreft. Det ble funnet en ikke signifikant assosiasjon mellom diabetes og kreft, hvor diabetikere hadde 2% høyere risiko enn ikke diabetikere for å utvikle kreft.

Til tross for en stor studiepopulasjon er det få eksponerte i denne studien. Videre forskning om assosiasjonen mellom diabetes og kreft må inkludere flere personer. Og laboratorie-

verifisering av diabetesdiagnosen ved laboratorieanalyser vil øke reliabiliteten. Flere internasjonale studier viser mulig assosiasjon mellom disse to sykdommene. I Norge er det foreløpig ikke gjort studier på assosiasjonen mellom diabetes og kreft, men da dette er to sykdommer med stigende insidens er dette et område hvor vi trenger flere og større studier.

10 Kildeliste

1. Gojka R. WHO Global report on diabetes: A summary. International Journal of Noncommunicable Diseases. 2016;1(1):3-8.
2. WHO. Diabetes [Internett]. WHO; Publiseringdato ukjent [hentet 12. juli 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
3. Roser M, Ritchie H. Cancer [Internett]. England: Our world in data; 2015 [oppdatert november 2019; hentet 06. august 2019]. Tilgjengelig fra: <https://ourworldindata.org/cancer>
4. WHO. Cancer [Internett]. WHO; Publiseringdato ukjent [hentet 01. august 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
5. WHO. Cancer [Internett]. WHO; Publiseringdato ukjent [hentet 03. august 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/cancer/resources/keyfacts/en/>
6. Diabetesforbundet. Komplikasjoner ved diabetes [Internett]. Oslo: diabetes.no; 2015 [oppdatert 09. desember 2019; hentet 23. juli 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.diabetes.no/om-diabetes/komplikasjoner/>.
7. Ohkuma T, Peters S, Woodward M. Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events. Clinical, Translational and Experimental Diabetes and Metabolism. 2018;61(10):2140-54.
8. Diabetesforbundet. Diabetes type 2 [Internett]. Oslo: diabetes.no; 2016 [oppdatert 05. november 2019; hentet 23. juli 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.diabetes.no/om-diabetes/diabetes-type-2/>
9. HelseDirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes [Internett]. Oslo: HelseDirektoratet; 2016 [oppdatert 15. april 2020; hentet 23. juli 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helseDirektoratet.no/retningslinjer/diabetes#diagnostiske-kriterier-for-diabetessterk-anbefaling>
10. Zimmet PZ, Alberti KG. Epidemiology of Diabetes-Status of a Pandemic and Issues Around Metabolic Surgery. Diabetes Care. 2016;39(6):878-83.
11. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980 : a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. LANCET. 2016;387(10027).
12. Rodriguez-Saldana J. The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues: Cham: Springer International Publishing AG; 2019.
13. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. 2016.
14. Tulchinsky TH, Varavikova E, Bickford JD. The new public health. Third edition.. ed2014.

15. Ogurtsova K, Da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017;128:40-50.
16. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*. 2017;6(1):8-16.
17. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect*. 2018;7(1):R38-R46.
18. Rønningen KS. Disseksjon av genetikken ved multifaktoriell sykdom ; type 1 diabetes som modell. *Norsk epidemiologi*. 2002;12(2):131-5.
19. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241.
20. Birkeland KI, Gullestad L, Aabakken L, Toverud KC. *Indremedisin : 1*. Drammen: Vett & Viten; 2017.
21. Rønning A. Type 1-diabetes øker i Europa [Internett]. Oslo: Forskning.no; 2009 [hentet 03. august 2020]. Tilgjengelig fra: <https://forskning.no/diabetes/type-1-diabetes-oker-i-europa/917924>
22. Berg TJ. Kan type 2-diabetes forebygges? *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2000;120(20):2430-3.
23. Perry IJ. Healthy diet and lifestyle clustering and glucose intolerance. *Proc Nutr Soc*. 2002;61(4):543-51.
24. Fosmark D, Bertelsen G, Erke MG. Diabetesretinopati [Internett]. Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi; Publiseringssdato ukjent [oppdatert 2017; hentet 12. august 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/retina/diabetes-retinopati>
25. Norsk Helseinformatikk. Diabetisk nefropati [Internet]. Tiller: NHI; Publiseringssdato ukjent [oppdatert 18. mars 2019; hentet 05. august 2019] Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/animasjoner/nyrer-og-urinveier/diabetisk-nefropati/>
26. Song Q, Merajver SD, Li JZ. Cancer classification in the genomic era: five contemporary problems. *Human Genomics*. 2015;9(1).
27. Cancer Research UK. Worldwide cancer statistics [Internet]. England: Cancer Research UK; Publiseringssdato ukjent [hentet 27. november 2019] Tilgjengelig fra: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer#heading-Zero>.
28. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, Macintyre MF, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncology*. 2015;1(4):505-27.
29. Klepp O. Sarkom [Internett]. Trondheim: Store norske leksikon; 2009 [oppdatert 26. april 2020; hentet 12. april 2020]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/sarkom>
30. Klepp O. Karsinom [Internett]. Trondheim: Store norske leksikon; 2009 [oppdatert 29. juni 2019; hentet 12. april 2020]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/karsinom>
31. Helseth E, Lote K. Kreft i sentralnervesystemet og dets omgivelser [Internet]. Oslo: Oncolex; Publiseringssdato ukjent [oppdatert 26. august 2013; hentet 27. november 2019] Tilgjengelig fra: <http://oncolex.no/CNS>
32. Cancer Research UK. Types of cancer [Internet]. England: Cancer Research UK; Publiseringssdato ukjent [hentet 27. november 2019] Tilgjengelig fra: <https://www.cancerresearchuk.org/what-is-cancer/how-cancer-starts/types-of-cancer>.

