

Irina Bosek<sup>1</sup>, Roman Kuczerowski<sup>1</sup>, Tomasz Miłek<sup>3</sup>, Michał Rabijewski<sup>1</sup>,  
Beata Kaleta<sup>2</sup>, Monika Kniotek<sup>2</sup>, Piotr Ciostek<sup>3</sup>, Paweł Piątkiewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Katedra Immunologii Klinicznej, Instytut Transplantologii w Warszawie

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

# Stężenie interleukiny 2 i interleukiny 10 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i rakiem okrężnicy

The levels of interleukin-2 and interleukin-10 in patients with type 2 diabetes and colon cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Bosek I, Kuczerowski R, Miłek T et al. The levels of interleukin-2 and interleukin-10 in patients with type 2 diabetes and colon cancer. Clin Diabetol 2018; 7, 2: 114–121. DOI: 10.5603/DK.2018.0006.

Należy cytować wersję pierwotną.

## STRESZCZENIE

**Wstęp.** U chorych na cukrzycę stwierdza się istotnie zwiększone ryzyko raka jelita grubego. Mogą być za to odpowiedzialne m.in. zaburzenia układu immunologicznego. Istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej odgrywają cytokiny — interleukina 2 (IL-2) i interleukina 10 (IL-10). Celem pracy była ocena stężenia we krwi wybranych cytokin — IL-2 oraz IL-10 — u pacjentów z cukrzycą typu 2 i rakiem jelita grubego w porównaniu z osobami z cukrzycą typu 2 bez raka jelita grubego, z rakiem jelita grubego bez cukrzycy oraz bez obu tych patologii.

**Materiał i metody.** Do badania włączono 80 chorych, których podzielono na 4 grupy — grupa 1 (24 osoby) z cukrzycą typu 2, grupa 2 (24 osoby) — z rakiem jelita grubego bez cukrzycy, grupa 3 (10 osób) — z rakiem jelita grubego oraz cukrzycą typu 2, grupa 4 (22 osoby) — grupa kontrolna bez cukrzycy oraz bez raka jelita grubego. Wszyscy pacjenci mieli wykonaną kolonoskopię. U osób z nowotworem jelita grubego potwierdzono rozpoznanie w badaniu histopatologicznym. Przeprowadzono badania laboratoryjne obejmujące ocenę glikemii na czczo,

stężenie insuliny i peptydu C oraz odsetek hemoglobiny glikowanej HbA<sub>1c</sub>. Stężenie IL-2 i IL-10 oznaczano metodą immunoenzymatyczną, stosując zestawy Human IL-2 ELISA KIT i Human IL-10 (DIACLONE Research, Francja).

**Wyniki.** W grupie osób z cukrzycą typu 2 i rakiem jelita grubego stwierdzono statystycznie wyższe wartości stężenia interleukiny 2 ( $4,21 \pm 1,61$  SE pg/ml) w porównaniu z innymi grupami pacjentów (grupa 1 —  $1,57 \pm 0,44$  SE pg/ml, grupa 2 —  $1,64 \pm 0,27$  SE pg/ml, grupa 4 —  $1,95 \pm 0,47$  SE pg/ml;  $p < 0,05$ ). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem stężeń IL-10. Obserwowano statystycznie istotny wyższy poziom glikemii na czczo oraz hemoglobiny glikowanej w grupach z cukrzycą typu 2 oraz z cukrzycą typu 2 z towarzyszącym rakiem jelita grubego. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w poziomach insulinemii, peptydu C ani wskaźnika HOMA-IR.

**Wnioski.** W grupie osób z cukrzycą typu 2 i rakiem jelita grubego stwierdzono statystycznie wyższe wartości stężenia interleukiny 2 w porównaniu z innymi grupami. Podwyższone stężenie IL-2 w surowicy krwi może być wskaźnikiem zwiększonego ryzyka raka jelita grubego u osób z cukrzycą typu 2. Można zasugerować, że pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz podwyższonym stężeniem IL-2 w surowicy krwi powinni być objęci szczególnym nadzorem onkologicznym.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, rak jelita grubego, interleukina 2, interleukina 10

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Paweł Piątkiewicz  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Diabetologii i Endokrynologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa  
Tel./faks: +48 22 326 58 17  
e-mail: [piatkiewicz@op.pl](mailto:piatkiewicz@op.pl)

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Nadesłano: 01.12.2017

Przyjęto do druku: 29.01.2018

**ABSTRACT**

**Introduction.** The risk of colon cancer (CC) development is increased significantly among patients with type 2 diabetes (T2DM). A mechanism responsible for a higher prevalence of CC among diabetic patients may be associated with disturbances of the immune system. Cytokines — interleukin-2 (IL-2) and interleukin-10 (IL-10) play relevant role in the immune response. The aim of this study was to investigate the differences in the immunological state in terms of IL-2 and IL-10 levels among groups of patients with T2DM, patients with CC, patients with T2DM and CC and patients without these diseases.

**Material and methods.** 80 patients were included in the tests and split into 4 groups: group 1 — 24 patients with T2DM, group 2 — 24 patients with CC, group 3 — 10 patients with CC and T2DM, and group 4 — 22 persons without T2DM or CC. Colonoscopy was performed for all the patients. All cases of colon cancer were confirmed by histopathological examination. Laboratory measurements included blood tests such as fasting glucose, insulin, C-peptide and HbA<sub>1c</sub>. The serum concentration of IL-2 and IL-10 was determined by the immunoenzymatic (ELISA) method.

**Results.** The concentration of IL-2 was statistically higher in the group of patients with T2DM and CC than in the groups of patients without those diseases ( $4.21 \pm 1.61$  SE pg/ml vs. group 1 —  $1.57 \pm 0.44$  SE pg/ml, group 2 —  $1.64 \pm 0.27$  SE pg/ml, group 4 —  $1.95 \pm 0.47$  SE pg/ml;  $p < 0.05$ ). There were no statistically significant differences in the concentrations of IL-10 in patients with T2DM and CC compared with other subjects. The level of fasting glucose and HbA<sub>1c</sub> in the groups of patients with T2DM (group 1) and T2DM with CC (group 3) was statistically higher than in the groups of patients without T2DM. There were no statistically significant differences between the groups in levels of insulin, C-peptide and HOMA-IR.

**Conclusions.** The concentration of IL-2 was statistically higher in the group of patients with T2DM and colon cancer than in other groups. Elevated level of IL-2 can be a marker of an increased risk of CC in people with type 2 diabetes. It might be useful in indicating a group of patients with differences in immune system particularly susceptible to the development of colon cancer.

