

Lek. Monika Storman

**Ocena stężenia galektyny-3 w surowicy krwi u pacjentów z
cukrzycą typu 2 i polipami jelita grubego**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025 r.

Słowa kluczowe: galektyna-3, cukrzyca typu 2, polipy jelita grubego, czynniki metaboliczne, jak jelita grubego

Keywords: galektyna-3, type 2 diabetes mellitus; colorectal polyps; metabolic factor, colorectal cancer

BADANIA DO PRACY DOKTORSKIEJ ZOSTAŁY ZREALIZOWANE W RAMACH
PROJEKTU:

**METABOLICZNE CZYNNIKI RYZYKA POWSTAWANIA POLIPÓW JELITA
GRUBEGO**

Nagrodzonego Grantem Naukowym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
im. Prof. Andrzeja Czyżyka w wysokości 68 000 złotych

Podziękowania

"Wiedza jest jedynym dobrem, które rośnie, gdy się nim dzielisz."

— Sokrates

Składam serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi,
Panu prof. dr hab. n. med. Leszkowi Czupryniakowi,
za wszelką pomoc i merytoryczne wskazówki, które
towarzyszyły mi na każdym etapie przygotowywania
niniejszej rozprawy.

Z całego serca dziękuję mojej Rodzinie
za miłość, zrozumienie i nieustającą wiarę we mnie,
które były dla mnie największym wsparciem w chwilach
zwątpienia i zmęczenia.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

1. Storman M, Czupryniak L. Type 2 Diabetes and Gastrointestinal Cancers: Risk Associations and Awareness of Screening Challenges. *Cancers*. 2025; 17(18):2989. <https://doi.org/10.3390/cancers17182989>
Impact Factor 4,4, Punktacja MNiSW 140, Q2
2. Storman M, Przybyłkowski A, Czupryniak L. *Association between type 2 diabetes and colorectal polyps: a cross-sectional study*. *Clin Diabetol* 2025;14(4):229-236.
doi:10.5603/cd.104909.
Impact Factor 0,7, Punktacja MNiSW 100, Q4
3. Storman M, Przybyłkowski A, Czupryniak L. *Cross-Sectional Study of Serum Galectin-3 Levels in Patients with Type 2 Diabetes and Colorectal Polyps*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(16):7662.
doi: 10.3390/ijms26167662.
Impact Factor 4,9, Punktacja MNiSW 140, Q1

Łączna punktacja MNiSW: 380

Łączny Impact Factor: 10

Publikacje będą cytowane w pracy jako pozycje 1-3.

SPIS TREŚCI

1. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	8
2. SPIS RYCIN	9
3. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	10
4. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM.....	12
5. WSTĘP	14
5.1. CUKRZYCA TYPU 2 – INFORMACJE OGÓLNE	14
5.2. CUKRZYCA TYPU 2 A PROCESY ZAPALNE	15
5.3. CUKRZYCA TYPU 2 A RYZYKO NOWOTWORZENIA	18
5.4. POLIPY JELITA GRUBEGO.....	21
5.5. GALEKTyna – 3.....	23
5.5.1. CHARAKTERYSTYKA BIOLOGICZNA	23
5.5.2. ZWIĄZKI POMIĘDZY GALEKTYNĄ-3 A CHOROBY METABOLICZNYMI I NOWOTWOROWYMI.....	25
5.6. ZNACZENIE BIOMARKERÓW W DIAGNOSTYCE, OCENIE RYZYKA I MONITOROWANIU CHOROÓB	27
5.7. UZASADNIENIE POŁĄCZENIA WSKAZANYCH PUBLIKACJI W CYKL	28
6. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	30
7. MATERIAŁ I METODY.....	32
7.1. PROJEKT BADANIA I POPULACJA	32
7.2. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYŁĄCZENIA	33
7.3. POZYSKIWANIE DANYCH.....	34
7.4. GRUPY BADANE	35
7.5. ANALIZA STATYSTYCZNA	36
8. WYNIKI	37
9. DYSKUSJA	42
ZNACZENIE GAL-3 JAKO BIOMARKERA.....	44
10. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	48
11. KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC	50
11.1. PUBLIKACJA NR 1	50
11.2. PUBLIKACJA NR 2.....	64
11.3. PUBLIKACJA NR 3.....	72
12. PIŚMIENNICTWO	83

13. OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ.....	93
14. OŚWIADCZENIA WSZYSTKICH WSPÓŁAUTORÓW PUBLIKACJI.....	94

1. Wykaz stosowanych skrótów

AGE	końcowe produkty glikacji
AIP	wskaźnik aterogeny osocza
BMI	wskaźnik masy ciała
CH	cholesterol całkowity
CI	przedział ufności
CRC	rak jelita grubego
FPG	glukoza na czczo w osoczu
Gal-3	galektyna-3
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	cholesterol lipoprotein o dużej gęstości
HOMA-IR	model oceny insulinooporności
IGF-1	insulinopodobny czynnik wzrostu 1
IRQ	rozstęp międzykwartyłowy
LDL	cholesterol lipoprotein o małej gęstości
OR	iloraz szans
PJG	polip jelita grubego
SD	odchylenie standardowe
T2D	cukrzyca typu 2
TG	trójglicerydy
WHtR	stosunek obwodu talii do wzrostu

2. Spis rycin

Rycina 1. Schemat działania Gal-3 w komórce.

Rycina 2. Schemat blokowy. Pacjenci włączeniu i wyłączeni z badania

Rycina 3. Rozmieszczenie polipów w jelicie grubym w grupie T2D+.

Rycina 4. Rozmieszczenie polipów w jelicie grubym w grupie T2D-.

Rycina 5. Stężenie Gal-3 u pacjentów T2D+ T2D-.

Rycina 6. Stężenie Gal-3 u pacjentów z PJG+ i PJG-.

3. Streszczenie w języku polskim

Cukrzyca typu 2 (T2D) jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych na świecie, a w Polsce dotyczy około 8 % populacji dorosłych, czyli ponad 3 milionów osób. Schorzenie to charakteryzuje się insulinoopornością, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz przewlekłym stanem zapalnym. T2D zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, nowotworów i przedwczesnych zgonów. W kontekście onkologii przewodu pokarmowego podkreśla się jej związek ze zwiększonym ryzykiem raka jelita grubego (CRC). Zależności pomiędzy T2D a obecnością i charakterystyką zmian przednowotworowych CRC – polipów jelita grubego (PJG) – nie zostały jak dotąd w pełni wyjaśnione.

Polipy jelita grubego należą do najczęstszych zmian dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Szacuje się, że występują u 15–20 % osób dorosłych powyżej 50. roku życia. Najczęściej są to gruczolaki, które mogą ulec transformacji w CRC w ciągu około 10 lat. Według danych z piśmiennictwa u pacjentów z T2D PJG pojawiają się częściej i w młodszy wieku niż w populacji ogólnej. Mechanizmami mogącymi tłumaczyć to zjawisko są przewlekły stan zapalny, hiperinsulinemia oraz zaburzenia metaboliczne związane z T2D. Następstwem tego nie jest tylko wyższe ryzyko CRC u pacjentów z T2D, ale także możliwość wcześniejszego zachorowania na CRC, co uzasadnia potrzebę zindywidualizowania badań przesiewowych dla tej populacji pacjentów. Równocześnie rośnie zainteresowanie poszukiwaniem biomarkerów, które mogłyby wspierać identyfikację pacjentów zagrożonych rozwojem PJG lub CRC. Jednym z potencjalnych kandydatów jest galektyna-3 (Gal-3) – białko zaangażowane w procesy zapalne, włóknienia i transformacji nowotworowej, modulujące mikrośrodowisko guza oraz łączące zaburzenia metaboliczne z procesami kancerogenezy.