33. Schjesvold FH. Myelomatose [Internet]. Oslo: Oncolex; Publiseringsdato ukjent [opdatert 25. februar 2019; hentet 27. november 2019] Tilgjengelig fra: <http://oncolex.no/Myelomatose>.
34. Sobin LH, Henson DE. TNM supplement 1993: a commentary on uniform use. (Tumor, Nodes and Metastases Classification) (Communication from International Union Against Cancer - UICC). *Cancer*. 1994;74(8):2385.
35. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Stat!Ref, Teton Data S. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. ed. Hoboken, NJ: Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
36. Norsk Helseinformatikk. Kreft [Internet]. Tiller: NHI; Publiseringsdato ukjent [opdatert 18. januar 2018; hentet 05. august 2019] Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/kroppen-var/sykdomsprosesser/kreft/>
37. Grønlien HK, Maizels D. Bi 2 : biologi 2. Bokmål[utg.], 2. utg. ed. Oslo: Gyldendal undervisning; 2014.
38. Flobak Å. Mutasjoner, arv og miljø [Internet]. Trondheim: onkonytt; 2018 [hentet 02. juli 2019] Tilgjengelig fra: <https://onkonytt.no/mutasjoner-arv-og-miljo/>
39. Ursin LH. Genfeil blokkerer livsnødvendig protein [Internett]. Bergen: Forskning.no; 2006 [hentet 02. juli 2019] Tilgjengelig fra: <https://forskning.no/sykdommer-dna-partner/genfeil-blokkerer-livsnodvendig-protein/1027639>.
40. Børresen-Dale A-L. Telomerase [Internett]. Oslo: Store norske leksikon; 2009 [opdatert 09. desember 2020; hentet 02. juli 2019]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/telomerase>
41. Fossum S. Proto-onkogen [Internett]. Oslo: Store norske leksikon; 2009 [opdatert 30. april 2020; hentet 02. juli 2019]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/proto-onkogen>
42. Børresen-Dale A-L. Tumorsuppressorgener [Internett]. Oslo: Store norske leksikon; 2009 [opdatert 22. oktober 2019; hentet 02. juli 2019]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/tumorsuppressorgener>
43. Helsedirektoratet. Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling [Internett]. Oslo; Helsedirektoratet; 2008 [hentet 23. januar 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/aktivitetshandboken/Aktivitetshandboken%20-%20Fysisk%20aktivitet%20i%20forebygging%20og%20behandling.pdf/_attachment/inline/e7710401-9ac5-4619-916d-ff15a9edb3d4:380162e0f16eef64d00906fc472987340fbcc711/Aktivitetshandboken%20-%20Fysisk%20aktivitet%20i%20forebygging%20og%20behandling.pdf
44. Radkiewicz C, Johansson ALV, Dickman PW, Lambe M, Edgren G. Sex differences in cancer risk and survival: A Swedish cohort study. *Eur J Cancer*. 2017;84:130-40.
45. Gallagher EJ, Leroith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2010;21(10):610-8.
46. Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan CH, Degraffenried LA, Hursting SD, Bowers LW. The Role of the Insulin/IGF System in Cancer: Lessons Learned from Clinical Trials and the Energy Balance-Cancer Link. *Frontiers in endocrinology*. 2015;6(MAY):77-.
47. Bollerslev J. Acromegaly--diagnosis and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2000;120(21):2534.
48. Foster JR. The functions of cytokines and their uses in toxicology. *International Journal of Experimental Pathology*. 2001;82(3):171-92.
49. Wu Y, Liu Y, Dong Y, Vadgama J, Wu Y. Diabetes-associated dysregulated cytokines and cancer. *Integrative cancer science and therapeutics*. 2016;3(1):370-8.

50. Wu AH, Yu MC, Tseng C-C, Stanczyk FZ, Pike MC. Diabetes and risk of breast cancer in Asian-American women. *Carcinogenesis*. 2007;28(7):1561-6.
51. Joung KH, Jeong J-W, Ku BJ. The Association between Type 2 Diabetes Mellitus and Women Cancer: The Epidemiological Evidences and Putative Mechanisms. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-12.
52. Laake P. *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2007.
53. Li C, Zhao G, Okoro CA, Wen X-J, Ford ES, Balluz LS. Prevalence of diagnosed cancer according to duration of diagnosed diabetes and current insulin use among U.S. adults with diagnosed diabetes: findings from the 2009 Behavioral Risk Factor Surveillance System.(ORIGINAL ARTICLE: Epidemiology/Health Services Research)(Report). *Diabetes Care*. 2013;36(6):1569.
54. Tromsøundersøkelsen. Om Tromsøundersøkelsen [Internett]. Tromsø: UiT; Publiseringdato ukjent [hentet 08. september 2019]. Tilgjengelig fra: https://uit.no/forskning/forskningsgrupper/sub?p_document_id=367276&sub_id=377965
55. Tromsøundersøkelsen. Tromsø 3 [Internett]. Tromsø: UiT; Publiseringdato ukjent [hentet 08. september 2019]. Tilgjengelig fra: https://uit.no/forskning/forskningsgrupper/sub?sub_id=387081&p_document_id=367276
56. Tromsøundersøkelsen. Tromsø 4 [Internett]. Tromsø: UiT; Publiseringdato ukjent [hentet 08. september 2019]. Tilgjengelig fra: https://uit.no/forskning/forskningsgrupper/sub?sub_id=387082&p_document_id=367276
57. Tromsøundersøkelsen. Tromsø 5 [Internett]. Tromsø: UiT; Publiseringdato ukjent [hentet 08. september 2019]. Tilgjengelig fra: https://uit.no/forskning/forskningsgrupper/sub?sub_id=387083&p_document_id=367276
58. Tromsøundersøkelsen. Tromsø 6 [Internett]. Tromsø: UiT; Publiseringdato ukjent [hentet 08. september 2019]. Tilgjengelig fra: https://uit.no/forskning/forskningsgrupper/sub?p_document_id=367276&sub_id=387084
59. Arnesen K. Opprettelsen av Kreftregisteret. *Tidsskrift for Den norske legeförening*. 2001;121(10):1256-7.
60. National Cancer Institute. Alcohol and Cancer risk [Internett]. USA: National Cancer Institute; Publiseringdato ukjent [oppdatert 13. september 2018; hentet 20 april 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/alcohol/alcohol-fact-sheet>
61. Zaitu M. Light to moderate amount of lifetime alcohol consumption and risk of cancer in Japan. *ACS Journals*. 2019;126:1031-40.
62. HelseDirektoratet. Fysisk aktivitet for voksne og eldre [Internett]. Oslo: HelseDirektoratet; Publiseringdato ukjent [oppdatert 29. april 2019; hentet 30. september 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helseDirektoratet.no/faglige-rad/fysisk-aktivitet-for-barn-unge-voksne-eldre-og-gravide/fysisk-aktivitet-for-voksne-og-eldre>
63. WHO. Body mass index - BMI [Internett]. Danmark: WHO; Publiseringdato ukjent [hentet 23. november 2019]. Tilgjengelig fra: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
64. Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Mons U, Jenab M, Freisling H, Bueno-de-Mesquita B, et al. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods : Meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. *BMC Medicine*. 2016;14(1):urn:issn:1741-7015.

65. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *Bmj*. 2011;342:d1016.
66. Mouw T, Koster A, Wright ME, Blank MM, Moore SC, Hollenbeck A, et al. Education and Risk of Cancer in a Large Cohort of Men and Women in the United States (Education and Cancer Risk). *PLoS One*. 2008;3(11):e3639.
67. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2007.
68. Linkeviciute-Ulinskiene D, Patasius A, Zabuliene L, Stukas R, Smailyte G. Increased Risk of Site-Specific Cancer in People with Type 2 Diabetes: A National Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;17(1):246.
69. Wideroff L, Gridley G, Chow WH, Linet M, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Cancer Incidence in a Population-Based Cohort of Patients Hospitalized With Diabetes Mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(18):1360-5.
70. Nilsen TI, Vatten LJ. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *Br J Cancer*. 2001;84(3):417-22.
71. Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Cartensen B, Magliano DJ. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias and reverse causation.(Report). 2015;38(2):264.
72. Helse- og omsorgsdepartementet. Nasjonal diabetesplan 2017-2021 [Internett]. Oslo: Regjeringen.no; 2017 [hentet 30. september]. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/701afdc56857429080d41a0de5e35895/nasjonal_diabetesplan_171213.pdf

11 Vedlegg



Region: REK nord	Saksbehandler:	Telefon:	Vår dato: 25.04.2019	Vår referanse: 2019/584/REK nord
			Deres dato: 19.03.2019	Deres referanse:
Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser				

Unni Ringberg
Institutt for samfunnsmedisin (ISM)

2019/584 Diabetes og kreft

Forskningsansvarlig institusjon: UiT Norges arktiske universitet
Prosjektleder: Unni Ringberg

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK nord) i møtet 11.4.2019. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven § 10.

Prosjektleders prosjekttomtale

Insidensen av kreft og diabetes har økt kraftig de siste tiårene, og samtidig er det flere studier som antyder mulig assosiasjon mellom disse to sykdomsgruppene. Formålet med prosjektet er å undersøke om det er økt risiko for å få kreft hvis man har diabetes, og om risikoen for kreft øker med økende varighet av diabetes. Samtidig ønsker jeg å finne ut av om undergrupper av personer med diabetes har større risiko enn andre personer med diabetes for å få kreft. I denne studien vil en longitudinell metode benyttes, hvor individer følges over en lengre periode. Dette designet brukes da hensikten med oppgaven er å studere utvikling av kreft hos diabetikere, og derfor må personene følges over tid. I denne studien vil tromsøundersøkelsen nr 3,4,5 og 6 bli brukt, samt kreftregisteret. Man vil dermed følge personene som oppgir at de har diabetes i tromsøundersøkelsen 3-6 og ved hjelp av kreftregisteret finne ut hvor mange som får kreft.

Om prosjektet

Prosjektet er del av en mastergrad i medisin.

Formålet med prosjektet er å undersøke om det er økt risiko for å få kreft hvis man har diabetes, og om risikoen for kreft øker med økende varighet av diabetes.

Data/samtykke

Data som skal brukes er data fra Tromsøundersøkelsen 3, 4, 5 og 6 som allerede er sammenstilt med data fra Kreftregisteret.

Data som skal samles inn er opplysninger om diabetes mellitus, kreft, fysisk aktivitet, alkohol, røyk og BMI, høyde, vekt, alder, kjønn og utdanning.

Det opplyses i søknaden at data utleveres og behandles i avidentifisert form.

Tidligere innhentede samtykker i Tromsøundersøkelsen innbefatter forskning på diabetes og kreft.

Vedtak

REK har gjort en helhetlig forskningsetisk vurdering av alle prosjektets sider og godkjenner det med hjemmel i helseforskningsloven § 10.

Vi gjør samtidig oppmerksom på at etter ny personopplysningslov må det også foreligge et behandlingsgrunnlag etter personvernforordningen. Dette må forankres i egen institusjon. UiT bruker NSD for å ivareta sine plikter på dette området.

Sluttmelding og søknad om prosjektendring

Prosjektleder skal sende sluttmelding til REK nord på eget skjema senest 30.6.2021, jf. helseforskningsloven § 12. Prosjektleder skal sende søknad om prosjektendring til REK nord dersom det skal gjøres vesentlige endringer i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, jf. helseforskningsloven § 11.

Klageadgang

Du kan klage på REKs vedtak, jf. forvaltningsloven § 28 flg. Klagen sendes til REK nord. Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av REK nord, sendes klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag for endelig vurdering.

