

高胰岛素血症及胰岛素抵抗的研究进展

黎玉婷, 林显光, 李臣鸿*

中南民族大学生物医学工程学院, 湖北 武汉

收稿日期: 2024年4月2日; 录用日期: 2024年5月31日; 发布日期: 2024年6月12日

摘要

高胰岛素血症及胰岛素抵抗是2型糖尿病和肥胖的主要代谢特征, 可由遗传和生活方式等因素导致。二者在部分癌症的发生发展过程中可能起重要促进作用。本文就高胰岛素血症和胰岛素抵抗的关系, 和所涉及的部分通路以及两者对其它癌症的影响进行综述, 为研发新型缓解药物提供依据。

关键词

高胰岛素血症, 胰岛素抵抗, NOS, cAMP-PKA, PI3K-PKB(Akt)

Research Progress on Hyperinsulinemia and Insulin Resistance

Yuting Li, Xianguang Lin, Chenhong Li*

College of Biomedical Engineering, South-Central Minzu University, Wuhan Hubei

Received: Apr. 2nd, 2024; accepted: May 31st, 2024; published: Jun. 12th, 2024

Abstract

Hyperinsulinemia and insulin resistance are the main metabolic features of type 2 diabetes and obesity, which can be caused by genetic and lifestyle factors. The two may play an important role in the occurrence and development of some cancers. This article reviews the relationship between hyperinsulinemia and insulin resistance, some of the pathways involved, and the effects of the two on other cancers, so as to provide a basis for the development of new remission-seeking drugs.

*通讯作者。

Keywords

Hyperinsulinemia, Insulin Resistance, NOS, cAMP-PKA, PI3K-PKB (Akt)

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 高胰岛素血症与胰岛素抵抗的关系

胰岛素是胰岛 β 细胞产生的一种激素，可以对于调节血糖水平至关重要。胰岛素分泌或清除出现失调将导致胰岛素慢性升高而无低血糖症状在肥胖和代谢紊乱中很常见。高胰岛素血症患者血液中的胰岛素含量高于非糖尿病患者的正常水平[1] [2]。

高胰岛素血症是由于胰岛 β 细胞分泌高水平的胰岛素，血液中的高浓度胰岛素会引发胰岛素抵抗，胰岛素抵抗是一种成因复杂的疾病，其患者的身体失去了对胰岛素应有的反应，对肝脏、肌肉和脂肪等靶组织的胰岛素刺激的生物反应减弱。胰岛素抵抗会损害组织对葡萄糖处理，导致内源性胰岛素生成和高胰岛素血症的代偿性增加[2] [3]。胰岛素分泌过多可能导致胰岛素瘤和非胰岛素瘤胰源性低血糖综合征中的低血糖症状，但这些情况并不常见，更为常见的是出现胰岛素代谢异常的高胰岛素血症[4]。高胰岛素血症是 2 型糖尿病和肥胖等相关代谢性疾病的重要前兆[3] [5]。慢性高胰岛素血症伴有肝脏、脂肪组织和骨骼肌中的胰岛素抵抗，这些是胰岛素的主要靶标[6]。胰岛素抵抗是胰岛素介导的肝脏糖异生减少以及脂肪组织和骨骼肌中葡萄糖摄取增加的损害[7] [8] [9]。

在胰岛素抵抗导致高胰岛素血症的情况下，内脏脂肪组织的过度积累会导致骨骼肌和肝脏中的异位脂肪沉积，从而导致胰岛素抵抗。胰岛素抵抗通过糖原分解和糖异生导致骨骼肌葡萄糖摄取减少和肝脏葡萄糖输出增加。胰岛 β 细胞的胰岛素分泌增加， β 细胞团可以通过 α 细胞或胰腺腺泡细胞的复制、新生和转分化来生长，从而急剧增加胰岛素浓度，以维持正常血糖。肝细胞通常清除 50% 以上的内源性胰岛素进入门静脉，在门静脉中胰岛素与肝细胞上表达的胰岛素受体结合导致胰岛素降解。胰岛素抵抗时肝脏胰岛素清除率降低，导致全身性高胰岛素血症[2]。