Celem pracy było określenie związku pomiędzy T2D, czynnikami metabolicznymi a obecnością PJG oraz ocena przydatności Gal-3 jako potencjalnego biomarkera predykcyjnego w populacji pacjentów z T2D i bez T2D.

Cykl publikacji obejmuje jedną pracę przeglądową oraz dwie prace oryginalne o charakterze przekrojowym. Publikacja nr 1 jest niejako wstępem do zagadnienia i stanowi aktualne podsumowanie problemu nowotworów przewodu pokarmowego u pacjentów z T2D, celem podniesienia świadomości związku T2D z nowotworami i stymulowania dyskusji na temat zindywidualizowanego podejścia do pacjenta. W pracy został zaproponowany algorytm screeningu nowotworów przewodu pokarmowego u pacjentów z nowo rozpoznaną T2D. Publikacja nr 2 dotyczy oceny częstości, charakterystyki oraz rozmieszczenia PJG u pacjentów z i bez T2D. Wyniki wskazują, że sama obecność T2D nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka

PJG, natomiast istotne znaczenie miały współistniejące zaburzenia metaboliczne, takie jak otyłość, insulinooporność czy dyslipidemia. Gruczolaki z dysplazją i nowotwory jelita grubego występowały częściej w grupie pacjentów z T2D, choć różnice te nie były istotne statystycznie. Ważną obserwacją było odmienne rozmieszczenie polipów w badanych grupach – równomierny rozkład PJG w całym jelicie grubym u pacjentów z T2D w porównaniu z przewagą lokalizacji dystalnej u pacjentów bez T2D. Publikacja nr 3 koncentruje się na ocenie stężenia Gal-3 w surowicy pacjentów z T2D, z PJG i bez PJG. Analiza wykazała wyższe stężenia Gal-3 u pacjentów z T2D w porównaniu z grupą kontrolną oraz korelację Gal-3 z wiekiem, płcią i parametrami metabolicznymi. Wyniki sugerują, że Gal-3 może być niespecyficznym markerem zaburzeń metabolicznych. Nie potwierdzono jednak jej roli jako niezależnego czynnika ryzyka T2D ani obecności PJG.

Podsumowując, wyniki rozprawy wskazują na rolę zaburzeń metabolicznych w patogenezie PJG u pacjentów z T2D oraz potencjalną, choć niespecyficzną, wartość Gal-3 jako biomarkera. Konieczne są dalsze badania prospektywne, które pozwolą określić jej przydatność kliniczną oraz możliwość wykorzystania Gal-3 w przyszłych strategiach diagnostycznych i prognostycznych. Co ważne, choć obecność T2D sama w sobie nie była niezależnym czynnikiem ryzyka dla PJG, wyniki licznych badań potwierdzają podwyższone ryzyko nowotworów przewodu pokarmowego — zwłaszcza CRC — u pacjentów z T2D. Zaobserwowane różnice w rozmieszczeniu i częstości zmian nowotworowych wskazują na potrzebę dalszych badań nad związkiem T2D z karcynogenezą przewodu pokarmowego, co może przełożyć się na przyszłe rekomendacje dotyczące profilaktyki i monitorowania tej populacji chorych.

4. Streszczenie w języku angielskim

Evaluation of galectin-3 concentration in blood serum in patients with type 2 diabetes and colorectal polyps

Type 2 diabetes (T2D) is one of the most common chronic diseases in the world, affecting approximately 8% of the adult population in Poland, or over 3 million people. This condition is characterised by insulin resistance, disorders of carbohydrate and lipid metabolism, and chronic inflammation. T2D increases the risk of cardiovascular disease, cancer and premature death. In the context of gastrointestinal oncology, its association with an increased risk of colorectal cancer (CRC) is emphasised. The relationship between T2D and the presence and characteristics of CRC precancerous lesions – colorectal polyps (PJG) – has not yet been fully explained.

Colon polyps are among the most common lesions of the lower gastrointestinal tract. They are estimated to occur in 15–20% of adults aged 50 and above. Most often, they are adenomas, which can transform into CRC within approximately 10 years. According to the literature, patients with T2D develop PJG more frequently and at a younger age than the general population. The mechanisms that may explain this phenomenon include chronic inflammation, hyperinsulinemia, and metabolic disorders associated with T2D. The consequence of this is not only a higher risk of CRC in patients with T2D, but also the possibility of earlier onset of CRC, which justifies the need for individualised screening for this patient population. At the same time, there is growing interest in the search for biomarkers that could support the identification of patients at risk of developing PJG or CRC. One potential candidate is galectin-3 (Gal-3), a protein involved in inflammatory processes, fibrosis, and malignant transformation, which modulates the tumour microenvironment and links metabolic disorders with carcinogenesis.

The study aimed to determine the relationship between T2D, metabolic factors and the presence of PJG, and to assess the usefulness of Gal-3 as a potential predictive biomarker in a population of patients with and without T2D.

The series of publications includes one review article and two original cross-sectional articles. Publication No. 1 serves as the introduction to the topic and provides a current summary of the problem of gastrointestinal oncology in patients with T2D, to raise awareness of the link between T2D and cancer and stimulate discussion on an individualised approach to patients. This study outlines a proposed algorithm for screening gastrointestinal neoplasms in patients with newly diagnosed T2D. Publication No. 2 concerns the assessment of the

frequency, characteristics and distribution of PJG in patients with and without T2D. The results indicate that the presence of T2D alone is not an independent risk factor for PJG, but that coexisting metabolic disorders, such as obesity, insulin resistance, and dyslipidemia, are significant. Adenomas with dysplasia and colorectal cancer were more common in the T2D group, although these differences were not statistically significant. An important observation was the distinct distribution of polyps between the study groups: in patients with T2D, PJG were evenly distributed throughout the large intestine, whereas in patients without T2D, they predominantly occurred in distal locations. Publication No. 3 focuses on the assessment of Gal-3 serum concentrations in patients with T2D, with and without PJG. The analysis revealed that Gal-3 concentrations were higher in patients with T2D than in the control group, and that Gal-3 levels were associated with age, sex, and metabolic parameters. The results suggest that Gal-3 may be a non-specific marker of metabolic disorders. However, its role as an independent risk factor for T2D or the presence of PJG has not been confirmed.

In summary, the findings of this study suggest a contributory role of metabolic disorders in the pathogenesis of PJG in patients with T2D, as well as a potential, although non-specific, utility of Gal-3 as a biomarker. Further prospective studies are needed to determine the clinical utility of this approach and to explore the potential use of Gal-3 in future diagnostic and prognostic strategies. Importantly, although the presence of T2D itself was not an independent risk factor for PJG, the results of numerous studies confirm an increased risk of gastrointestinal cancers — especially CRC — in patients with T2D. The observed differences in the distribution and frequency of cancerous lesions suggest the need for further research on the relationship between T2D and gastrointestinal carcinogenesis, which may inform future recommendations for the prevention and monitoring of this patient population.