**Key words:** type 2 diabetes, colon cancer, interleukin-2, interleukin-10

**Wstęp**

Rak jelita grubego (CC, *colon cancer*) jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych na świecie.

Jest to trzeci najczęściej występujący nowotwór u obu płci, który jest również drugą co do częstości przyczyną zgonu z powodu choroby nowotworowej na świecie [1, 2]. Wysokie rozpowszechnienie CC wśród chorych na cukrzycę zostało potwierdzone w licznych badaniach epidemiologicznych [3–5]. W Polsce liczba chorych na cukrzycę typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes*) przekroczyła 3 miliony. Szacuje się, że w tej grupie znajduje się około 25% pacjentów z niezdiagnozowaną cukrzycą [6]. Istotnym mechanizmem, który może wpływać na występowanie nowotworów u chorych na cukrzycę, jest zakłócona funkcja układu odpornościowego. Interleukiny odgrywają kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej. Interleukiny IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-17, IL-35 mogą uczestniczyć w rozwoju i proliferacji CC [7–13].

Interleukina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) jest wydzielana przez komórki odpornościowe, stromalne i nowotworowe. Podwyższone stężenie IL-1 $\beta$  wiąże się ze wzrostem i inwazją raka okrężnicy [7].

Interleukina 2 (IL-2) wpływa na różnicowanie, proliferację i aktywność limfocytów. Jest to kluczowy czynnik zwiększający proliferację limfocytów T regulatorowych (Treg). Zwiększona liczba limfocytów Treg w raku okrężnicy wiązała się z progresją nowotworu i wyższą częstością występowania przerzutów [8, 9].

Interleukina 2 jest wytwarzana głównie przez limfocyty T pomocnicze (Th, *T helper*) CD4+ w drugorzędowych narządach limfatycznych (np. węzły chłonne) i limfocytach T CD8+, komórkach o naturalnej cytotosycywności (NK, *natural killer*) i limfocytach T typu NK (NKT). Interleukina 2 może być również wydzielana przez aktywowane komórki dendrytyczne (DC, *dendritic cells*) i komórki tuczne [14].

Wytwarzanie IL-2 przez limfocyty T CD4+ i CD8+ jest indukowane przez antygen. Jest ono regulowane między innymi przez czynnik transkrypcyjny BLIMP1 (*B lymphocyte-induced maturation protein 1*, białko regulujące końcowe dojrzewanie limfocytów B), który hamuje syntezę IL-2. Jednocześnie IL-2 aktywuje BLIMP1. Komórki o niskiej ekspresji BLIMP1 mogą wytwarzać duże ilości IL-2. Przedłużona stymulacja receptora komórek T (TCR, *T cell receptor*) przez antygeny prowadzi do zwiększenia aktywności BLIMP1 i zmniejszenia produkcji IL-2 [15, 16].

Główne działanie IL-2 obejmuje stymulację proliferacji limfocytów Treg, aktywację limfocytów T cytotosycywnych, zwiększanie zdolności cytolitycznej komórek NK, proliferację limfocytów B i hamowanie różnicowania limfocytów Th17. Limfocyty Treg mogą regulować odpowiedź limfocytów T CD8+, ograniczając wytwarzanie IL-2, zmniejszając liczbę limfocytów T CD8+ i stymulując generację limfocytów T pamięci. Stymulacja limfocytów Treg przez IL-2 może być przyczyną rozwoju tolerancji wobec antygeny nowotworowego [17].

Interleukina 6 (IL-6) jest czynnikiem wspomagającym wzrost nowotworów jelita grubego. U chorych z CC podwyższone stężenie IL-6 obserwowano zarówno w surowicy, jak i tkance nowotworowej. Interleukina IL-6 jest wytwarzana przez monocyty, makrofagi, fibroblasty, limfocyty B, limfocyty T, a także przez komórki nowotworowe. W przewlekłym zapaleniu istotnym źródłem IL-6 są limfocyty T [10].

Interleukina 10 (IL-10) odgrywa ważną rolę w stanach zapalnych, alergii i rozwoju nowotworów. Głównymi źródłami IL-10 są limfocyty T CD4+ (Th1, Th2, Treg, Th17). Może być ona również wydzielana przez limfocyty T CD8+, monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne, limfocyty B, eozynofile i komórki tuczne [11].

Nieimmunologiczne źródła komórek IL-10 obejmują keratynocyty, komórki nabłonka, a nawet komórki nowotworowe. Niezbędnym warunkiem wytwarzania IL-10 przez limfocyty T jest ich aktywacja przez komórki prezentujące antygen [11, 18, 19].

Interleukina 10 ma działanie przeciwzapalne. Hamuje ona wytwarzanie prozapalnych cytokin, takich jak IL-1, IL-6, IL-12 i czynnik martwicy. Może również stymulować aktywację limfocytów B i przedłużać przeżycie tych komórek. Interleukina IL-10 zwiększa dostępność antygenów związanych z nowotworem (TAA, *tumour associated antigens*) przez stymulację komórek NK powodujących cytolizę komórek nowotworowych. Jednocześnie oddziaływanie IL-10 na komórki dendrytyczne może prowadzić do anergii limfocytów T CD8+ wobec TAA [18, 20].

Progresja CC może się wiązać ze wzrostem stężenia IL-10 w surowicy. U chorych na raka jelita grubego z wysokim przedoperacyjnym stężeniem IL-10 w surowicy stwierdzono niski odsetek przeżyć. Może to sugerować, że IL-10 wspomaga rozwój nowotworu u chorych z CC. Progresja CC może być również związana ze zmianą produkcji cytokin przez komórki Treg z IL-10 na IL-17. Wiązanie IL-10 z jej receptorem aktywuje czynniki transkrypcyjne STAT1, STAT3 i STAT5. Rola IL-10 w rozwoju i progresji CC jest złożona i może wiązać się z supresją lub stymulacją układu immunologicznego [11, 21, 22].

Interleukina 17 (IL-17) jest prozapalną cytokiną i czynnikiem wspomagającym wzrost nowotworu w przypadku raka okrężnicy. Jest wydzielana przez różne komórki, między innymi przez limfocyty T (głównie komórki Th17), komórki NK i neutrofile [12].

Interleukina 35 (IL-35) jest cytokiną przeciwzapalną. Jak wykazano w chińskim badaniu, IL-35 może mieć działanie hamujące progresję raka okrężnicy [13].

Istnieje potrzeba dalszej oceny wpływu interleukiny na rozwój raka okrężnicy.