Med vennlig hilsen

May Britt Rossvoll
Sekretariatsleder

Kopi til: magritt.brustad@uit.no; postmottak@uit.no

12 Sammendrag av kunnskapsevalueringer

Referanse: Wideroff L, Gridley G, Chow WH, Linet M, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Cancer Incidence in a Population-Based Cohort of Patients Hospitalized With Diabetes Mellitus in Denmark. J Natl Cancer Inst. 1997;89(18):1360-5.			Studiedesign: Kohortstudie	
			Grade - kvalitet	Lav kvalitet
Formål		Materiale og metode		Resultater
Konklusjon		Diskusjon/kommentarer/sjekkliste		
Evaluere kreftrisikoen hos personer med diabetes type 1 eller type 2, som var innlagt på sykehuset i Danmark	Innsamling av data Kvinner og menn som var innlagt på sykehuset i Danmark i studieperioden, med diabetes som hoved- eller bidiagnose ble identifisert ved hjelp av Danish Central Hospital Discharge, og koblet opp mot det danske krefregisteret. N= 109 581	I løpet av studieperioden utviklet 8831 diabetikere kreft. Man så en signifikant økt risiko for å utvikle leverkreft (SIR 4,0; 95% KI 3,5-4,6) hos menn med diabetes type 2, og kvinner (SIR 2,1; 95% KI 1,6-2,7). Det ble også funnet økt risiko for nyrekreft (SIR 1,4; 95% KI 1,2-1,6) hos menn og (SIR 1,7; 95% KI 1,4-1,9) hos kvinner. Pankreaskreft hadde SIR på 2,1 hos begge kjønn de fire første årene og deretter fall til 1,3 etter 5-9 år. Det var også økt risiko for livmorhalskreft og gallegangskreft. Etter at det ble justert for fedme økte SIR både for nyrekreft (SIR 2,0; 95% CI = 1.5–2.6) og livmorhalskreft (2.0; 95% CI = 1.6–2.6).	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? NEI • Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? NEI • Var studien prospektiv? JA • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig? JA • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA • Er det utført frafallsanalyser? NEI • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring? NEI • Er den som vurderte resultatene blindet gruppetilhørighet? Ikke oppgitt <p>Styrke: stort antall individer inkludert. Justert for fedme som konfunderende variabel.</p> <p>Svakhet: ikke justert for konfunderende variabler som røyk, sosioøkonomisk status, fysisk aktivitet, alkohol og dermed mulighet for konfunderingsbias. Diabetikerne som er med i studien var rekruttert etter at de ble innlagt på sykehuset i Danmark. Dette medfører at resultatene ikke er generaliserbare, samt at antall med diabetes sannsynligvis er underrapportert.</p>	
Land Danmark	Eksklusjonskriterier Personer som døde i tidsperioden mellom sykehusinnleggelsen og studiestart (n=8106).			
År data innsamling 1977-1989. Studieslutt: 2013	2222 individer utviklet kreft det første året i oppfølgingsperioden og disse krefttypene ble ekskludert, men individene fikk fortsatt være med i studien da de kunne utvikle andre krefttyper			
	Oppfølgingstiden Død, emigrasjon eller frem til 31.12.1993			
	Utfall Kreft			
	Variabler Diabetes, kjønn, fedme			
	Statistiske analyser Chi-kvadrattest			

Referanse: Ohkuma T, Peters S, Woodward M. Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events. Clinical, Translational and Experimental Diabetes and Metabolism. 2018;61(10):2140-54.			Studiedesign: Metaanalyse	
			Grade - kvalitet	Høy kvalitet
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Undersøke om kvinner og menn med diabetes har samme risiko for å utvikle kreft	Innsamling av data og egenskaper hos studiepopulasjon Søk ble gjennomført på PubMed etter kohortstudier som så på assosiasjonen mellom diabetes og kreft, publisert frem til 2016. Artikler ble inkludert hvis de hadde angitt relativ risiko eller tilsvarende for assosiasjonen mellom diabetes og kreft hos begge kjønn. N= 19 239302* (108 artikler),	Totalt var 19 239302 individer med diabetes inkludert *(en studie inkludert hadde ikke oppgitt antall deltakere), og 1082592 utviklet kreft (en studie inkludert hadde ikke oppgitt antall krefttilfeller)	Sjekkliste:	
Konklusjon	Det er økt risiko for å utvikle kreft hos både menn og kvinner med diabetes, men assosiasjonen er sterkere for kvinner enn menn.	Det var økt assosiasjon mellom diabetes og 43 ulike krefttyper hos kvinner og 42 krefttyper hos menn, hvorav 20 krefttyper hos kvinner og 18 krefttyper hos menn var statistisk signifikant (p<0,01)	<ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med oversikten klart formulert? JA • Søker forfatterne etter relevante typer studier? JA • Ble kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert? JA • Hvis resultater fra de inkluderte studiene er slått sammen statistisk i en metaanalyse, var dette fornuftig og forsvarlig? JA • Ble mange nok artikler i analysen valgt ut? JA • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring? JA • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Ikke oppgitt 	
Database	Eksklusjonskriterier (n=6280)	Relativ risiko for å utvikle kreft hos menn med diabetes var 1,19 (95% KI 1,13-1,25) og 1,27 (95% KI 1,21-1,32) hos kvinner	Styrke: stort antall individer inkludert	
Pubmed	Hvis studiene ikke hadde justert for alder, eller kun inkluderte data for ett kjønn	Kvinner hadde mer enn 6% høyere risiko for utvikling av kreft sammenliknet med menn med diabetes (RRR 1,06, 95% KI 1,03-1,09)	Svakhet: mangler informasjon om diabetes-varighet, grad av glykemisk kontroll.Endepunktet varierte i ulike studier	
År data innsamling	Utfall	Kvinner med diabetes hadde signifikant høyere relativ risiko for kreft i munnhule (RRR 1.13, 99% KI 1.00-1.28, magesekk (RRR 1.14, 99% KI 1.07-1.22, nyre (RRR 1.11 99% KI 1.04, 1.18)og leukemi (RRR 1.15, 99% KI1.02-1.28) , sammenliknet med menn. Det ble også observert lavere risiko for utvikling av leverkreft hos kvinner med diabetes (RRR 0.88, 99% KI 0.79-0.99)		
2016	Kreft			
	Statistiske analyser			
	Egger`s og Begg`s test			
	Chi-squared (χ^2) test			