5. Wstęp

5.1. Cukrzyca typu 2 – informacje ogólne

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania insuliny, jej działania lub obu tych mechanizmów [1]. Wyróżnia się dwa główne typy cukrzycy: cukrzycę typu 1, w której dochodzi do autoimmunologicznego zniszczenia komórek β trzustki prowadzącego do bezwzględnego niedoboru insuliny, oraz cukrzycę typu 2 (T2D), stanowiącą ponad 90% wszystkich przypadków, w której podstawowe znaczenie mają m. in. insulinooporność i względny niedobór insuliny. Utrzymująca się hiperglikemia wiąże się z rozwojem powikłań mikro- i makronaczyniowych. Do najczęstszych należą: choroby układu sercowo-naczyniowego, nefropatia cukrzycowa prowadząca do przewlekłej choroby nerek, neuropatia obwodowa predysponująca do owrzodzeń i amputacji kończyn dolnych, a także retinopatia cukrzycowa będąca jedną z głównych przyczyn ślepoty u osób dorosłych. Coraz częściej zwraca się uwagę na inne powikłania cukrzycy, takie jak zaburzenia funkcji poznawczych, choroby wątroby (w tym niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby), niektóre nowotwory oraz zespół kruchości (ang. *frailty*), szczególnie u osób starszych.

W ostatnich dekadach obserwuje się znaczny wzrost zapadalności na cukrzycę, co pozwala mówić o jej globalnej epidemii. W latach 1990–2022 światowa częstość występowania cukrzycy wśród osób dorosłych wzrosła z 7% do 14% [2]. Według szacunków z 2024 roku na świecie żyło około 589 milionów osób dorosłych z cukrzycą, czyli jedna na dziewięć, a prognozy wskazują, że liczba ta wzrośnie do 643 mln w 2030 r. i 783 mln w 2045 r. [3]. Polska należy do krajów o szybko rosnącej częstości cukrzycy, rocznie notuje się około 220 tys. nowych przypadków T2D; połowa chorych poznaje rozpoznanie przypadkowo, często w trakcie hospitalizacji z powodu powikłań sercowo-naczyniowych [4]. Według raportu NFZ, w 2022 r. w Polsce żyło 2,7 miliona pacjentów z T2D [5], a T2D zajęła 8 miejsce wśród 10 najczęstszych chorób rozpoznawanych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) [6]. Obecnie liczbę osób z cukrzycą w Polsce szacuje się na 4 miliony.

T2D najczęściej rozwija się u osób z czynnikami ryzyka takimi jak otyłość, brak aktywności fizycznej i nieprawidłowe nawyki żywieniowe, na podłożu uwarunkowanej genetycznie predyspozycji do zaburzeń metabolicznych [7].

W ostatniej dekadzie podkreśla się, że patogeneza T2D jest wieloczynnikowa i obejmuje nie tylko czynniki środowiskowe i genetyczne, ale także komponent

immunologiczno-zapalny [8]. Podnosi się temat występowania u części pacjentów z T2D swoistej predyspozycji immunologicznej – wyróżnia się podgrupę chorych, u których nietypowa odpowiedź zapalna i zmiany w populacjach leukocytów mogą przyczyniać się do rozwoju choroby [9]. Taki endotyp T2D o podłożu zapalnym charakteryzuje się podwyższonymi wartościami markerów stanu zapalnego i zaburzeniami funkcji monocytów oraz makrofagów jeszcze przed wystąpieniem jawnej hiperglikemii [10, 11]. Klasyczne mechanizmy patofizjologiczne T2D (insulinooporność wątroby i mięśni szkieletowych, nadmierna produkcja glukozy wątrobowej oraz stopniowe zmniejszanie wydzielania insuliny wskutek niewydolności komórek β trzustki) pozostają ważne, lecz obecnie integruje się je z wiedzą o innych mechanizmach prowadzących do rozwoju hiperglikemii. Znaczenie zyskuje upośledzenie efektu inkretynowego i rola przewlekłego stanu zapalnego w tych procesach. Poniżej przedstawiono aktualne ustalenia dotyczące zależności między T2D a procesem zapalnym i ryzykiem rozwoju nowotworów.

5.2. Cukrzyca typu 2 a procesy zapalne

T2D od dawna była postrzegana przede wszystkim jako zaburzenie metaboliczne, wynikające z insulinooporności i stopniowo narastającej niewydolności komórek β trzustki. Jednak badania z ostatniej dekady potwierdzają, że przewlekły stan zapalny o niskim nasileniu (ang. *low-grade inflammation*, LGI) odgrywa kluczową rolę zarówno w patogenezie, jak i progresji T2D, przyczyniając się do rozwoju jej powikłań [12]. Czynniki środowiskowymi sprzyjającymi rozwojowi takiego przewlekłego stanu zapalnego są przede wszystkim otyłość trzewna, dieta wysokokaloryczna, niska aktywność fizyczna oraz starzenie się organizmu – wszystkie te czynniki wyzwalają sygnały prowadzące do aktywacji układu immunologicznego i sekrecji mediatorów zapalnych.

W tym kontekście szczególną rolę odgrywa tkanka tłuszczowa, która stanowi jedno z głównych źródeł prozapalnych mediatorów w T2D. Nadmiar kalorii prowadzi do przekształceń w białej tkance tłuszczowej (ang. *white adipose tissue*, WAT), powodując hipertrofię adipocytów, hipoksję oraz naciek zapalny z udziałem monocytów i makrofagów [12]. Makrofagi tkanki tłuszczowej (ang. *adipose tissue macrophages*, ATM) u osób otyłych zmieniają fenotyp z przeciwzapalnego (*M2-like*) na prozapalny (*M1-like*), tym samym stanowiąc kilkadziesiąt procent wszystkich komórek, podczas gdy u osób szczupłych jest to <10% komórek [13]. Prozapalne makrofagi wydzielają cytokiny takie jak czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α) i interleukiny 1 (IL-1) i 6 (IL-6), nasilając insulinooporność

w adipocytach, w konsekwencji zaburzając równowagę adipokin (o działaniu przeciwzapalnym, np. adiponektyna) i cytokin [8, 14]. Podobne zjawiska zachodzą jednak także w innych narządach kluczowych dla homeostazy glukozy (wątrobie, trzustce, mięśniach) [9].

W WAT wraz z wiekiem rośnie liczba komórek senescentnych (komórki, które zatrzymały swój podział komórkowy w odpowiedzi na stres lub uszkodzenie i przechodzą w aktywny metabolicznie stan spoczynku), które poprzez sekrecję tzw. fenotypu sekrecyjnego związanego ze starzeniem się (ang. *senescence associated secretory phenotype*, SASP) wzmacniają lokalny i systemowy stan zapalny [12].