## Cel badania

Celem badania było wykazanie różnic w układzie odpornościowym na podstawie oceny stężenia wybranych cytokin — IL-2 i IL-10 — u pacjentów z T2DM i współistniejącym CC w porównaniu z grupą chorych na CC bez T2DM, grupą chorych na T2DM bez CC oraz grupą kontrolną bez T2DM i CC. Przeprowadzono analizy w celu zidentyfikowania możliwych zależności między stężeniami IL-2 i IL-10 a ryzykiem rozwoju CC u chorych na T2DM.

## Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii oraz Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej Akademii Medycznej w Warszawie oraz Klinice Chorób Metabolicznych i Gastroenterologii Instytutu Żywności i Żywienia w Warszawie. Badanie zostało zatwierdzone przez lokalną komisję bioetyczną i przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską. Przed włączeniem do badania od wszystkich uczestników uzyskano pisemną zgodę na udział w nim. Zostali oni poinformowani o zasadach stosowanych w celu zapewnienia bezpieczeństwa.

Uczestnicy zakwalifikowani do poszczególnych grup zostali poddani badaniu internistycznemu ze szczególnym uwzględnieniem informacji z wywiadu medycznego zebranych w formie ankiety dotyczącej danych demograficznych i środowiskowych, wywiadu chorobowego i rodzinnego. Testy kwalifikacyjne przeprowadzono zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez komisję bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. U wszystkich pacjentów wykonano kolonoskopię. Wszystkie przypadki raka okrężnicy zostały potwierdzone w badaniu histopatologicznym. U osób, u których rozpoznano raka, wykonano tomografię komputerową. Pacjenci z zapalnymi chorobami jelit nie zostali włączeni do badania.

W badaniu wzięło udział 80 chorych podzielonych na 4 grupy: grupa 1 (24 osoby) z T2DM, grupa 2 (24 osoby) z CC, grupa 3 (10 osób) z T2DM i CC oraz grupa 4 (22 osoby) bez T2DM i raka. Kryteria wykluczenia obejmowały wcześniej przebytą chorobę nowotworową, ogólnoustrojową kortykoterapię, ciążę, laktację, ostre zakażenia, uzależnienie od narkotyków i alkoholu. Również pacjenci z niewydolnością nerek, u których stężenie kreatyniny wynosiło powyżej 2 mg/dl, i aktywnością transaminaz przekraczającą 3-krotną wartość górnej granicy zakresu prawidłowego zostali wykluczeni z badania.

Pomiary laboratoryjne wykonano w laboratorium badawczym Wydziału Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz

w Mazowieckim Szpitalu Bródnowskim w Warszawie. Badania laboratoryjne obejmowały: glikemię na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) mierzona w osoczu krwi żyłnej metodą enzymatyczną z oksydazą glukozową i oznaczeniem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, stężenie insuliny i peptydu C określone metodą radioimmunologiczną. Wskaźnik HOMA-IR (wskaźnik insulinooporności oceniany w modelu homeostazy) został obliczony według następującego wzoru: stężenie insuliny na czczo (mj./l) × stężenie glukozy na czczo (mmol/l)/22,5.

Identyfikację IL-2 przeprowadzono w Klinice Immunologii Klinicznej Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Pobrano 5 ml krwi obwodowej z żyły łokciowej do probówek bez antykoagulantów. Następnie krew odwirowano przy prędkości 2000 obrotów na minutę przez 10 minut. Uzyskany supernatant porcjowano do odpowiednio oznakowanych pojemników, a następnie zamrożono (-70°C). Stężenie IL-2 mierzono za pomocą immunoenzymatycznej metody ELISA przy użyciu gotowych zestawów Human IL-2 ELISA (DIACLONE Research, Francja) w dwóch powtórzeniach. Do określenia stężeń IL-10 również zastosowano immunoenzymatyczną metodę ELISA i podobne gotowe zestawy Human IL-10 ELISA (DIACLONE Research, Francja) oraz dwukrotne powtórzenie pomiaru.

W celu porównania między badanymi grupami dla każdej grupy obliczono podstawowe parametry statystyczne charakteryzujące zmienność ocenianych cech. Do parametrów tych należą średnia, odchylenie stan-

dardowe (SD, *standard deviation*), błąd standardowy (SE, *standard error*) i mediana. W celu oceny istotności statystycznej różnic między średnimi przeprowadzono analizę jednoczynnikową metodą Fishera. Porównanie grup pod względem proporcji płci przeprowadzono za pomocą testu niezależności  $\chi^2$ . W celu określenia istotności statystycznej użyto wartości p. Przyjęty poziom istotności statystycznej wynosił 0,05. Analizy przeprowadzono za pomocą programu statystycznego Statistica 10 (StatSoft).

## Wyniki

Badane grupy nie różniły się istotnie między sobą pod względem płci ( $p = 0,278$  w teście  $\chi^2$ ) ani wieku ( $p = 0,093$ ). Średnia wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) we wszystkich grupach była mniejsza niż 30 kg/m<sup>2</sup>, najniższą wartość BMI odnotowano w grupie z CC (tab. 1). Nie stwierdzono istotnych różnic w leczeniu przeciwcukrzycowym między chorymi z T2DM bez CC a pacjentami z T2DM i CC.

Zaobserwowano statystycznie wyższe stężenie IL-2 w grupie chorych z współwystępującymi T2DM i CC niż w innych grupach (tab. 2, ryc. 1). Nie było statystycznie istotnej różnicy w stężeniu IL-10 między grupą chorych, u których występowała i T2DM, i CC a grupami chorych z T2DM, z CC i grupą kontrolną (tab. 2, ryc. 1).

Grupy nie różniły się istotnie pod względem stężenia w surowicy insuliny, peptydu C ani wartości wskaźnika HOMA-IR, jednak zaobserwowano wyższe wartości wskaźnika HOMA-IR i stężenia insuliny

**Tabela 1. Parametry u pacjentów w czterech grupach: grupa 1 — chorzy na cukrzycę typu 2, grupa 2 — chorzy na raka okrężnicy, grupa 3 — chorzy z cukrzycą typu 2 i rakiem okrężnicy, grupa 4 — grupa kontrolna złożona z osób bez cukrzycy typu 2 i raka okrężnicy**