Referanse: Li C, Zhao G, Okoro CA, Wen X-J, Ford ES, Balluz LS. Prevalence of diagnosed cancer according to duration of diagnosed diabetes and current insulin use among U.S. adults with diagnosed diabetes: findings from the 2009 Behavioral Risk Factor Surveillance System.(ORIGINAL ARTICLE: Epidemiology/Health Services Research)(Report). Diabetes Care. 2013;36(6):1569			Studiedesign: Pasientserier	
			Grade - kvalitet	Lav kvalitet
Formål		Materiale og metode		Resultater
Estimere prevalensen av kreft basert på varighet av diabetes og insulinbruk		Innsamling av data/inklusionskriterier Dataene er hentet fra Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) som er en telefonbasert spørreundersøkelse som samler inn data fra 50 stater i USA hos individer over 18 år. 34 424 individer ble rekruttert, og etter eksklusjon ble 25 964 individer inkludert i studien		Risikoen for å utvikle kreft øker med varigheten av diabetes ($p < 0,0001$). Hos individer med type 2 diabetes så man at prevalensen av kreft var økt hos individer som hadde hatt diabetes i 15 år eller mer, sammenliknet med individer som hadde hatt diabetes i mindre enn 15 år, med en prevalensratio på 1,6 (95%KI 1,3-1,9) hos menn og en prevalensratio på 1,8 (95% KI 1,5-2,1) hos kvinner. Det ble også funnet 30% høyere risiko for å utvikle kreft hvis individene med type 2 diabetes bruke insulin, sammenliknet med personer som ikke brukte insulin.
Konklusjon		Eksklusjonskriterier Deltakere hvor en manglet informasjon om insulinbruk, diabetes alder og utvalgte kovariater, ble ekskludert. Personer som fikk kreft før de fikk diabetes ble også ekskludert (n=8460)		Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? JA • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? NEI • Var inklusionskriteriene klart definert? JA • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? Ukjent • Var responderaten høy nok? JA • Frafallsanalyse? NEI • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? NEI • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? NEI • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet? JA • Var registreringen prospektiv? NEI • Var oppfølgingen lang nok? Ukjent • Annen litteratur som støtter resultatene? JA
Land		Utfall: kreft		Styrke: stor studiepopulasjon, som justerer for flere konfunderende faktorer.
USA		Variabler/ viktige konfunderende faktorer Diabetes mellitus/ alder, kjønn, etnisitet, utdanning, røykestatus, alkoholinntak, BMI, fysisk aktivitet		Svakhet: informasjonen er selvrapporert, og kan involvere recall-bias. Varigheten av diabetes representerer sannsynligvis ikke «nøyaktig» varighet da mange diabetikere er asymptotiske i mange år før diagnosen. Informasjon om type, mengde og hvor lenge individene hadde brukt insulin manglet. Informasjon om konfunderende faktorer ble hentet ved baseline og kan ha endret seg i løpet av studieperioden. I tillegg blir individer som er innlagt på sykehuset eller andre institusjoner ekskludert, noe som bidrar til at utvalget ikke nødvendig er representativt med tanke på den generelle befolkningen
År data innsamling		Statistiske metoder Log-lineær regresjon		
2009				

Referanse: Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Mons U, Jenab M, Freisling H, Bueno-de-Mesquita B, et al. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods : Meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. BMC Medicine. 2016;14(1):urn:issn:1741-7015.			Studiedesign: Kohortstudie
		Grade - kvalitet	Middels kvalitet
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke assosiasjonen mellom røyking og kreftinsidens og mortalitet	Innsamling av data/inklusionskriterier Dataene er hentet fra CHANCES – multi-country study, som henter data fra prospektive kortstudier i Europa og USA. Informasjon om dødsårsak ble hentet fra regionale registre. N= 897 021	Totalt fikk 140 205 individer kreft og 53 164 deltakere døde av kreft. Røyk hadde økt assosiasjon for både kreftinsidens og mortalitet for alle typer kreft, både hos yngre enn 65 år og eldre (HR 1,44, 95% KI 1,28-1,63). Røykere hadde økt risiko for å utvikle kreft i lunge (HR 13,1, 95% KI 9,9-17,3), hode og nakke (HR 2,89, 95% KI 1,98-4,21), samt for mortalitet av disse krefttypene. Jo lengre tid det var siden røykeslutt, jo mindre kreftrisiko hadde man (røykeslutt≥20 år HR 0,75, 95% KI 0,7-0,8), med høyest risikoreduksjon for lungekreft. Røykere hadde også økt risiko for å utvikle kreft i kolon, rektum, magesekk og pankreas.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ukjent • Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? NEI • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ukjent • Var studien prospektiv? JA • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig? JA • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA • Er det utført frafallsanalyser? NEI • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ukjent • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring? JA • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Ikke oppgitt <p>Styrke: stort antall individer inkludert, data fra kohortstudier medfører at en unngår recall-bias som ved for eksempel retrospektive studier.</p> <p>Svakhet: Røykestatus er selvrapportert, og var kun registrert ved baseline, noe som betyr at noen deltakere kan ha sluttet å røyke under studieperioden. Dette medfører at risikoen for å utvikle kreft hos røykere kan være underestimert. I tillegg kan ikke-røykere eller tidligere-røykere ha begynt å røyke, noe som kan føre til en overestimering av kreftrisikoen i disse gruppen. Det er justert for viktige konfundere, men ikke diett og familiehereditet</p>
Konklusjon	Eksklusjonskriterier Pasienter som hadde prevalent kreft ved baseline ble ekskludert (n=52 129). Deltakere med manglende kovariat-verdier ble også ekskludert (n=76 441)	Individer som sluttet å røyke hadde signifikant forsinkelse i antall år for utvikling av kreft med opp til 3,2 år for kolorektalkreft, opp til 5,6 år for magesekkreft og opp til 10,4 år for pankreaskreft. Røykere hadde forøvrig lavere risiko for å utvikle kreft i prostata, men høyere prostatakreft-mortalitet. Tid etter røykeslutt var ikke signifikant assosiert med prostatakreftutfall, men man så 1,7 år forsinkelse i mortalitet hos individer som sluttet å røyke for mer enn 20 år siden.	
Røyk medførte økt risiko for å utvikle kreft, i tillegg til økt dødelighet	Utfall Kreft, ICD 10 C00-C97		
Land			
USA og Europa			
År data innsamling			
Ukjent	Variabler/konfunderende faktorer Røykestatus/alder, kjønn, utdanning, fysisk aktivitet, diabetes mellitus, BMI, alkoholinntak		
	Statistiske analyser Cox proporsjonale hazard regresjonsmodell		