Warto także wspomnieć o kluczowych punktach zapalnych na poziomie molekularnym. Nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy aktywuje w tkance tłuszczowej oraz w narządach metabolicznych szlaki sygnałowe z udziałem kinaz, takich jak IKK β /NF- κ B oraz JNK. Prowadzi to do indukcji ekspresji genów prozapalnych oraz zwiększonej produkcji cytokin, co tworzy dodatnie sprzężenie zwrotne, utrzymujące przewlekły stan zapalny i nasilenie insulinooporności [15]. Na przykład aktywacja IKK β w hepatocytach i makrofagach wątrobowych w odpowiedzi na nadmiar lipidów skutkuje lokalną sekrecją cytokin (TNF- α , IL-1 β), które zaburzają sygnalizację insulinową w wątrobie oraz nasilają glukoneogenezę [7]. Jednocześnie sygnalizacja przez JNK w adipocytach i mięśniach, uruchamiana m.in. przez wolne kwasy tłuszczowe poprzez receptory TLR4, prowadzi do serynowej fosforylacji substratu receptora insulinowego, co hamuje przekazywanie sygnału insuliny [16]. Oba te szlaki – NF- κ B i JNK – łączą stres metaboliczny z reakcją zapalną i insulinoopornością, a ich przewlekła aktywacja została potwierdzona w tkankach osób z otyłością i T2D [8].

Inflammasomy (wewnątrzkomórkowe kompleksy białkowe odpowiedzialne za inicjowanie procesów zapalnych w wyniku zakażeń lub stresu komórkowego) to kolejny mechanizm wiążący stan zapalny z zaburzeniami metabolicznymi w T2D. W ostatnich latach szczególną uwagę zwrócono na inflammasom NLRP3 (kompleks białek czujnikowych *NOD-like receptor 3*) działający jako wewnątrzkomórkowy sensor zagrożeń metabolicznych. Zostaje on aktywowany przez różnorodne bodźce związane z nadmiarem składników pokarmowych i stresem komórkowym, w tym wysoki poziom glukozy, nasycone kwasy tłuszczowe, ceramidy oraz molekularne struktury związane z uszkodzeniem (ang. *Danger/Damage Associated Molecular Patterns*, DAMP) powstające w przebiegu otyłości (np. kryształ cholesterolu lub kwasu moczowego) [17]. Aktywacja NLRP3 prowadzi do uruchomienia kaspazy-1 oraz dojrzewania prozapalnych cytokin IL-1 β i IL-18, czemu często towarzyszy pyroptoza (forma zaprogramowanej śmierci komórki), co w konsekwencji upośledza funkcję komórek β trzustki [18]. Przewlekła aktywacja inflammasomu jest obecnie uznawana za kluczowy czynnik łączący

otyłość, insulinooporność i dysfunkcję komórek β , a także potencjalny cel nowych strategii terapeutycznych [17].

Coraz więcej dowodów wskazuje, że niekodujące RNA – szczególnie mikroRNA (miRNA) – odgrywają istotną rolę w patogenezie stanu zapalnego towarzyszącego cukrzycy. Badania wykazały, że zarówno w otyłości, jak i w cukrzycy dochodzi do zmian w ekspresji mikroRNA obecnych we krwi obwodowej oraz w egzosomach uwalnianych przez różne tkanki, co wpływa na regulację translacji genów związanych z metabolizmem i odpowiedzią immunologiczną [19]. MikroRNA pochodzące z makrofagów mogą modulować insulinooporność w zależności od fenotypu tych komórek. Przykładowo, makrofagi M1 (prozapalne) wydzielają egzosomy bogate w miR-155, które po przeniknięciu do adipocytów i komórek wątroby obniżają wrażliwość na insulinę i nasilają insulinooporność [20]. Natomiast makrofagi M2 (przeciwzapalne) uwalniają miRNA o korzystnym działaniu, takie jak miR-690, które poprawiają wychwyt glukozy w tkankach obwodowych i sprzyjają tolerancji glukozy [19]. Poza tym, w cukrzycy obserwuje się zmiany ekspresji mikroRNA w samych wyspach trzustkowych – np. wzrost ekspresji prozapalnego miR-21 oraz spadek przeciwzapalnego miR-146 (naturalnego inhibitora sygnałów Toll-like i NF- κ B) może zwiększać podatność wysp na stres zapalny [21].

Innym mechanizmem molekularnym jest zjawisko trwałego przeprogramowania odpowiedzi zapalnej określane jako *trained immunity* (odpowiedź wytrenowana). Tradycyjnie uznawano, że odporność nieswoista (w tym komórki takie jak monocyty i makrofagi) nie ma pamięci immunologicznej. Jednak coraz więcej badań pokazuje, że metaboliczne zaburzenia (np. hiperglikemia) mogą prowadzić do epigenetycznego przeprogramowania w komórkach prekursorowych szpiku (monocytach/makrofagach), skutkując ich nadreaktywnością zapalną nawet po usunięciu bodźca – co może tłumaczyć utrzymywanie się LGI u osób, które kiedyś były otyłe lub miały hiperglikemię, a schudły lub wyrównały glikemię [22]. Z kolei w komórkach β mRNA kodujące czynniki związane z odpowiedzią na stres retikulum endoplazmatycznego (np. CHOP/DDIT3) ulega zwiększonej ekspresji w odpowiedzi na długotrwałą hiperglikemię i lipotoksyczność, prowadząc do aktywacji szlaków apoptotycznych i utraty funkcji komórek β , co sprzyja rozwojowi T2D [23].

Przewlekły stan zapalny o niskim nasileniu (LGI) poprzedza wystąpienie jawnej hiperglikemii i jest jednym z głównych mechanizmów leżących u podstaw rozwoju i progresji T2D. Postęp w zrozumieniu molekularnych i komórkowych podstaw LGI umożliwia identyfikację nowych punktów uchwytu terapeutycznego, wykraczających poza tradycyjne podejście skupione wyłącznie na kontroli glikemii. Mimo dobrze udokumentowanego związku

między LGI a T2D, klasyczne terapie przeciwzapalne – takie jak inhibitory IL-1 β , salsalat czy kolchicina – wykazują jedynie ograniczoną skuteczność w poprawie parametrów glikemicznych oraz nie wpływają istotnie na prewencję T2D u osób z zaburzeniami metabolizmu glukozy [12]. Ich działanie nie obejmuje usuwania pierwotnych źródeł zapalenia, a przewlekłe stosowanie wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych. W przeciwieństwie do tego, nowoczesne leki przeciwcukrzycowe, m.in. analogi GLP-1 i inhibitory SGLT2, wykazują efekt plejotropowy, obejmujący także działanie przeciwzapalne. U pacjentów przyjmujących leki z tych grup obserwowano zmniejszenie stężenia wskaźników zapalnych, takich jak hs-CRP czy IL-6. Coraz więcej danych wskazuje, że wczesne zastosowanie tych terapii może ograniczać rozwój powikłań sercowo-naczyniowych i modyfikować naturalny przebieg choroby [12]. Łączenie interwencji metabolicznych z ukierunkowanym wygaszaniem zapalenia stanowi obiecującą strategię w zapobieganiu i leczeniu T2D.

5.3. Cukrzyca typu 2 a ryzyko nowotworzenia

T2D oraz nowotwory złośliwe należą do najpoważniejszych wyzwań zdrowotnych XXI wieku, zarówno na świecie, jak i w Polsce. Nowotwory stanowią obecnie drugą najczęstszą przyczynę zgonów w populacji ogólnej. W 2022 roku w Polsce odnotowano 181,3 tys. nowych przypadków nowotworów złośliwych, a liczba zgonów z ich powodu wyniosła 96 tys. Nowotwory odpowiadały za 23% wszystkich zgonów wśród mężczyzn i 20% wśród kobiet [24].