而在原发性高胰岛素血症导致胰岛素抵抗的情况下，许多遗传代谢、生活方式和迄今未知的因素可能导致胰岛 β 细胞的原发性胰岛素分泌过多，最初发生在无外周胰岛素抵抗的情况下[10]。这些相同的因素和胰岛素高分泌相结合，可导致肝脏胰岛素抵抗，随后导致胰岛素清除率降低和全身高胰岛素血症。长期高胰岛素血症最终导致外周组织的胰岛素抵抗，导致葡萄糖处置减少和肝脏葡萄糖生成增加，最终导致高血糖症的发展[2] [9]。

2. 高胰岛素血症和胰岛素抵抗涉及的通路

高胰岛素血症和胰岛素抵抗所涉及的细胞信号转导广泛且复杂。本文从细胞内受体，G 蛋白偶联受体和酶联受体三种介导方式作简要举例。

NO 作为气体信号分子在血管平滑肌起舒张作用[11]。血管扩张和骨骼肌血流量增加也由胰岛素信号诱导[12]。高胰岛素血症促进脂肪细胞和骨骼肌纤维对葡萄糖的摄取[13]。胰岛素抑制肝脏糖异生，促进脂肪细胞和骨骼肌纤维摄取葡萄糖，从而降低血糖水平[7] [8] [14]；此外，胰岛素在含有胰岛素受体的血管内皮中，磷酸化 eNOS 通过胰岛素信号途径从 L-精氨酸合成一氧化氮(NO)。产生的 NO 降低了毛细血

管前张力,由此产生的血管扩张扩大了骨骼肌中灌注毛细血管的数量。毛细血管表面积的增加增加了胰岛素向肌肉纤维的传递,促进了葡萄糖的摄取[7] [11]。胰岛素抵抗不仅在代谢活跃的器官(如肝脏、脂肪组织和骨骼肌)中观察到,而且在血管内皮中也能观察到。

血管性胰岛素抵抗会降低内皮细胞功能并损害胰岛素介导的血管舒张。胰岛素抵抗导致内皮细胞中内皮型一氧化氮合酶(eNOS)磷酸化减少,从而减弱毛细血管前小动脉张力降低和胰岛素诱导的毛细血管募集 [10]。如果内皮细胞中的胰岛素信号传导受损,尽管血液胰岛素水平升高,NO 诱导的血管舒张和增加的血流诱导的胰岛素输送到骨骼肌的胰岛素输送也会减少,从而导致骨骼肌对葡萄糖的摄取不足[7] [14] [15]。

cAMP-PKA 信号通路对肝细胞和肌细胞糖原代谢的调节至关重要。正常人体维持血糖水平的稳态,需要神经系统、激素及组织器官的协同调节。细胞表面 G 蛋白偶联受体应答多种激素信号对血糖浓度进行调节。以肝细胞和骨骼肌细胞为例,cAMP-PKA 信号对细胞内糖原代谢起关键调控作用,这是一种短期的快速应答反应。例如,在非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 模型中,利拉鲁肽 (Liraglutide) 通过 cAMP-PKA-STAT3 信号通路调节 M2 巨噬细胞表型,从而减轻炎症应激[16]。

当细胞内 cAMP 水平增加时,cAMP 依赖的 PKA 被活化,活化的 PKA 首先磷酸化糖原磷酸化酶激酶(GPK),使其激活,继而使糖原磷酸化酶(GP)被磷酸化而激活,活化的 GP 刺激糖原的降解,生成葡萄糖-1-磷酸;另一方面,活化的 PKA 使糖原合酶(GS)磷酸化,抑制其糖原的合成。此外,活化的 PKA 还可以使磷蛋白磷酸酶抑制蛋白(IP)磷酸化而被激活,活化的 IP 与磷蛋白磷酸酶(PP)结合并使其磷酸化而失活;当细胞内 cAMP 水平降低时,cAMP 依赖的 PKA 活性下降,致使磷蛋白磷酸酶抑制蛋白(IP)磷酸化过程逆转,导致磷蛋白磷酸酶(PP)被活化。活化 PP 使糖原代谢中 GPK 和 GP 去磷酸化,从而降低其活性,导致糖原降解的抑制,活化 PP 还促使 GS 去磷酸化,结果 GS 活性增高,从而促进糖原的合成[11] [17] [18]。