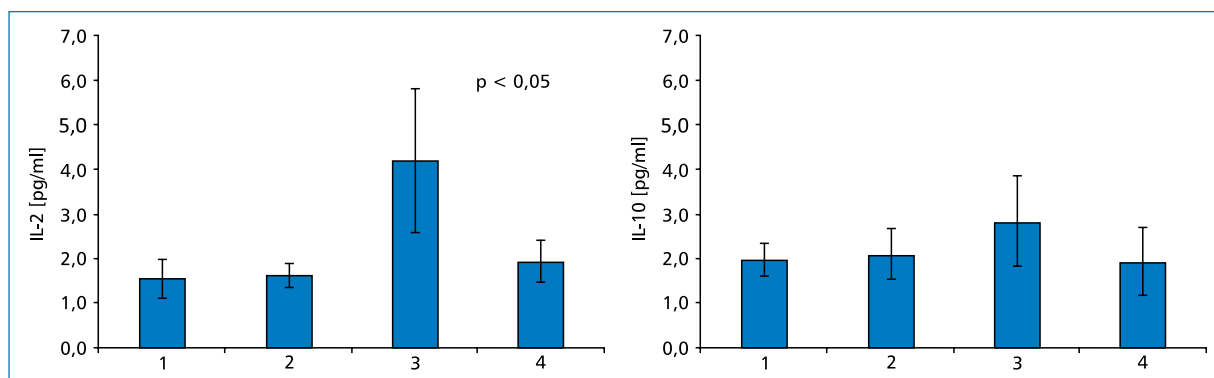
Parametr	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	Grupa 4	p
Liczba chorych	24	24	10	22	
Kobiety/mężczyźni	16/8	12/12	6/4	17/5	
Wiek — średnia (lata)	70,63	67,50	71,50	64,73	0,093
Wiek — odchylenie standardowe	6,43	10,76	9,03	8,96	
BMI — średnia [kg/m <sup>2</sup> ]	29,22	24,99	27,83	27,09	0,028
BMI — błąd standardowy	1,2	0,92	0,65	0,65	
Stężenie insuliny na czczo — średnia [ujm./ml]	12,81	8,91	17,09	9,01	0,2389
Stężenie insuliny na czczo — błąd standardowy	3,64	1,59	4,81	1,27	
Stężenie C-peptydu — średnia [ng/ml]	2,95	2,41	3,38	2,39	0,373
Stężenie C-peptydu — błąd standardowy	0,51	0,29	0,53	0,18	
FPG — średnia [mmol/l]	7,17	4,94	6,36	5,01	0,0001
FPG — błąd standardowy	0,43	0,12	0,48	0,11	
HOMA IR — średnia	4,49	1,96	4,82	1,99	0,053
HOMA IR — błąd standardowy	1,33	0,33	1,51	0,35	

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; FPG (*fasting plasma glucose*) — glikemia na czczo; HOMA IR (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*) — wskaźnik insulinooporności oceniany w modelu homeostazy

**Tabela 2.** Stężenia interleukiny 2 (IL-2) i interleukiny 10 (IL-10) w grupie 1 (cukrzyca typu 2), grupie 2 (rak okrężnicy), grupie 3 (rak okrężnicy i cukrzyca typu 2) i grupie 4 (bez raka okrężnicy i cukrzyca typu 2)

IL-2	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	Grupa 4	p
Średnia [pg/ml]	1,57	1,64	4,21	1,95	0,041
SD	2,07	1,22	5,08	2,04	
SE	0,44	0,27	1,61	0,47	
Mediana	1,05	1,45	3,10	1,20	
IL-10	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	Grupa 4	p
Średnia [pg/ml]	1,97	2,10	2,84	1,94	0,836
SD	1,72	2,55	2,98	3,27	
SE	0,37	0,57	0,99	0,75	
Mediana	1,50	1,50	2,20	0,90	

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; SE (standard error) — błąd standardowy



**Rycina 1.** Stężenia interleukiny 2 (IL-2) i interleukiny 10 (IL-10) w grupie 1 (cukrzyca typu 2), grupie 2 (rak okrężnicy), grupie 3 (rak okrężnicy i cukrzyca typu 2) i grupie 4 (bez raka okrężnicy i cukrzyca typu 2)

w grupie chorych na T2DM i w grupie z T2DM z towarzyszącym CC (tab. 1).

## Dyskusja

Cukrzyca typu 2 często wiąże się z chorobą nowotworową. Ryzyko rozwoju CC u chorych na cukrzycę jest o około 30% wyższe niż u osób zdrowych. Nie ma istotnej statystycznie różnicy w występowaniu CC u kobiet i mężczyzn z T2DM [3]. Istnieje wiele badań epidemiologicznych, które potwierdzają tę obserwację. W badaniach tajwańskich wykazano większe ryzyko rozwoju raka piersi, okrężnicy, wątroby, trzustki i płuca u pacjentów z T2DM [23]. Metaanaliza Yuhary i wsp. pokazuje, że T2DM jest niezależnym czynnikiem ryzyka w rozwoju raka jelita grubego i odbytnicy [16]. Ta zależność nie zmienia się po ocenie dodatkowych czynników ryzyka, takich jak palenie tytoniu, otyłość i brak aktywności fizycznej. Ryzyko rozwoju CC u pacjentów z T2DM było większe niż ryzyko raka odbytnicy. W przedstawionym badaniu T2DM wiązała się

z wyższym ryzykiem rozwoju CC zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. W przypadku raka odbytnicy tę zależność odnotowano tylko u mężczyzn [16].

Prospektywne, wieloetniczne badania kohortowe, w których oceniano ponad dwieście tysięcy osób (osoby rasy białej, Amerykanie pochodzenia afrykańskiego, Japończycy, rdzenni mieszkańcy Hawajów i osoby pochodzenia latynoskiego), potwierdziły wyższe ryzyko rozwoju CC u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez cukrzycy we wszystkich grupach z wyjątkiem rdzennych hawajczyków [5].

Na podstawie metaanalizy prospektywnych, wieloetnicznych, kohortowych badań z grupą kontrolną opublikowanych po 2007 roku De Bruijn i wsp. wywnioskowali, że T2DM stanowi czynnik ryzyka raka piersi i CC, a ponadto czynnik ryzyka zgonu z powodu tych chorób [24].

Brano pod uwagę kilka mechanizmów patogenetycznych prowadzących do rozwoju nowotworów u pacjentów z T2DM. Mogą się one wiązać ze skutkami



hiperglikemii, hiperinsulinemii i insulinooporności. Zaobserwowano związek między otyłością, przewlekłym stanem zapalnym i upośledzeniem czynności układu odpornościowego [25, 26]. W badaniu *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study* (EPIC) wykazano, że podwyższone stężenie peptydu C jako wskaźnika hiperinsulinemii korelowało dodatnio z ryzykiem rozwoju raka okrężnicy i odbytnicy. Ponadto u osób z wysokim stężeniem peptydu C i niskim stężeniem białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGFBP-1, *insulin-like growth factor-binding protein 1*) występowało wyższe ryzyko zgonu po wcześniejszej operacji raka okrężnicy i odbytnicy [27].