W populacji mężczyzn najczęściej diagnozowanymi nowotworami były: rak gruczołu krokowego (23,3%), rak płuca (13,7%) oraz rak jelita grubego (11,7%). U kobiet dominował rak piersi (23,6%), rak płuca (9,2%) oraz rak jelita grubego (6,1%) [24].

Coraz więcej dowodów epidemiologicznych wskazuje na istotne powiązania pomiędzy T2D a zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów. Metaanaliza zbiorcza obejmująca dane z licznych badań obserwacyjnych wykazała, że obecność T2D wiąże się ze wzrostem względnego ryzyka (RR) zachorowania na nowotwory złośliwe o około 10% (RR 1,10; 95% CI: 1,04–1,17) [25]. Wykazano szczególnie silny związek T2D z rakiem wątrobowokomórkowym, nowotworami dróg żółciowych, trzustki, piersi, jajnika, endometrium, nerki oraz przewodu pokarmowego. Również stan przedcukrzycowy zwiększa ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory, zwłaszcza wątroby, endometrium, żołądka i jelita grubego [26]. Biorąc pod uwagę częstość występowania nowotworów w populacji, szczególne znaczenie w kontekście współistnienia T2D i częstości występowania zyskuje CRC. Dostępne

dane wskazują, że T2D wiąże się z 40–60% wzrostem ryzyka zachorowania na CRC [27]. Co istotne, niektóre badania podkreślają istotne różnice płciowe w tym zakresie – silniejszy związek pomiędzy T2D a CRC obserwowano u mężczyzn niż u kobiet. Analiza CHANCES wykazała zwiększone ryzyko CRC u mężczyzn z cukrzycą (RR 1,1–1,2), podczas gdy u kobiet różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej [28]. Hipotezy dotyczące tych różnic obejmują m.in. wpływ czynników hormonalnych, w tym potencjalnie protekcyjnego działania estrogenów przed menopauzą.

Pomimo tych doniesień, ogólny obraz epidemiologiczny pozostaje spójny: T2D wiąże się z podwyższonym ryzykiem rozwoju wielu nowotworów złośliwych, w tym nowotworów przewodu pokarmowego, a zwłaszcza CRC.

Mechanizmy patofizjologiczne leżące u podstaw powiązań pomiędzy T2D a nowotworami nie zostały dotąd w pełni wyjaśnione. Wskazuje się jednak na kilka kluczowych procesów biologicznych, jak poniżej:

- **Hiperinsulinemia i IGF-1**

U pacjentów z T2D kompensacyjne wydzielanie insuliny w odpowiedzi na insulinoporność prowadzi do przewlekłej hiperinsulinemii. Insulina, poprzez receptor IR-A, wykazuje działanie mitogenne. Ponadto stymuluje syntezę IGF-1 w wątrobie oraz zmniejsza stężenie białek wiążących IGF, zwiększając jego biodostępność. Receptor IGF-1 aktywuje szlaki PI3K-AKT i MAPK/ERK, sprzyjając proliferacji komórek, inhibicji apoptozy oraz angiogenezie — zjawiskom typowym dla procesu nowotworzenia [29].

- **Hiperglikemia i stres oksydacyjny**

Utrzymująca się hiperglikemia prowadzi do powstawania reaktywnych form tlenu, dysfunkcji mitochondriów oraz akumulacji końcowych produktów glikacji (AGEs). AGEs, poprzez interakcję z receptorem RAGE, aktywują szlaki prozapalne, promując proliferację i migrację komórek nowotworowych [30]. Dodatkowo hiperglikemia zaburza ekspresję genów supresorowych i onkogenów oraz sprzyja uszkodzeniom DNA i zmianom mikrośrodowiska guza [31].

- **Przewlekły stan zapalny i cytokiny prozapalne**

T2D towarzyszy przewlekły stan zapalny niskiego stopnia. Wzrost WAT skutkuje naciekiem makrofagów i limfocytów oraz wzrostem produkcji cytokin prozapalnych (IL-6, TNF- α). Te mediatory nasilają insulinoporność, ale również indukują uszkodzenia DNA i sprzyjają transformacji nowotworowej [32,33]. Aktywacja szlaku

NF- κ B, nadekspresja COX-2 i STAT3 są często obserwowane w nowotworach przewodu pokarmowego [34].

- **Dysbioza mikrobioty i zaburzenia bariery jelitowej**

Coraz więcej danych wskazuje na związek między T2D a zaburzeniami składu mikrobioty jelitowej oraz integralności bariery jelitowej. Dysbioza sprzyja translokacji bakterii i wzrostowi poziomu lipopolisacharydów (LPS) we krwi, co aktywuje stan zapalny zależny od TLR4 i wzmacnia sygnalizację nowotworową w wątrobie, trzustce i jelicie grubym [35].

- **Szlaki molekularne: niekodujące RNA i interakcje z onkogenezą**
Nowe badania wskazują na udział niekodujących RNA (miRNA, lncRNA) w regulacji szlaków IGF-1R, insulinooporności i odpowiedzi zapalnej w kontekście zarówno cukrzycy, jak i nowotworów. Niektóre z tych RNA pełnią funkcje onkogenów lub genów supresorowych, co dodatkowo komplikuje relację T2D–rak [36].

Zrozumienie zależności między T2D a ryzykiem rozwoju nowotworów złośliwych, zwłaszcza CRC, ma istotne znaczenie praktyczne. Pacjenci z T2D powinni być traktowani jako populacja o podwyższonym ryzyku onkologicznym, co rodzi potrzebę wdrożenia odpowiednio dostosowanych strategii postępowania. Po pierwsze, coraz więcej danych wskazuje na konieczność modyfikacji obecnych programów przesiewowych. W kontekście CRC oznacza to rozważenie wcześniejszego rozpoczęcia i/lub zwiększenia częstości wykonywania kolonoskopii u pacjentów z T2D, niezależnie od wieku kalendarzowego. Niektóre rekomendacje sugerują rozpoczęcie badań przesiewowych nawet przed 50. rokiem życia, szczególnie u chorych z długotrwałą cukrzycą, złym wyrównaniem metabolicznym i innymi czynnikami ryzyka. Po drugie, wykazano, że stopień kontroli metabolicznej cukrzycy może wpływać na ryzyko rozwoju nowotworów. Wysokie wartości HbA1c korelują ze zwiększoną częstością występowania zmian przednowotworowych oraz nowotworów jelita grubego. W badaniach obserwacyjnych CRC rozpoznawano istotnie częściej u osób z niekontrolowaną T2D niż u pacjentów z dobrą kontrolą glikemii [37]. Dane te wskazują, że optymalne wyrównanie metaboliczne może pełnić funkcję nie tylko terapeutyczną, ale również prewencyjną w kontekście karcynogenezy. Po trzecie, wybór farmakoterapii przeciwcukrzycowej również może wpływać na ryzyko onkologiczne. Najwięcej dowodów dotyczy metforminy – licznych badań epidemiologicznych i metaanaliz dostarcza przesłanek o jej działaniu protekcyjnym. Stosowanie metforminy wiąże się z obniżonym ryzykiem występowania CRC oraz lepszymi rokowaniami u pacjentów z rozpoznany nowotworem [38]. Mechanizmy działania

metforminy – w tym aktywacja kinazy AMPK, hamowanie glukoneogenezy i redukcja hiperinsulinemii – odpowiadają głównym szlakom molekularnym zaangażowanym w proces nowotworowy zależny od T2D. Trwają także badania nad potencjalnym zastosowaniem metforminy oraz analogów GLP-1 w prewencji wtórnej nowotworów u pacjentów diabetologicznych.