GLP-1 (胰高血糖素样肽-1)独立于肠促胰岛素效应,在胰岛素敏感组织的葡萄糖处置刺激中发挥作用,并增加脂肪组织的葡萄糖摄取和 GLUT1 (葡萄糖转运蛋白 1)/GLUT4 (葡萄糖转运蛋白 1)表达[18] [19]。在骨骼肌中,GLP-1 刺激糖原合成和葡萄糖摄取。在一些研究中,人骨骼肌肌管细胞中 GLP-1 的葡萄糖摄取增加被证明是由 GLUT4 介导的。GLP-1 似乎通过增加质膜上的 GLUT4 水平和 GLUT4 总水平来影响葡萄糖摄取[18] [20] [21]。cAMP 和 PKA 作为 GLP-1 下游信号,在这一过程中发挥了作用。GLP-1 增加 PGC1 α 的脱乙酰化水平,并刺激人骨骼肌肌管细胞中的沉默调节蛋白 1 (SIRT1) [18]。

胰岛素受体是一种受体酪氨酸激酶(RTK),由胰岛素结合激活。多个胰岛素分子与胰岛素受体的结合破坏了其自身抑制构象的稳定性,导致其反式自磷酸化和活化[11]。PI3K-PKB 信号通路的一个重要生物学作用是促进细胞受到胰岛素刺激后的葡萄糖摄取与储存[11]。越来越多证据表明,胰岛素介导的 MAPK 通路激活失调可能导致胰岛素抵抗。这些酪氨酸磷酸化事件招募额外的效应子并激活两个主要的信号级联反应:(1) 磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)-蛋白激酶 B/AKT(PI3K-PKB/Akt)途径和(2) MAPK 途径。PI3K-PKB/Akt 通路主要负责控制新陈代谢。MAPK 途径主要控制细胞生长和增殖[11] [22]。

胰岛素和胰岛素样生长因子 1 (IGF1)通过 PI3K-PKB/Akt 信号传导发挥其营养作用。高胰岛素血症导致胰岛素样生长因子(IGF-1)表达增加。高胰岛素血症可能通过胰岛素受体介导的生长促进作用或通过增强 IGF-1 受体信号传导直接影响前列腺生长[17] [23]。胰岛素或 IGF1 受体的刺激导致 PI3K 的激活,最终导致 PKB/Akt 活性的增强,PKB/Akt 是胰岛素和 IGF1 在调节细胞增殖、存活和代谢中的作用的关键介质[25]。Howard 等人建立了体外高胰岛素血症模型,将小鼠成肌细胞(C2C12)和过量胰岛素一起孵育 16 小时,发现长期暴露在过量胰岛素中的肌肉细胞中的急性 AKT 和 ERK 信号减弱[8] [24]。

PKB/Akt 的下游靶点包括糖原合成酶激酶 3 (GSK3)和转录因子叉头盒蛋白 O1 (FOXO1),这两种蛋白都通过磷酸化被抑制。表达 PI3K-PKB/Akt 抗性 GSK3 的转基因小鼠患有磷尿症,并且具有较高的 FGF23

硒浓度。此外, PKB β /Akt2 和血清和糖皮质激素激酶 3 (SGK3), PI3K 的另一个下游信号元件, 调节肾磷酸盐转运蛋白 NaPiIIa。因此, PKB β /Akt2 和 SGK3 缺陷小鼠都患有磷尿症[14] [25]。

3. 高胰岛素血症和胰岛素抵抗对癌症的影响

癌症恶病质是一种消耗性综合征, 由于慢性疾病, 如癌症, 以及没有摄入足够的营养(营养不良)而产生的肌肉、脂肪含量丢失的情况[26] [27] [28]。患者的胰岛素抵抗以肝脏葡萄糖生成和糖异生增加为主要特征, 与 2 型糖尿病不同, 空腹血糖正常, 胰岛素水平高、正常或低。内脏脂肪的改变、肌肉细胞内脂肪组织的积聚和脂肪细胞分泌脂肪细胞因子可能与癌症恶病质相关的代谢紊乱中发挥作用[26] [29]。

在许多癌细胞中, 胰岛素受体过表达, 胰岛素受体 A 亚型(具有主要有丝分裂作用)比胰岛素受体 B 亚型更显现。癌细胞中胰岛素受体 A 亚型的表达增加可能为暴露于高胰岛素血症的恶性细胞提供选择性生长优势[30] [31]。许多关于生物信息学的研究表明, 高胰岛素水平与结直肠癌和胰腺癌之间存在明显关联, 胰腺癌死亡的风险随着葡萄糖和血红蛋白(A1c)水平增加而增加, 即使在没有糖尿病的个体中也观察到这种关联。胰岛素抵抗和高胰岛素血症与胰腺癌死亡率增加呈正相关。[31] [32] [33] [34]。