Referanse: Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. <i>Bmj</i> . 2011;342:d1016			Studiedesign: Kohortstudie
			Grade - kvalitet Middels kvalitet
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke assosiasjonen mellom aktiv og passiv røyking og invasiv brystkreft hos postmenopausale kvinner	Innsamling av data/inklusionskriterier Dataene er hentet fra The Women's Health Initiative (WHI) i USA, og inkluderte kvinner i alderen 50-79 år som var rekruttert fra 40 ulike kliniske sentre i USA. N=79 990	Det var 3520 deltakere som utviklet invasiv brystkreft i løpet av studieperioden. Det var en signifikant ($p < 0,05$) assosiasjon mellom brystkreft og økt fødealder, individer som var nullipara, hadde høyere utdanning, var etnisk hvit, hadde brukt østrogen og progesteron hormonerterapi, høyere inntak av alkohol og hereditet for brystkreft. 88,1 % av kvinner som utviklet brystkreft hadde vært utsatt for passiv røyking, samt flere kvinner var eksponert for passiv røyk i barnealder.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA • Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA • Var studien prospektiv? JA • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig? JA • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA • Er det utført frafallsanalyser? NEI • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? NEI • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring? JA • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Ikke oppgitt
Konklusjon	Eksklusjonskriterier Personer som planla å flytte innen tre år, eller hadde komorbiditet i form av demens, alkoholisme eller rusavhengighet ble ekskludert (n=ukjent). I tillegg ble individer som hadde kreft ved studiestart (n= 12 075), bortsett fra non-melanom ekskludert.	Risikoen for å utvikle brystkreft var elevert med 9% hos tidligere-røykere (HR 1.09; 95% KI 1.02 to 1.17) og 16% (HR 1.16 95% KI 1.00 to 1.34) hos nåværende røykere. Brystkreft var også signifikant assosiert med pack-years, og omvendt relatert til alder ved røykeslutt. Den høyeste risikoen for å utvikle brystkreft ble funnet hos kvinner som hadde røykt i 50 år eller flere (HR 1,35; 95% KI 1,03-1,77). Hos tidligere-røykere var det en signifikant invers assosiasjon mellom antall år siden røykeslutt og risikoen for å utvikle brystkreft. Risikoen for å utvikle brystkreft vedvarte i opptil 20 år etter røykeslutt	Styrke: stort antall individer inkludert, krefttellellende ble bekreftet av patologer, justert for flere konfunderende variabler.
Land	Individer som hadde ukjent røykestatus (n=1168), og som ikke hadde oppfølgingstid (n=443) ble ikke inkludert i studien		Svakhet: informasjon om røykevaner ble hentet ved baseline, og noen deltakere kan ha endret sine røykevaner i løpet av oppfølgingstiden. Informasjon fra deltakere om eksponering av røyk i barnealder medfører også en sannsynlighet for recall bias. Det ble det ikke hentet informasjon om verken frekvens eller intensitet for eksponering av passiv røyk.
USA			
År data innsamling	Utfall Invasiv brystkreft		
1993-1998	Variabler/konfunderende faktorer Røykestatus, eksponering for passiv røyk, alder, etnisitet, utdanning, BMI, fysisk aktivitet, alkoholinntak, hormonerterapi, menarke-alder, paritet, alder ved fødsel, sivilstatus		
	Statistiske analyser Cox proporsjonale hazard regresjonsmodell		

Referanse: Mouw T, Koster A, Wright ME, Blank MM, Moore SC, Hollenbeck A, et al. Education and Risk of Cancer in a Large Cohort of Men and Women in the United States (Education and Cancer Risk). PLoS One. 2008;3(11):e3639			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet Middels kvalitet
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke om det er en assosiasjon mellom utdanningsnivå og risikoen for å utvikle kreft	Innsamling av data/inklusionskriterier Dataene er hentet fra The National Institutes of Health (NIH) og American Association of Retired Persons (AARP), hvor individer i alderen 50-71 ble invitert i seks ulike stater (California, Florida, Louisiana, New Jersey og Pennsylvania), samt to storbyregioner (Atlanta, Georgia, Detroit, Michigan) N= 498 455	I denne studiepopulasjonen så man at menn og kvinner som var høyere utdannet var mer fysisk aktiv, hadde normal BMI, var ikke-røykere, hadde et mindre alkoholforbruk og kaloriinntak, sammenliknet med individer som var mindre utdannet.	Sjekkliste:
Konklusjon	Eksklusjonskriterier Personer som hadde prevalent kreft (n= 52 586), flyttet eller døde før de mottok spørreskjemaet (n=12) og individer som ikke hadde svart på spørsmålet om utdanning (n=15349) ble ekskludert.	Menn som ikke hadde fullført videregående skole hadde høyere risiko for å utvikle kreft (RR= 1,15, 95% KI 1,10-1,19), sammenliknet med individer med master og doktorgrad. Assosiasjonen var størst for røykerelaterte krefttyper, med en aldersjustert relativ risiko på 2,41 (2,22-2,62). Menn som ikke hadde fullført videregående skole hadde signifikant høyere risiko for å utvikle kreft i hode og nakke (RR 1,98, 95% KI 1,54-2,54), spiserør (RR 2,64, 95% KI 1,86-3,75), magesekk (RR 2,32, 95% KI 1,68-3,18), kolon (RR 1,31, 95% KI 1,12-1,53), rektum (RR 1,68, 96% KI 1,32-2,13), lever (RR 1,90, 95% KI 1,22-2,95), pleura (RR 4,01, 95% KI 1,91-8,42) og blære (RR 1,56, 95% KI 1,33-1,83). Det ble også observert en signifikant redusert risiko for å utvikle kreft i prostata (RR 0,79, 95% KI 0,74-0,85) og melanom (RR 0,43, 95% KI 0,35-0,54) hos personer med lavere utdanning.	<ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ukjent • Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? NEI • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ukjent • Var studien prospektiv? JA • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig? JA • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA • Er det utført frafallsanalyser? NEI • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring? JA • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Ikke oppgitt
Land	USA	Hos kvinner som ikke hadde fullført videregående skole var kreft risikoen redusert (RR 0,93, 95% KI 0,87-0,99). Når det gjaldt røykerelaterte krefttyper så man forøvrig en økt risiko hos kvinner med lavere utdanning (RR 1,66, 95% KI 1,43-1,92). Kvinner med lavere utdanning hadde signifikant høyere risiko for å utvikle kreft i kolon (RR 1,60, 95% KI 1,24-2,5), lunge (RR 2,14, 95% KI 1,79-2,56), og nyrekreft (RR 1,68, 95% KI 1,12-2,54). Det ble observert en redusert risiko for å utvikle invasiv brystkreft (RR 0,72, 95% KI 0,61-0,84), livmorhalskreft (RR 0,67, 95% KI 0,51-0,89) og melanom (RR 0,33, 95% KI 0,22-0,51) hos kvinner med lavere utdanning	Styrke: stor studiepopulasjon, som justerer for flere konfunderende faktorer. Svakhet: medlemmer av AARP er mer utdannet enn den amerikanske befolkningen, noe som begrenser overførbareheten til den generelle befolkningen
År data innsamling	1995/96 - 2003		
	Utfall: Kreft		
	Viktige konfunderende faktorer Utdanning, alder, etnisitet, diett, BMI, alkoholforbruk, røyk, sivilstatus, kreft arvelighet		
	Statistiske metoder Cox proporsjonale hazard regresjonsmodell		