Podsumowując, przewlekły stan zapalny i zaburzenia metaboliczne w T2D tworzą środowisko sprzyjające procesom nowotworowym. Nadmiar czynników wzrostu (insulina, IGF), ciągła aktywacja dróg zapalnych (NF- κ B, STAT3) oraz stres oksydacyjny i glikacyjny mogą przyczyniać się do inicjacji, promocji i progresji nowotworów u chorych z T2D. Rozpoznanie tych zależności otwiera nowe możliwości prewencji – sugeruje się, że intensywna kontrola czynników ryzyka (masa ciała, sposób odżywiania, stan zapalny) u pacjentów z T2D może zmniejszyć ich ryzyko chorób nowotworowych. Trwają również badania nad użyciem markerów stanu zapalnego jako wskaźników ryzyka nowotworów u osób z T2D. Poruszane są także kwestie, czy leki przeciwzapalne lub metaboliczne mogą redukować częstość występowania nowotworów w grupie pacjentów z T2D. Choć jednoznacznych dowodów jeszcze nie ma, istnieje konsensus, że holistyczne postępowanie z chorym na T2D – uwzględniające nie tylko kontrolę glikemii, ale też redukcję przewlekłego stanu zapalnego (poprzez styl życia lub farmakoterapię) – może przynieść wielowymiarowe korzyści zdrowotne, w tym potencjalnie obniżyć ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i nowotworowych [12].

5.4. Polipy jelita grubego

Polipy jelita grubego (PJG) to patologiczne rozrosty ściany jelita, uwypuklające się ponad powierzchnię błony śluzowej okrężnicy lub odbytnicy i wystające do światła jelita. Stanowią jedno z najczęściej występujących zmian w obrębie dolnego odcinka przewodu pokarmowego, szacuje się, że występują u 15–20% dorosłej populacji powyżej 50 roku życia. PJG mogą lokalizować się wzdłuż całego jelita grubego, jednak najczęściej występują w jego dystalnej części – okrężnicy esowatej lub odbytnicy [39]. Najczęstszym typem polipów są gruczolaki. Charakteryzują się one rozrostem komórek nabłonka gruczołowego oraz obecnością dysplazji, czyli nieprawidłowej budowy i architektury komórek nabłonkowych. W zależności od stopnia zaawansowania, wyróżnia się dysplazję małego stopnia (*low grade*) i dużego stopnia (*high grade*). Jeżeli komórki z dysplazją dużego stopnia przekraczają barierę

mięśniową błonę śluzową i naciekają tkankę podśluzową, mamy do czynienia z rakiem inwazyjnym.

Zgodnie z klasyfikacją histopatologiczną, wyróżnia się trzy główne typy gruczolaków:

- cewkowe (*adenoma tubulare*) – 75% gruczolaków
- kosmkowe (*adenoma villosum*) – 10% gruczolaków
- cewkowo-kosmkowe (*adenoma tubulo-villosum*) – 15% gruczolaków.

Szacuje się, że około 90% CRC rozwija się z gruczolaków [40]. Proces ten przebiega według tzw. sekwencji gruczolak–rak (ang. *adenoma–carcinoma sequence*), która opisuje stopniowe gromadzenie się mutacji genetycznych (m.in. APC, KRAS, TP53), prowadzących od prawidłowej błony śluzowej do zmian prekursorowych (polipów) i w efekcie końcowym do nowotworu złośliwego w ciągu około 10–15 lat [41, 42].

Drugim mechanizmem karcynogenezy jest tzw. szlak ząbkowany (ang. *serrated pathway*), obejmujący polipy ząbkowane – hiperplastyczne, tradycyjne gruczolaki ząbkowane oraz siedzące gruczolaki ząbkowane. Te zmiany również mogą ulec zezłośliwieniu, głównie poprzez mechanizmy niestabilności mikrosatelitarnej. Szacuje się, że odpowiadają za 15–30% CRC [40].

Każdy gruczolak ma potencjał zezłośliwienia, a jego ryzyko wzrasta wraz z cechami takimi jak wielkość >10 mm, typ kosmkowy oraz dysplazja wysokiego stopnia [43]. Mimo to, należy podkreślić, że z uwagi na ryzyko transformacji nowotworowej, wszystkie wykryte PJG powinny być usuwane endoskopowo i poddawane ocenie histopatologicznej. Wykazano, że usunięcie zmian przednowotworowych istotnie zmniejsza częstość występowania oraz śmiertelność z powodu CRC [40]. Zatem złotym standardem diagnostyczno-terapeutycznym pozostaje kolonoskopia [44].

Badanie *National Polyp Study* wykazało, że kolonoskopowa polipektomia prowadzi do znacznego obniżenia częstości występowania CRC, co było impulsem do wdrożenia populacyjnych programów przesiewowych [45].

W większości dotychczasowych publikacji skupiano się na klasycznych czynnikach ryzyka CRC. Jednak coraz więcej danych wskazuje, że w populacji pacjentów z T2D zwiększone ryzyko nowotworów jest związane z towarzyszącymi tej chorobie zaburzeniami metabolicznymi (np. hiperglikemią, opornością na insulinę, hiperinsulinemią czy podwyższonym stężeniem IGF-1) [46]. Ponadto procesy wewnątrzustrojowe, takie jak zaawansowane AGEs, hiperlipidemia, miejscowy stan zapalny, stres oksydacyjny, zmiany w macierzy pozakomórkowej i zmieniona mikrobiota lub niedokrwienie z powodu waskulopatii, mogą rekrutować wtórne mediatory uszkodzenia, sprzyjające rozwojowi CRC jak i

powikłaniom T2D. Kolejna hipoteza mechanizmu dotyczy istnienia genów podatności na T2D i CRC, które zapewniają wgląd w potencjalnie wspólne szlaki patogenetyczne, takie jak TCF7L2, KCNQ1, HMGA2, RHPN2 i GREM1 [47]. W momencie planowania niniejszego badania (rok 2017), literatura naukowa zawierała niewiele danych dotyczących związku pomiędzy parametrami gospodarki węglowodanowo-lipidowej a występowaniem poszczególnych typów polipów jelita grubego – od nie-nowotworowych po zaawansowane gruczolaki. Jednak liczba badań w tym zakresie rośnie. W Polsce, w 2013 roku przeprowadzono badanie przekrojowe w Łodzi, obejmujące 60 pacjentów, w którym oceniano stężenia insuliny, IGF-1 i IGFBP-3 [48]. Kolejne badanie, opublikowane w 2019 roku, o charakterze retrospektywnym, analizowało częstość występowania polipów z dysplazją dużego stopnia oraz CRC wśród chorych z cukrzycą i bez niej (łącznie 976 pacjentów), a także związki pomiędzy wartością HbA1c a obecnością zaawansowanych zmian [37].