许多研究小组已经在体内模型中沉默了肿瘤细胞中的胰岛素受体。在患有神经内分泌胰腺肿瘤中的小鼠的胰岛 β 细胞中, 敲除特异性组织的胰岛素受体, 以及在黑色素瘤异种移植小鼠模型中用短双链 RNA (shRNA) 沉默胰岛素受体, 在没有高胰岛素血症的情况下, 都能观察到小鼠体内肿瘤的生长和转移减少[30]。由此确定胰岛素可以直接作用于肿瘤细胞中表达的胰岛素受体, 癌细胞中内源性的胰岛素受体会使癌症患者病情加重[30]。

4. 关于高胰岛素血症和胰岛素抵抗的药物治疗

通过药物治疗可以改善组织对胰岛素的不良反应并减少人体对胰岛素需求。利拉鲁肽目前是治疗 2 型糖尿病的一线药物, 也可使肥胖的非糖尿病患者体重减轻, 空腹胰岛素降低, 糖尿病发病率降低。利拉鲁肽通过 cAMP-PKA-STAT3 信号通路调节 Kupffer 细胞的 M2 样激活, 减轻了高脂饮食的危险影响[4] [16]。Huang 课题组合成了 MN6 作为一种有效的选择性 TGR5 激动剂。在饮食诱导肥胖(DIO)小鼠和 C2C12 细胞中评估了 MN6 对骨骼肌胰岛素抵抗的影响, 发现 TGR5 激动剂可以通过 cAMP/PKA 途径改善骨骼肌的胰岛素抵抗; 这揭示了 TGR5 激动剂在调节骨骼肌葡萄糖代谢和胰岛素敏感性方面的新作用, 使 MN6 成为治疗 2 型糖尿病的替补药物[16]。有研究表明, 在棕榈酸酯诱导的胰岛素抵抗人骨骼肌肌管中, GLP-1 通过 PKA/cAMP 途径激活沉默调节蛋白 1 (SIRT1), 进而通过 GLUT4 和胰岛素信号途径增强葡萄糖摄取[18]。

脑组织活动对葡萄糖是高度依赖的, 因而在应答胞外信号的反应中, cAMP 水平会发生快速变化, 几乎在 20 s 内 cAMP 水平会从 5×10^{-8} mol/L 上升到 10^{-6} mol/L 水平[11]。脂肪细胞通过内分泌和旁分泌因子调节全身代谢, 这些因子调节局部免疫细胞分泌、内皮细胞的血流量和向大脑发送的神经信号以调节全身血糖稳态[35]。

胰岛素抵抗的治疗可能是癌症恶病质多模式治疗的关键组成部分, 需要更多的研究, 癌症恶病质不能通过标准的营养干预轻易逆转, 研究者们提倡在发展的早期识别和治疗恶病质, 提倡多模式治疗[26]。研发出可以缓解高胰岛素血症的新型药物尤为重要, 建立针对脑胰岛素抵抗的药物治疗刻不容缓[4] [36]。

5. 总结

高胰岛素血症及胰岛素抵抗是 2 型糖尿病和肥胖的主要代谢特征, 可由遗传和生活方式等因素导致。二者在部分癌症的发生发展过程中可能起重要促进作用。高胰岛素血症是由于胰岛 β 细胞分泌高水平的

胰岛素, 导致胰岛素抵抗, 即身体对胰岛素的反应减弱。胰岛素抵抗会损害组织对葡萄糖处理, 导致内源性胰岛素生成和高胰岛素血症的代偿性增加。高胰岛素血症和胰岛素抵抗涉及的通路包括 NO、cAMP-PKA 和 PI3K-PKB (Akt)等。高胰岛素血症和胰岛素抵抗对癌症的影响主要体现在胰岛素受体过表达, 为暴露于高胰岛素血症的恶性细胞提供选择性生长优势。针对高胰岛素血症和胰岛素抵抗, 药物治疗如利拉鲁肽等可改善组织对胰岛素的不良反应并减少人体对胰岛素需求。此外, 研究新型缓解药物对治疗癌症恶病质也具有重要意义。