Referanse: Linkeviciute-Ulinskiene D, Patasius A, Zabuliene L, Stukas R, Smailyte G. Increased Risk of Site-Specific Cancer in People with Type 2 Diabetes: A National Cohort Study. Int J Environ Res Public Health. 2019;17(1):246.			Studiedesign: Kohortstudie
			Grade - kvalitet Lav kvalitet
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Evaluere kreftrisikoen hos personer med type 2 diabetes i Litauen	Innsamling av data Data er hentet fra National Health Insurance Fund database (NHIF), som har data fra de fleste helsetjenestene i Litauen. Dataene ble koblet opp mot det Litauanske nasjonale krefregisteret	I løpet av studieperioden utviklet 5959 menn og 6661 kvinner kreft. Hos kvinner så man en signikant assosiasjon mellom diabetes type 2 og alle typer kreft (SIR 1,16, 95% KI 1,14-1,19), men hos menn så man signifikant økt risiko for enkelte typer kreft; lever (SIR 2.11, 95% CI 1.79–2.49), pankreas (SIR 1.77, 95% CI 1.57–1.99), nyre (SIR 1.46, 95% CI 1.31–1.62), thyroidea (SIR 1.83, 95% CI 1.32–2.54), kolorektalkreft (SIR 1.23, 95% CI 1.14–1.33), melanom (SIR 1.40, 95% CI 1.11–1.76), non–melanom hudkreft (SIR 1.14, 95% CI 1.05–1.23), mannlige kjønnsorgan (SIR 1.86, 95% CI 1.27–2.71) og andre endokrine organer(SIR 1.96, 95% CI 1.05–3.64)	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ukjent • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? NEI • Var studien prospektiv? JA • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? JA • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA • Er det utført frafallsanalyser? NEI • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? NEI. Lang oppfølgingstid, men burde vært fulgt opp i minst 15 år • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring? NEI • Er den som vurderte resultatene blindet gruppetilhørighet? Ikke oppgitt
Konklusjon	Inklusjonskriterier Kvinner og menn med type 2 diabetes over 40 år registrert i NHIF fra 2000 til 2012, som også bruke antidiabetika ble inkludert N= 127 290	Bifunn: Man så en invers assosiasjon mellom diabetes type 2 og enkelte typer kreft. Kreft i munnhule (SIR = 0.49, 95% CI = 0.39-0.62), spiserør (SIR 0.50, 95% CI 0.37–0.66), larynx (SIR 0.57, 95% CI 0.44-0.73), lunge og trakea (SIR 0.53, 95% CI 0.48–0.58) hos menn, og multipel myelom (SIR 0.74, 95% CI 0.57-0.96) og leukemi (SIR 0.81, 95% CI 0.68–0.97) hos kvinner	Styrke: stort antall individer inkludert, lang oppfølgingstid Svakhet: ikke justert for konfunderende variabler som røyk, overvekt, sosioøkonomisk status, kreft arvet og dermed mulighet for konfunderingsbias. I tillegg er det kun personer som behandles med antidiabetikum som er inkludert for å unngå falsk type 2 diabetes mellitus klassifikasjon, men dette medfører også at personer med type 2 diabetes som ikke behandles med medisiner, men fysisk aktivitet og riktig kosthold, ikke inkluderes
Personer som hadde diabetes mellitus type 2 hadde økt risiko for å utvikle enkelte type kreft, sammenliknet med ikke-diabetikere	Ekksklusjonskriterier Personer som fikk kreft før de fikk diabetes ble ekskludert i studien (n=8230)		
Land			
Litauen			
År data innsamling			
01.01.2000 - 31.12.2012	Oppfølgingstiden Død, emigrasjon eller frem til 31.12.2012		
	Utfall Kreft		
	Variabler Alder, diabetes, kjønn		
	Statistiske analyser SIR ble beregnet som en ratio ut ifra antall observerte krefityper hos personer med diabetes type 2, og det forventede antall observerte krefityper i den generelle Litauanske befolkningen. 95% konfidensintervall ble beregnet ved å bruke Poisson regresjon		

Referanse: Nilsen H, Vatten LJ. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. Br J Cancer. 2001;84(3):417-22.