Z punktu widzenia prewencyjnego ważne jest poznanie czynników ryzyka powstawania zmian przednowotworowych. W 2016 roku opublikowano wstępne wyniki badania eksperymentalnego na zwierzętach, podkreślającego rolę białka galektyny-3 (obecnie wykorzystywanego jako biomarker w diagnostyce niewydolności serca) w insulinooporności [49, 50] – jako nadziei na skuteczniejsze leczenie T2D, która jest ważnym czynnikiem CRC i być może istotnym czynnikiem ryzyka powstawania także PJG.

Z uwagi na rosnącą częstość występowania zaburzeń metabolicznych w populacji polskiej – według danych Głównego Urzędu Statystycznego w 2019 roku 56,6% osób powyżej 15. roku życia miało nadwagę lub otyłość, z czego 18,5% chorowało na otyłość [51] – oraz rosnące znaczenie tych zaburzeń jako potencjalnych czynników ryzyka dla rozwoju PJG, dalsze badania w tym zakresie mogą mieć istotne implikacje kliniczne dla profilaktyki i wczesnego wykrywania CRC.

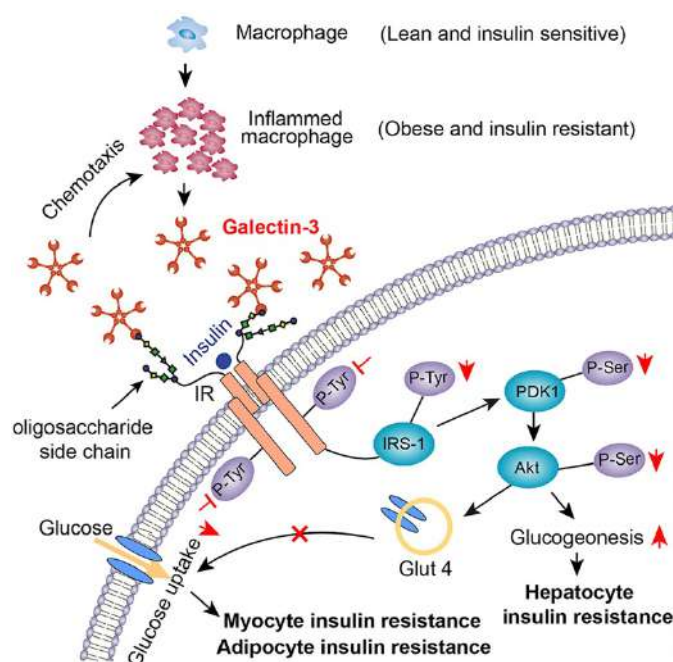
5.5. Galektyna – 3

5.5.1. Charakterystyka biologiczna

Galektyny to rodzina endogennych białek wiążących glikany (łańcuchy cukrowe), występująca wewnątrz- lub zewnątrzkomórkowo u prawie wszystkich organizmów. Galektyny regulują podstawowe funkcje komórkowe, takiej jak wzrost, proliferacja, stan zapalny, interakcje komórka-komórka lub komórka-macierz oraz różnicowanie. Dzięki temu stały się obiektem różnorodnych badań w kontekście biomarkerów wykorzystywanych w diagnostyce różnych jednostek chorobowych [52]. Dotychczas u człowieka zidentyfikowano dwanaście

różnych galektyn, spośród których galektyna-3 (Gal-3) wyróżnia się unikalną strukturą i szerokim spektrum funkcji biologicznych [53, 54].

Gal-3 jest białkiem z rodziny lektyn wiążących β -galaktozydy, ulegającym sekrecji bezpośrednio z cytoplazmy do środowiska zewnątrzkomórkowego, z pominięciem klasycznych szlaków transportu przez siateczkę śródplazmatyczną i aparat Golgiego. W genomie człowieka Gal-3 kodowana jest przez gen LGALS3 na chromosomie 14 (region q21–q22). Jako jedyna galektyna u człowieka reprezentuje typ chimeryczny. Gal-3 ma masę około 35 kDa i składa się z krótkiej domeny N-końcowej – bogatej w powtarzalne motywy prolinowo-glicynowe, które umożliwiają oligomeryzację (np. tworzenie pentamerów) oraz odpowiadają za nietypowy mechanizm jego sekrecji – oraz z domeny C-końcowej, o globularnej budowie, zawierającej miejsce wiązania węglowodanów [52]. Gal-3 syntetyzowana jest przez wiele typów komórek, a jej ekspresja jest szczególnie nasilona w aktywowanych makrofagach oraz komórkach śródbłonna, zwłaszcza w odpowiedzi na bodźce zapalne. W zależności od subkomórkowej lokalizacji pełni różne funkcje. W przestrzeni zewnątrzkomórkowej Gal-3 uczestniczy w procesach adhezji komórkowej (lub w odrywaniu się komórek od podłoża), natomiast w cytoplazmie wspomaga przeżycie komórki, hamując wewnątrzpochodny szlak apoptozy. W jądrze komórkowym oddziałuje z czynnikami transkrypcyjnymi, wpływając na regulację ekspresji genów (ryc. 1) [53]. Zatem Gal-3 to białko o silnie plejotropowym charakterze – bierze udział w licznych procesach biologicznych, w tym w proliferacji i różnicowaniu komórek, apoptozie, *splicingu* pre-mRNA, interakcjach komórka–komórka i komórka–macierz zewnątrzkomórkowa, angiogenezie, odpowiedzi zapalnej i mechanizmach odpornościowych (np. jako receptor wzorców molekularnych) [53]. Co istotne, Gal-3 może wykazywać odmienne, a nawet przeciwstawne efekty biologiczne, w zależności od kontekstu komórkowego, rodzaju uszkodzenia czy własnej lokalizacji w komórce [55]. Jej obecność została potwierdzona nie tylko we krwi, ale również w innych płynach ustrojowych, takich jak surowica czy mocz, co nadaje jej istotne znaczenie w kontekście zastosowań diagnostycznych jako biomarkera.



Rycina 1. Schemat działania Gal-3 w komórce.

Źródło:[49] Li P, Liu S, Lu M, et al. Hematopoietic-Derived Galectin-3 Causes Cellular and Systemic Insulin Resistance. Cell. 2016;167(4):973-984.e12. doi:10.1016/j.cell.2016.10.025