参考文献

- [1] Freeman, A.M. and Pennings, N. (2021) Insulin Resistance. StatPearls, Treasure Island.
- [2] Gallagher, E.J. and LeRoith, D. (2020) Hyperinsulinaemia in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 629-644. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0295-5>
- [3] 李珊珊, 赵钰岚. 胰岛素抵抗及高胰岛素血症促进胰腺癌发生的研究进展[J]. 预防医学, 2021, 33(11), 1122-1125, 1129. <https://doi.org/10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2021.11.010>
- [4] Thomas, D.D., Corkey, B.E., Istfan, N.W., et al. (2019) Hyperinsulinemia: An Early Indicator of Metabolic Dysfunction. *Journal of the Endocrine Society*, **3**, 1727-1747. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00065>
- [5] Rose, D.P., Gracheck, P.J. and Vona-Davis, L. (2015) The Interactions of Obesity, Inflammation and Insulin Resistance in Breast Cancer. *Cancers*, **7**, 2147-2168. <https://doi.org/10.3390/cancers7040883>
- [6] Newton, C.A. and Raskin, P. (2004) Diabetic Ketoacidosis in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical and Biochemical Differences. *Archives of Internal Medicine*, **164**, 1925-1931. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.17.1925>
- [7] Fujita, N., Aono, S., Karasaki, K., et al. (2018) Changes in Lipid Metabolism and Capillary Density of the Skeletal Muscle Following Low-Intensity Exercise Training in a Rat Model of Obesity with Hyperinsulinemia. *PLOS ONE*, **13**, e0196895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196895>
- [8] Huang, S., Ma, S., Ning, M., et al. (2019) TGR5 Agonist Ameliorates Insulin Resistance in Skeletal Muscles and Improves Glucose Homeostasis in Diabetic Mice. *Metabolism*, **99**, 45-56. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.07.003>
- [9] Page, M.M. and Johnson, J.D. (2018) Mild Suppression of Hyperinsulinemia to Treat Obesity and Insulin Resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **29**, 389-399. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.03.018>
- [10] Manco, M., Nolfè, G., Pataky, Z., et al. (2017) Shape of the OGTT Glucose Curve and Risk of Impaired Glucose Metabolism in the EGIR-RISC Cohort. *Metabolism: Clinical and Experimental*, **70**, 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.02.007>
- [11] Hall, C., Yu, H. and Choi, E. (2020) Insulin Receptor Endocytosis in the Pathophysiology of Insulin Resistance. *Experimental & Molecular Medicine*, **52**, 911-920. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0456-3>
- [12] Pinkney, J.H., Stehouwer, C.D., Coppack, S.W., et al. (1997) Endothelial Dysfunction: Cause of the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes*, **46**, S9-S13. <https://doi.org/10.2337/diab.46.2.S9>
- [13] Ashcroft, F.M., Harrison, D.E. and Ashcroft, S.J. (1984) Glucose Induces Closure of Single Potassium Channels in Isolated Rat Pancreatic β -Cells. *Nature*, **312**, 446-448. <https://doi.org/10.1038/312446a0>
- [14] 翟中和, 王喜忠, 丁明孝. 细胞生物学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2011: 170-180.
- [15] Liu, R., Guan, S., Gao, Z., et al. (2021) Pathological Hyperinsulinemia and Hyperglycemia in the Impaired Glucose Tolerance Stage Mediate Endothelial Dysfunction through MiR-21, PTEN/AKT/ENOS, and MARK/ET-1 Pathways. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 644159. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.644159>
- [16] Li, Z., Feng, P.P., Zhao, Z.B., et al. (2019) Liraglutide Protects against Inflammatory Stress in Non-Alcoholic Fatty Liver by Modulating Kupffer Cells M2 Polarization via CAMP-PKA-STAT3 Signaling Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **510**, 20-26. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.12.149>
- [17] Akerstrom, T., Goldman, D., Nilsson, F., et al. (2020) Hyperinsulinemia Does Not Cause de Novo Capillary Recruitment in Rat Skeletal Muscle. *Microcirculation*, **27**, e12593. <https://doi.org/10.1111/micc.12593>
- [18] Jeon, J.Y., Choi, S.E., Ha, E.S., et al. (2019) GLP-1 Improves Palmitate-Induced Insulin Resistance in Human Skeletal Muscle via SIRT1 Activity. *International Journal of Molecular Medicine*, **44**, 1161-1171. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4272>
- [19] Holman, G.D. (2020) Structure, Function and Regulation of Mammalian Glucose Transporters of the SLC2 Family. *Pflügers Archiv—European Journal of Physiology*, **472**, 1155-1175. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02411-3>
- [20] Gao, Z., Song, G.Y., Ren, L.P., et al. (2020) β -Catenin Mediates the Effect of GLP-1 Receptor Agonist on Ameliorat-