Insulina jest hormonem anabolicznym, który nasila lipogenezę, syntezę DNA, białka i glikogenu, ale spowalnia proces lipolizy, glukoneogenezy i glikogenolizy. Wysokie stężenie insuliny ma działanie mitogenne i przeciwapoptotyczne. Insulina stymuluje wzrost i różnicowanie komórek. Przez wiązanie ze swoistymi receptorami, takimi jak receptor insulinowy (IR, *insulin receptor*) i receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R, *insulin-like growth factor 1 receptor*), oraz działanie poprzez szlaki kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) i kinazy fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phosphoinositide 3-kinase*) insulina wysyła sygnały mitogenne do jądra komórkowego, zwiększa syntezę białek i kwasów tłuszczowych oraz hamuje apoptozę. Ponadto insulina obniża stężenie białka IGFBP-1. Prowadzi to do zwiększonej aktywności IGF-1. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 jest ważnym czynnikiem wzrostu związanym z kancerogenezą [16]. Komórki nowotworowe mają zwiększoną ekspresję receptorów dla insuliny i IGF-1. Prowadzi to do eskalacji wpływu insuliny na rozwój raka [16, 28].

Cukrzyca typu 2 często współlistnieje z otyłością brzuszną, która wiąże się z opornością na insulinę i nadprodukcją prozapalnych adipokyn. Te adipokiny stymulują inne adipocyty i makrofagi tkanki tłuszczowej do wytwarzania czynników prozapalnych. W wielu badaniach zaobserwowano u chorych na T2DM podwyższone stężenia w surowicy czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), IL-2, interferonu  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) i białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [29–31]. Korelacja między otyłością a rozwojem guza okrężnicy może się wiązać z przewlekłym stanem zapalnym [32–34]. Cytokiny prozapalne, które są wydzielane przez komórki tkanki tłuszczowej, mogą mieć działanie neoplastyczne [35, 36].

Czynniki takie jak IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , adiponektyna, leptyna, inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*) i białko chemotaktyczne monocytów 1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein 1*) mogą odgrywać

ważną rolę w transformacji komórek nowotworowych lub progresji nowotworu [21, 37–43]. Zaburzenia wydzielania cytokin wpływają bezpośrednio lub pośrednio na układ odpornościowy.

W przedstawionym badaniu zaobserwowano statystycznie wyższe stężenia IL-2 w grupie pacjentów z T2DM i CC ( $4,21 \pm 1,61$  SE pg/ml) niż w innych grupach (grupa 1 —  $1,57 \pm 0,44$  SE pg/ml, grupa 2 —  $1,64 \pm 0,27$  SE pg/ml, grupa 4 —  $1,95 \pm 0,47$  SE pg/ml).

Interleukina 2 jest wytwarzana przez limfocyty rozpoznające antygen Th1 i w mniejszej ilości przez cytotoksyczne limfocyty T i inne komórki immunologiczne, np. komórki NK, limfocyty NKT [14].

Aktywacja limfocytów może zwiększyć ekspresję IL-2 ponad 1000-krotnie. Interleukina 2 oddziałuje na komórki przez stymulację trimerycznego receptora IL-2R o wysokim powinowactwie lub dimerycznego receptora IL-2R o niskim powinowactwie. Receptor IL-2 zawiera trzy podjednostki, w tym IL-2R $\alpha$  (CD25), IL-2R $\beta$  (CD122) i IL-2R $\gamma$  (CD132). Dimeryczny receptor IL-2R jest obecny w limfocytach T pamięci CD8+, komórkach NK, limfocytach T dziewiczych (nawnych) CD8+ i limfocytach T pamięci CD4+. CD25 jest trzecim łańcuchem trimerycznego receptora IL-2R, 100-krotnie zwiększającym powinowactwo receptora IL-2R do ligandu. Po aktywacji receptora dla limfocytów T (TCR, *T cell receptor*) obserwuje się wysokie poziomy ekspresji trimerycznego receptora IL-2R w limfocytach T CD4+ i CD8+. Limfocyty Treg konstytutywnie charakteryzują się wysokim poziomem ekspresji CD25. Ekspresję CD25 przez limfocyty T reguluje stymulacja TCR i kontakt z IL-2. Transdukcja sygnału IL-2 obejmuje szlak kinaz janusowych (JAK, *Janus-activated kinase*) i białek transkrypcyjnych STAT (*signals transducers and activator of transcription*), szlak kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3-kinase*) i kinazy białkowej AKT oraz szlak kinazy MAPK [14, 17, 44].

Głównym działaniem IL-2 jest nasilenie proliferacji i aktywacji regulatorowych limfocytów T. Może to ułatwić rozwój CC. Zwiększona liczba limfocytów Treg w nowotworze okrężnicy była związana z progresją nowotworu i częstszym występowaniem przerzutów [9, 45].

Limfocyty Treg uczestniczą w rozwoju tolerancji na antygeny związane z rakiem. W badaniach obejmujących populacje krajów Dalekiego Wschodu wykazano, że istnieją zależności między aktywowanymi limfocytami Treg a progresją CC. Aktywowane limfocyty Treg w tkance guza okrężnicy były skorelowane z limfocytami Treg w przerzutach nowotworowych, a ich obecność miała negatywny wpływ na układ odpornościowy chorych na raka [45].

W badaniach przeprowadzonych przez Svenssona i wsp. na subpopulacjach limfocytów naciekających

tkankę nowotworową i prawidłową błonę śluzową pacjentów z CC wykazano, że limfocyty Treg kumulują się w tkankach zmienionych przez nowotwór, podczas gdy aktywowane limfocyty Th1 występują mniej licznie. Zmienione proporcje między liczebnościami różnych typów limfocytów w CC prawdopodobnie mają wpływ na zdolność do odpowiedzi immunologicznej przeciwnowotworowej [9].

Interleukina 2 bierze również udział w aktywacji cytotoksycznych limfocytów T (Tc, *cytotoxic T lymphocytes*). Limfocyty Tc niszczą komórki nowotworowe [46].

Interleukina 2 może działać w różny sposób na stan immunologiczny, aktywując lub hamując odpowiedź immunologiczną. Wpływ IL-2 w dużym stopniu zależy od jej stężenia we krwi. Wysokie stężenie IL-2 w surowicy aktywuje komórki CD8+ CD25-, co zwiększa aktywność przeciwnowotworową. Natomiast przewlekle, uporczywie podwyższone stężenia IL-2 powodują głównie aktywację limfocytów Treg mających trimeryczne receptory, których powinowactwo do IL-2 jest wyższe niż w przypadku limfocytów CD8+ [17].