Studiedesign: Kohortstudie

Grade - kvalitet

Middels kvalitet

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke assosiasjonen mellom kolorektalkreft og BMI, fysisk aktivitet, blodsukker og diabetes mellitus	Innsamling av data/inklusionskriterier Dataene er hentet fra HUNT helseundersøkelse, som inkluderte kvinner og menn på 20 år eller eldre N=75 219	I løpet av studieperioden på 12 år med 751 922 person-år var det 730 individer som utviklet kreft Det var ikke en signifikant assosiasjon mellom BMI og risikoen for å utvikle kolorektalkreft. Menn med høyt nivå av fysisk aktivitet hadde omtrent 50% lavere risiko for å utvikle kolorektalkreft, sammenliknet med menn med lav fysisk aktivitet (RR=0,54; KI 0,37-0,79). Det var en ikke-signifikant assosiasjon mellom diabetes mellitus og kolorektalkreft (R=0,66; 95% KI 0,35-1,24) hos menn, mens kvinner med diabetes hadde derimot 55% signifikant høyere risiko for å utvikle kolorektalkreft (RR=1,55; 95% KI 1,04-2,31). Kvinner med ikke-fastende blodsukker lik eller over 8,0 mmol hadde også dobbel så høy risiko for å utvikle kolorektalkreft, sammenliknet med kvinner med lavere blodsukker(RR 1,98; 95% KI 1,31-2,98)	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA • Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA • Var studien prospektiv? JA • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig? JA • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA • Er det utført frafallsanalyser? NEI • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? NEI • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring? JA • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Ikke oppgitt <p>Styrke: stort antall individer inkludert, justert for flere konfunderende faktorer Svakhet: ikke justert for røyk. Skiller ikke mellom undergrupper av diabetes.</p>
Konklusjon	Eksklusjonskriterier Personer som fikk kreft før de fikk diabetes ble ekskludert i studien (n=8230)		
Redusert risiko for å utvikle kreft ved fysisk aktivitet. Diabetes og høyt blodsukker hos kvinner var assosiert med høyere risiko for å utvikle kolorektalkreft	Oppfølgingstiden Død, emigrasjon eller frem til 01.01.1996		
Land	Utfall		
Norge	Kolorektalkreft		
År data innsamling	Variabler/konfunderende faktorer		
Studiestart: 1984-1986 Studieslutt: 1996	Alder, diabetes, BMI, fysisk aktivitet, diabetes mellitus, blodsukker, sivilstatus og utdanning		
	Statistiske analyser Cox proporsjonale hazard regresjonsmodell		

Referanse: Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Cartensen B, Magliano DJ. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias and reverse causation.(Report). 2015;38(2):264.			Studiedesign: Kohortstudie
			Grade - kvalitet Middels kvalitet
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Kartlegge risiko for kreft insidens og mortalitet hos diabetikere, sammenliknet med den generelle australske populasjonen	Innsamling av data og egenskaper hos studiepopulasjon Dataene er hentet fra National Diabetes Service Scheme (NDSS) i Australia (som leverer diabetesrelaterte produkter) fra 1997-2008, og var koblet opp mot dødsregisteret og kreftregisteret. N=953 382	Diabetes type 1: Økt risiko for å utvikle kreft hos personer med diabetes type 1, men kun signifikant assosiasjon hos kvinner (95% KI, 0,96-1,09 for menn og 1,04-1,17 for kvinner). Hos kvinner var det økt risiko for kreft i pankreas, lever, magesekk, spiserør, skjoldbruskkjertel, hjerne, lunge, eggstokk, livmorhals, kolon og rektum. Hos menn var insidensen hos de samme krefttypene høyere, men færre var signifikant. Man så en redusert risiko hos diabetikere for å utvikle prostata-kreft. Signifikant mortalitetsratio hos individer med diabetes type 1, ved kreft i pankreas, lever, nyre og non-Hodgkinslymfom hos menn, og hjerne og livmorhalskreft hos kvinner. For alle krefttyper var SMR 1,19 (95% KI, 1,07-1,33) hos menn og 1,13 (95% KI 1,17-1,49) hos kvinner.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? NEI • Var studien prospektiv? JA • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? JA • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? JA • Er det utført frafallsanalyser? NEI • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring? NEI • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Ikke oppgitt
Konklusjon	Inklusjonskriterier Alle individer med type 1 eller type 2 diabetes registrert i NDSS fra 1997 til 2008	Diabetes type 2: Økt signifikant risiko for kreft hos personer med diabetes type 2 (95% KI, 1,07-1,09 for menn og 1,20-1,23 for kvinner). Man så økt risiko for alle krefttyper, utenom hjerne, testikkelkreft, samt anal og spiserørskreft hos kvinner. Man så signifikant redusert risiko for melanom og prostatakreft hos personer med diabetes type 2. Høyest risiko var observert for lever og pankreaskreft. For alle krefttyper var SMR 1,03 (95% KI, 1,01-1,04) hos menn og 1,13 (95% KI 1,11-1,15) hos kvinner.	Styrke: stort antall individer inkludert i studien, lang oppfølgingstid, skiller mellom undergrupper av diabetes
Både diabetes type 1 og 2 er assosiert med økt risiko i kreftinsidens og mortalitet	Ekksklusjonskriterier Personer som fikk kreft før de fikk diabetes ble ekskludert (n=33 621)		Svakhet: ikke justert for konfunderendefaktorer som røyk, overvekt, sosioøkonomisk status, kreft arveav, farmakologisk diabetesbehandling. Underrapporterer sannsynligvis diettkontrollerte diabetikere som ikke trenger diabetesrelaterte produkter, da disse ikke registreres i NDSS
Land	Variabler Alder, diabetes, kjønn		
Australia	Oppfølgingstid Død, frem til pasientene fulgte 75 år, frem til utfall eller ved studieslutt 31.12.2008		
År data innsamling	Utfall Kreft, død grunnet kreftsykdom		
1997-2008	Statistiske analyser Cox proporsjonale hazard regresjonsmodell		