- ing Hepatic Steatosis Induced by High Fructose Diet. *European Journal of Histochemistry*, **64**, 225-233. <https://doi.org/10.4081/ejh.2020.3160>
- [21] Li, H., Cao, L., Ren, Y., *et al.* (2018) GLP-1 Receptor Regulates Cell Growth through Regulating IDE Expression Level in A β 1-42-Treated PC12 Cells. *Bioscience Reports*, **38**, BSR20171284. <https://doi.org/10.1042/BSR20171284>
- [22] Guilherme, A., Henriques, F., Bedard, A.H., *et al.* (2019) Molecular Pathways Linking Adipose Innervation to Insulin Action in Obesity and Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, **15**, 207-225. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0165-y>
- [23] Lee, C.L. and Kuo, H.C. (2017) Pathophysiology of Benign Prostate Enlargement and Lower Urinary Tract Symptoms: Current Concepts. *Tzu Chi Medical Journal*, **29**, 79-83. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_20_17
- [24] Cen, H.H., Botezelli, J.D., Wang, S., *et al.* (2021) Transcriptomic Analysis of Human and Mouse Muscle during Hyperinsulinemia Demonstrates Insulin Receptor Downregulation as a Mechanism for Insulin Resistance. bioRxiv: 556571.
- [25] Bär, L., Feger, M., Fajol, A., *et al.* (2018) Insulin Suppresses the Production of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, 5804-5809. <https://doi.org/10.1073/pnas.1800160115>
- [26] Dev, R., Bruera, E. and Dalal, S. (2018) Insulin Resistance and Body Composition in Cancer Patients. *Annals of Oncology*, **29**, II18-II26. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx815>
- [27] Honors, M.A. and Kinzig, K.P. (2012) The Role of Insulin Resistance in the Development of Muscle Wasting during Cancer Cachexia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **3**, 5-11. <https://doi.org/10.1007/s13539-011-0051-5>
- [28] Dev, R., Del Fabbro, E. and Dalal, S. (2019) Endocrinopathies and Cancer Cachexia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, **13**, 286-291. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000464>
- [29] Kidd, A.C., Skrzypski, M., Jamal-Hanjani, M., *et al.* (2019) Cancer Cachexia in Thoracic Malignancy: A Narrative Review. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, **13**, 316-322. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000465>
- [30] Wang, X., Yan, C. and Liu, J. (2019) Hyperinsulinemia-Induced KLF5 Mediates Endothelial Angiogenic Dysfunction in Diabetic Endothelial Cells. *Journal of Molecular Histology*, **50**, 239-251. <https://doi.org/10.1007/s10735-019-09821-3>
- [31] Janssen, J.A. (2021) Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 7797. <https://doi.org/10.3390/ijms22157797>
- [32] Kim, N.H., Chang, Y., Lee, S.R., *et al.* (2020) Glycemic Status, Insulin Resistance, and Risk of Pancreatic Cancer Mortality in Individuals with and without Diabetes. *Official Journal of the American College of Gastroenterology*, **115**, 1840-1848. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000956>
- [33] Nasiri, A.R., Rodrigues, M.R., Li, Z., *et al.* (2019) SGLT2 Inhibition Slows Tumor Growth in Mice by Reversing Hyperinsulinemia. *Cancer & Metabolism*, **7**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s40170-019-0203-1>
- [34] Wang, Y., Nasiri, A.R., Damsky, W.E., *et al.* (2018) Uncoupling Hepatic Oxidative Phosphorylation Reduces Tumor Growth in Two Murine Models of Colon Cancer. *Cell Reports*, **24**, 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.008>
- [35] Nishimura, Y., Musa, I., Holm, L., *et al.* (2021) Recent Advances in Measuring and Understanding the Regulation of Exercise-Mediated Protein Degradation in Skeletal Muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **321**, C276-C287. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00115.2021>
- [36] Kullmann, S., Hummel, J., Wagner, R., *et al.* (2022) Empagliflozin Improves Insulin Sensitivity of the Hypothalamus in Humans with Prediabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Diabetes Care*, **45**, 398-406. <https://doi.org/10.2337/dc21-1136>