Wyniki przedstawionego badania wskazują na różnice w czynności układu odpornościowego pacjentów z T2DM ze współistniejącym CC w porównaniu z osobami bez T2DM i bez CC. W grupie chorych z T2DM i CC obserwowano statystycznie wyższe stężenie IL-2 niż w grupach bez cukrzycy, bez raka jelita grubego i grupie kontrolnej bez obu tych chorób. Wyższe stężenia IL-2 mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem CC. Podwyższone stężenia IL-2 stwierdzono w grupie pacjentów z T2DM i CC. Po potwierdzeniu tych wyników w innych badaniach przeprowadzonych wśród większej liczby pacjentów parametr ten mógłby być stosowany jako wskaźnik zwiększonego ryzyka rozwoju CC u chorych na cukrzycę. Ustalenia autorów mogą przyczynić się do zmiany procedur w badaniach przesiewowych pod kątem raka okrężnicy u chorych na T2DM.

W przedstawionym badaniu nie było statystycznie istotnych różnic w stężeniach IL-10 między chorymi z T2DM i CC a pozostałymi grupami.

Głównym źródłem IL-10 są limfocyty T CD4+. Interleukina 10 może być również wytwarzana przez limfocyty CD8+, makrofagi, monocyty, komórki dendrytyczne i komórki nowotworowe. Warunkiem koniecznym do sekrecji IL-10 przez limfocyty T jest ich aktywacja przez komórki prezentujące antygen [11, 19, 20].

Kompleks receptora IL-10 składa się z receptora 1 IL-10 (IL-10R1) i receptora 2 IL-10 (IL-10R2). Receptor IL-10R1 wiąże IL-10 z wysokim powinowactwem. Większość komórek krwiotwórczych wykazuje niski poziom ekspresji IL-10R1, jednak ekspresja tego receptora może się zwiększać pod wpływem różnych bodźców. Receptor IL-10R2 ulega ekspresji na większości komórek.

Wiązanie IL-10 z receptorem aktywuje np. janusowe kinazy tyrozynowe, JAK1 i Tyk2. Powoduje to aktywację białek STAT i ich translokację do jądra komórkowego. Interleukina 10 aktywuje szlaki czynników transkrypcyjnych STAT1, STAT3 i STAT5. Aktywacja szlaków STAT może być ważna dla rozwoju raka okrężnicy. Na przykład STAT3 aktywuje supresor sygnalizacji cytokin 3 (SOCS3, *cytokine signalling 3*). Białko regulatorowe SOCS3 jest indukowane przez IL-10 i działa hamująco na różne geny cytokin [19, 21, 47, 48].

Podawanie IL-10 powoduje zmniejszenie aktywacji jądrowego czynnika  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, *nuclear factor- $\kappa$ B*). Interleukina 10 może również hamować translokację NF- $\kappa$ B do jądra. Inhibicja NF- $\kappa$ B przez IL-10 zapobiega dojrzewaniu DC i hamuje działanie komórek prezentujących antygen (APC, *antigen-presenting cells*). Efektem hamującego działania IL-10 na APC jest ograniczenie wytwarzania IL-2 i interferonu gamma. Interleukina 10 z jednej strony hamuje odpowiedź na alloantygeny, a z drugiej strony przyczynia się do zmniejszenia produkcji IL-2. Z kolei IL-2 stymuluje limfocyty Treg, które uczestniczą w rozwoju tolerancji na antygeny związane z rakiem [11, 20].

Interleukina 10 hamuje wytwarzanie IL-1, IL-6, IL-12 i TNF. Ponadto aktywuje proliferację komórek NK. Progresja CC może być związana ze zmianą produkcji cytokin przez komórki Treg z IL-10 na IL-17, co sprzyja rozwojowi nowotworu. Skuteczną metodą leczenia chorób nowotworowych może być stosowanie przeciwciał przeciw IL-10 [11, 19, 48]. Interleukina IL-10 ma wielokierunkowy wpływ na stan immunologiczny.

W przedstawionym badaniu nie wykazano różnic w stężeniu IL-10 w surowicy między grupami chorych na raka jelita grubego a innymi grupami, co może wynikać ze złożonej roli IL-10 w rozwoju i progresji CC. Stężenia w surowicy insuliny i peptydu C, a także wartości wskaźnika HOMA-IR nie różniły się istotnie pomiędzy grupami, chociaż wyższe wartości HOMA-IR i wyższe stężenia insuliny obserwowano w grupie z T2DM oraz grupie z T2DM i CC.

Pogłębiona wiedza na temat czynników ryzyka CC oraz różnic w czynności układu immunologicznego u osób, u których CC współwystępuje z T2DM, może stać się podstawą strategii zapobiegania rakowi okrężnicy i pomóc w identyfikacji grup chorych na T2DM zagrożonych rozwojem raka okrężnicy.

## Wnioski

Stężenie IL-2 było statystycznie wyższe w grupie chorych z T2DM i CC niż w grupach pacjentów, u których te choroby występowały osobno lub nie występowały w ogóle. Współistnienie T2DM i CC wiąże się ze zwiększonym stężeniem IL-2 w surowicy.

Interleukina 2 może wpływać na rozwój i progresję nowotworu złośliwego. Podwyższone stężenie IL-2 może być wskaźnikiem zwiększonego ryzyka CC u chorych na T2DM. Wskazane jest przeprowadzenie badań obejmujących większą liczbę chorych. Przydatne może być wyodrębnienie na podstawie różnic w czynności układu immunologicznego grupy pacjentów predysponowanych do rozwoju CC. Wydaje się, że pacjenci z T2DM i zwiększonym stężeniem IL-2 powinni być objęci specjalną opieką onkologiczną.

Brak różnic w stężeniach IL-10 w surowicy między grupami z rakiem okrężnicy i bez tego nowotworu może wynikać z wielokierunkowego działania tej cytokiny.

### Akceptacja komisji bioetycznej i zgoda na udział w badaniu

Badanie to zostało zatwierdzone przez lokalną Komisję ds. Etyki Badań i przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską. Od wszystkich uczestników uzyskano pisemną zgodę na udział w badaniu.

### Wkład autorów w powstanie manuskryptu

IB uczestniczył w przygotowaniu projektu badania, zbieraniu i analizie danych oraz redagowaniu ostatecznej wersji manuskryptu; RK brał udział w zbieraniu i analizie danych oraz redagowaniu ostatecznej wersji manuskryptu; BK i MK przeprowadzili badania laboratoryjne; TM uczestniczył w zbieraniu i analizie danych; MR brał udział w redagowaniu ostatecznej wersji manuskryptu; PC uczestniczył w przygotowaniu projektu badania; PP był pomysłodawcą badania i uczestniczył w przygotowaniu projektu badania.

Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali ostateczną wersję manuskryptu.

### Dostępność danych i materiałów

Pełne dane wykorzystywane i/lub analizowane podczas obecnego badania są dostępne na żądanie u autorów.

### Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w związku z artykułem.

*Badanie przeprowadzono w ramach grantu nr NN402356938.*

### PIŚMIENNICTWO

1. International Agency for Research on Cancer: GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Lyon, International Agency for Research on Cancer 2014.

- Bray F, Jemal A, Grey N, et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012; 13(8): 790–801, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70211-5](#), indexed in Pubmed: [22658655](#).
- Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(22): 1679–1687, doi: [10.1093/jnci/dji375](#), indexed in Pubmed: [16288121](#).
- González N, Prieto I, Del Puerto-Navado L, et al. DiabetesCancer-Connect Consortium. 2017 update on the relationship between diabetes and colorectal cancer: epidemiology, potential molecular mechanisms and therapeutic implications. *Oncotarget.* 2017; 8(11): 18456–18485, doi: [10.18632/oncotarget.14472](#), indexed in Pubmed: [28060743](#).
- He J, Stram DO, Kolonel LN, et al. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Br J Cancer.* 2010; 103(1): 120–126, doi: [10.1038/sj.bjc.6605721](#), indexed in Pubmed: [20531412](#).
- Rutkowski M, Bandosz P, Czupryniak L, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland — the NATPOL 2011 Study. *Diabet Med.* 2014; 31(12): 1568–1571, doi: [10.1111/dme.12542](#), indexed in Pubmed: [24975751](#).
- Li Y, Wang L, Pappan L, et al. IL-1 $\beta$  promotes stemness and invasiveness of colon cancer cells through Zeb1 activation. *Mol Cancer.* 2012; 11: 87, doi: [10.1186/1476-4598-11-87](#), indexed in Pubmed: [23174018](#).
- Lin YC, Mahalingam J, Chiang JM, et al. Activated but not resting regulatory T cells accumulated in tumor microenvironment and correlated with tumor progression in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2013; 132(6): 1341–1350, doi: [10.1002/ijc.27784](#), indexed in Pubmed: [22907255](#).
- Svensson H, Olofsson V, Lundin S, et al. Accumulation of CCR4+CTLA-4 FOXP3+CD25(hi) regulatory T cells in colon adenocarcinomas correlate to reduced activation of conventional T cells. *PLoS One.* 2012; 7(2): e30695, doi: [10.1371/journal.pone.0030695](#), indexed in Pubmed: [22319577](#).
- Waldner MJ, Foersch S, Neurath MF. Interleukin-6 — a key regulator of colorectal cancer development. *Int J Biol Sci.* 2012; 8(9): 1248–1253, doi: [10.7150/ijbs.4614](#), indexed in Pubmed: [23136553](#).
- Ng TH, Britton GJ, Hill EV, et al. Regulation of adaptive immunity: the role of interleukin-10. *Front Immunol.* 2013; 4: 129, doi: [10.3389/fimmu.2013.00129](#), indexed in Pubmed: [23755052](#).
- Wu D, Wu P, Huang Qi, et al. Interleukin-17: a promoter in colorectal cancer progression. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013: 436307, doi: [10.1155/2013/436307](#), indexed in Pubmed: [24382972](#).
- Zhang J, Mao T, Wang S, et al. Interleukin-35 expression is associated with colon cancer progression. *Oncotarget.* 2017; 8(42): 71563–71573, doi: [10.18632/oncotarget.17751](#), indexed in Pubmed: [29069729](#).
- Malek TR. The biology of interleukin-2. *Annu Rev Immunol.* 2008; 26: 453–479, doi: [10.1146/annurev.immunol.26.021607.090357](#), indexed in Pubmed: [18062768](#).
- Francisco CO, Catai AM, Moura-Tonello SCG, et al. Cytokine profile and lymphocyte subsets in type 2 diabetes. *Braz J Med Biol Res.* 2016; 49(4): e5062, doi: [10.1590/1414-431X20155062](#), indexed in Pubmed: [27007651](#).
- Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(11): 1911–1921; quiz 1922, doi: [10.1038/ajg.2011.301](#), indexed in Pubmed: [21912438](#).
- Boyman O, Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2012; 12(3): 180–190, doi: [10.1038/nri3156](#), indexed in Pubmed: [22343569](#).
- Mannino MH, Zhu Z, Xiao H, et al. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer. *Cancer Lett.* 2015; 367(2): 103–107, doi: [10.1016/j.canlet.2015.07.009](#), indexed in Pubmed: [26188281](#).



19. Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev.* 2008; 226: 205–218, doi: [10.1111/j.1600-065X.2008.00706.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00706.x), indexed in Pubmed: [19161426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19161426/).
20. Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10(3): 170–181, doi: [10.1038/nri2711](https://doi.org/10.1038/nri2711), indexed in Pubmed: [20154735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20154735/).
21. Mager LF, Wasmer MH, Rau TT, et al. Cytokine-Induced Modulation of Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2016; 6: 96, doi: [10.3389/fonc.2016.00096](https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00096), indexed in Pubmed: [27148488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27148488/).
22. Sato T, Terai M, Tamura Y, et al. Interleukin 10 in the tumor microenvironment: a target for anticancer immunotherapy. *Immunol Res.* 2011; 51(2-3): 170–182, doi: [10.1007/s12026-011-8262-6](https://doi.org/10.1007/s12026-011-8262-6), indexed in Pubmed: [22139852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22139852/).
23. Hsieh MC, Lee TC, Cheng SM, et al. The influence of type 2 diabetes and glucose-lowering therapies on cancer risk in the Taiwanese. *Exp Diabetes Res.* 2012; 2012: 413782, doi: [10.1155/2012/413782](https://doi.org/10.1155/2012/413782), indexed in Pubmed: [22719752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22719752/).
24. De Bruijn KMJ, Arends LR, Hansen BE, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg.* 2013; 100(11): 1421–1429, doi: [10.1002/bjs.9229](https://doi.org/10.1002/bjs.9229), indexed in Pubmed: [24037561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24037561/).
25. Giovaucchi E. Metabolic syndrome, hiperinsulinemia and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(3): 836–842.
26. Piątkiewicz P, Czech A. Glucose metabolism disorders and the risk of cancer. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2011; 59(3): 215–230, doi: [10.1007/s00005-011-0119-0](https://doi.org/10.1007/s00005-011-0119-0), indexed in Pubmed: [21448680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21448680/).
27. Jenab M, Riboli E, Cleveland RJ, et al. Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2007; 121(2): 368–376, doi: [10.1002/ijc.22697](https://doi.org/10.1002/ijc.22697), indexed in Pubmed: [17372899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17372899/).
28. Holden SE. Diabetes and Cancer. *Endocr Dev.* 2016; 31: 135–145, doi: [10.1159/000439410](https://doi.org/10.1159/000439410), indexed in Pubmed: [26824829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26824829/).
29. Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR, et al. Inflammation, insulin resistance, and diabetes — Mendelian randomization using CRP haplotypes points upstream. *PLoS Med.* 2008; 5(8): e155, doi: [10.1371/journal.pmed.0050155](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050155), indexed in Pubmed: [18700811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18700811/).
30. Yaturu S, Rains J, Jain SK. Relationship of elevated osteoprotegerin with insulin resistance, CRP, and TNF-alpha levels in men with type 2 diabetes. *Cytokine.* 2008; 44(1): 168–171, doi: [10.1016/j.cyto.2008.07.471](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.07.471), indexed in Pubmed: [18789716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18789716/).
31. Schloot NC, Hanifi-Moghaddam P, Goebel C, et al. Serum IFN-gamma and IL-10 levels are associated with disease progression in non-obese diabetic mice. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002; 18(1): 64–70, doi: [10.1002/dmrr.256](https://doi.org/10.1002/dmrr.256), indexed in Pubmed: [11921420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11921420/).
32. Kim S, Keku TO, Martin C, et al. Circulating levels of inflammatory cytokines and risk of colorectal adenomas. *Cancer Res.* 2008; 68(1): 323–328, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-07-2924](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2924), indexed in Pubmed: [18172326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18172326/).
33. Sasaki Yu, Takeda H, Sato T, et al. Serum Interleukin-6, insulin, and HOMA-IR in male individuals with colorectal adenoma. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(2): 392–399, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-11-0896](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0896), indexed in Pubmed: [22048241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22048241/).
34. Day SD, Enos RT, McClellan JL, et al. Linking inflammation to tumorigenesis in a mouse model of high-fat-diet-enhanced colon cancer. *Cytokine.* 2013; 64(1): 454–462, doi: [10.1016/j.cyto.2013.04.031](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.04.031), indexed in Pubmed: [23735174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23735174/).
35. Zhu M, Zhu Y, Lance P. TNF $\alpha$ -activated stromal COX-2 signalling promotes proliferative and invasive potential of colon cancer epithelial cells. *Cell Prolif.* 2013; 46(4): 374–381, doi: [10.1111/cpr.12047](https://doi.org/10.1111/cpr.12047), indexed in Pubmed: [23869759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23869759/).
36. Putoczki TL, Thiem S, Loving A, et al. Interleukin-11 is the dominant IL-6 family cytokine during gastrointestinal tumorigenesis and can be targeted therapeutically. *Cancer Cell.* 2013; 24(2): 257–271, doi: [10.1016/j.ccr.2013.06.017](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.06.017), indexed in Pubmed: [23948300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23948300/).
37. Prieto-Hontoria PL, Pérez-Matute P, Fernández-Galilea M, et al. Role of obesity-associated dysfunctional adipose tissue in cancer: a molecular nutrition approach. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1807(6): 664–678, doi: [10.1016/j.bbabo.2010.11.004](https://doi.org/10.1016/j.bbabo.2010.11.004), indexed in Pubmed: [21111705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21111705/).
38. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev.* 2015; 95(3): 727–748, doi: [10.1152/physrev.00030.2014](https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2014), indexed in Pubmed: [26084689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26084689/).
39. Marszałek A, Szyłberg L, Wiśniewska E, et al. Impact of COX-2, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-4 and IL-10 on the process of carcinogenesis in the large bowel. *Pol J Pathol.* 2012; 63(4): 221–227, doi: [10.5114/pjp.2012.32768](https://doi.org/10.5114/pjp.2012.32768), indexed in Pubmed: [23359190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23359190/).
40. Setia S, Nehru B, Sanyal SN. Activation of NF- $\kappa$ B: bridging the gap between inflammation and cancer in colitis-mediated colon carcinogenesis. *Biomed Pharmacother.* 2014; 68(1): 119–128, doi: [10.1016/j.biopha.2013.09.003](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2013.09.003), indexed in Pubmed: [24269000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24269000/).
41. Klampfer L. Cytokines, Inflammation and Colon Cancer. *Current Cancer Drug Targets.* 2011; 11(4): 451–464, doi: [10.2174/156800911795538066](https://doi.org/10.2174/156800911795538066).
42. Kalvakolanu DV. Cytokine signaling in cancer: Novel players and pathways. *Cytokine.* 2017; 89: 1–3, doi: [10.1016/j.cyto.2016.11.012](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.11.012), indexed in Pubmed: [27894807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27894807/).
43. Abtahi S, Davani F, Mojtahedi Z, et al. Dual association of serum interleukin-10 levels with colorectal cancer. *J Cancer Res Ther.* 2017; 13(2): 252–256, doi: [10.4103/0973-1482.199448](https://doi.org/10.4103/0973-1482.199448), indexed in Pubmed: [28643743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643743/).
44. Malek TR, Castro I. Interleukin-2 receptor signaling: at the interface between tolerance and immunity. *Immunity.* 2010; 33(2): 153–165, doi: [10.1016/j.immuni.2010.08.004](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.08.004), indexed in Pubmed: [20732639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20732639/).
45. Lin YC, Mahalingam J, Chiang JM, et al. Activated but not resting regulatory T cells accumulated in tumor microenvironment and correlated with tumor progression in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2013; 132(6): 1341–1350, doi: [10.1002/ijc.27784](https://doi.org/10.1002/ijc.27784), indexed in Pubmed: [22907255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22907255/).
46. Kang T, Mao CP, He L, et al. Tumor-targeted delivery of IL-2 by NKG2D leads to accumulation of antigen-specific CD8+ T cells in the tumor loci and enhanced anti-tumor effects. *PLoS ONE.* 2012; 7(4): e35141, doi: [10.1371/journal.pone.0035141](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035141).
47. Djaldetti M, Bessler H. Modulators affecting the immune dialogue between human immune and colon cancer cells. *World J Gastrointest Oncol.* 2014; 6(5): 129–138, doi: [10.4251/wjgo.v6.i5.129](https://doi.org/10.4251/wjgo.v6.i5.129), indexed in Pubmed: [24834143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24834143/).
48. Commins S, Steinke JW, Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(5): 1108–1111, doi: [10.1016/j.jaci.2008.02.026](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.026), indexed in Pubmed: [18405958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18405958/).