5.5.2. Związki pomiędzy galektyną-3 a chorobami metabolicznymi i nowotworowymi

Coraz więcej badań wskazuje na istotną rolę Gal-3 w rozwoju zaburzeń metabolicznych, zwłaszcza otyłości i T2D [56]. W populacji ogólnej stężenie krążącej Gal-3 dodatnio koreluje z BMI, częstością występowania otyłości i T2D, dyslipidemią, nadciśnieniem tętniczym oraz markerami stanu zapalnego [57, 58, 59]. Badania sugerują, że osoby otyłe i chore na cukrzycę wykazują istotnie wyższy poziom Gal-3 w surowicy niż osoby szczupłe, a poziom ten powiązano z takimi hormonami i cytokinami jak leptyna, rezystyna czy IL-6 [56]. Zależności te sugerują ścisły związek Gal-3 z zespołem metabolicznym i jego powikłaniami. Równocześnie Gal-3 może pełnić dwufazową rolę w modulowaniu odpowiedzi immunologiczno-zapalnej towarzyszącej tym chorobom. W ostrym zapaleniu stymuluje aktywację neutrofili i makrofagów, a w przewlekłym – jak w cukrzycy i otyłości – sprzyja wygaszaniu zapalenia i regeneracji [56]. Jej przeciwzapalne działanie obejmuje m.in. apoptozę aktywowanych limfocytów T, hamowanie proliferacji i polaryzacji Th1, przełączanie makrofagów na fenotyp M2 oraz stymulację fagocytozy neutrofili [56]. Z drugiej strony, Gal-3 może promować włóknienie poprzez indukcję przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego – mechanizmu ważnego w gojeniu, ale prowadzącego do patologicznej fibrogenezy przy

nadmiernej aktywacji [56]. Najnowsze badania kliniczne sugerują, że pacjenci z T2D z zaawansowanymi powikłaniami mikronaczyniowymi (takimi jak nefropatia) mają tendencję do wyższych stężeń Gal-3 w surowicy niż grupy pacjentów bez takich powikłań [60]. Inne badanie wykazało, że Gal-3 może służyć jako marker prognostyczny zdarzeń sercowo-naczyniowych i niewydolności serca u osób z profilem ryzyka metabolicznego, w tym u pacjentów z T2D [61]. Gal-3 jako receptor AGEs i lipooksydacji (ALE) odgrywa ważną rolę w usuwaniu tych szkodliwych związków z tkanek [55]. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że brak Gal-3 nasila akumulację AGE/ALE w naczyniach i nerkach, co przyspiesza uszkodzenia w przebiegu cukrzycowej choroby naczyniowej i nefropatii [62, 63]. Odwrotnie w wątrobie – niewydolność Gal-3 zmniejszała odkładanie się AGE/ALE i hamowała związane z nimi uszkodzenie hepatocytów [64]. Poza swoimi funkcjami receptorowymi, Gal-3 może wpływać na przebieg miażdżycy w sposób niezależny od AGEs – poprzez modulację lokalnego stanu zapalnego oraz procesów przebudowy naczyń. Wykazano, że Gal-3 sprzyja wygaszaniu przewlekłego stanu zapalnego w ścianie naczyń oraz reguluje włóknienie i patologiczne wapnienie (osteogenezę) w blaszkach miażdżycowych [65, 63]. Ponadto zależność między stężeniem Gal-3 a klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (otyłość, T2D, dyslipidemia) sugeruje, że białko to może być obiecującym wskaźnikiem rozwoju miażdżycy. W badaniach klinicznych stwierdzono podwyższone stężenie Gal-3 u pacjentów z zaawansowaną miażdżycą, chorobą niedokrwienną serca oraz przewlekłą niewydolnością serca [66]. Co więcej, część badań wskazuje, że Gal-3 ma wartość rokowniczą – wyższe stężenia tego białka wiążą się z gorszym rokowaniem u chorych kardiologicznych.

Najnowsze badania sugerują, że Gal-3 odgrywa kluczową rolę w biologii guza. Gal-3 może promować procesy takie jak adhezja, inwazja, unikanie apoptozy i immunosupresja, ułatwiając w ten sposób progresję guza i przerzuty [67]. Przykładowo, Gal-3 wydzielana przez komórki nowotworowe może indukować apoptozę lub anergię limfocytów T oraz przeprogramowywać makrofagi w mikrośrodoisku guza na fenotyp sprzyjający wzrostowi nowotworu (tzw. makrofagi M2) [52,68]. Na poziomie komórkowym Gal-3 hamuje apoptozę zależną od szlaku mitochondrialnego, wspomaga adhezję i przeżycie komórek nowotworowych oraz sprzyja ich migracji [53].

Dodatkowo, Gal-3 może przedłużać sygnalizację wzrostową poprzez wiązanie receptorów czynnika wzrostu fibroblastów i opóźnianie ich endocytozy – co wyjaśnia, w jaki sposób komórki nowotworowe manipulują „kodem cukrowym” dla własnej korzyści wzrostowej.

W CRC wyższe stężenia Gal-3 w surowicy obserwowano u pacjentów z bardziej zaawansowanymi stadiami TNM, stadiami Duke'a, wyższym poziomem antygenu karcynoembrionalnego (CEA) i naciekaniem żylnym [68]. Podwyższone stężenie Gal-3 było również związane z obecnością przerzutów i gorszym rokowaniem [69, 70, 71, 72]. Jednak ekspresja Gal-3 nie była istotnie skorelowana z płcią, wiekiem, lokalizacją lub rozmiarem guza, ani obecnością przerzutów odległych lub do węzłów chłonnych [68]. Chociaż związek między Gal-3 a PJG nie został jeszcze w pełni zbadany, wydaje się, że Gal-3 może także tutaj odebrać rolę markera.

5.6. Znaczenie biomarkerów w diagnostyce, ocenie ryzyka i monitorowaniu chorób

Biomarkerem określa się obiektywnie mierzalny wskaźnik biologiczny, który odzwierciedla proces patologiczny, odpowiedź organizmu lub efekt interwencji terapeutycznej. Biomarkery znajdują zastosowanie w diagnostyce chorób, ocenie ryzyka ich rozwoju oraz monitorowaniu skuteczności leczenia. Gal-3 spełnia wiele kryteriów idealnego biomarkera – jest wydzielana do krążenia, a jej stężenie można oznaczyć nieinwazyjnie w surowicy lub moczu. Co istotne, Gal-3 odzwierciedla kluczowe mechanizmy patofizjologiczne, takie jak włóknienie czy przewlekły stan zapalny, charakterystyczne dla wielu schorzeń [73]. Liczne badania potwierdzają przydatność Gal-3 jako markera diagnostycznego i prognostycznego w różnych jednostkach chorobowych, m.in. w niewydolności serca, chorobie niedokrwiennej serca, przewlekłej chorobie nerek oraz nowotworach [73]. W kardiologii stężenie Gal-3 zostało uznane za dodatkowy czynnik stratyfikacji ryzyka. Od 2014 roku oznaczanie Gal-3 zostało zatwierdzone przez FDA w Stanach Zjednoczonych jako narzędzie pomocnicze w ocenie rokowania u pacjentów z niewydolnością serca – wyższe stężenie Gal-3 wiąże się z większym ryzykiem zgonu oraz rehospitalizacji [74]. Również w nefrologii i diabetologii rosnące stężenie Gal-3 bywa interpretowane jako marker postępującego włóknienia narządowego – szczególnie w obrębie nerek i wątroby – co może umożliwiać wcześniejsze wykrycie powikłań cukrzycy lub przewlekłej choroby nerek [55, 75]. W onkologii Gal-3 znajduje zastosowanie jako biomarker diagnostyczny i prognostyczny. Przykładowo, immunohistochemiczna ocena ekspresji Gal-3 ułatwia różnicowanie łagodnych i złośliwych zmian tarczycy, zwłaszcza w przypadku raka brodawkowego [76]. Prowadzone są również badania nad wykorzystaniem oznaczeń Gal-3 w surowicy do oceny zaawansowania choroby nowotworowej oraz monitorowania odpowiedzi na leczenie. U pacjentów z nowotworami głowy i szyi wykazano, że regularne pomiary stężeń krążących galektyn (Gal-1 i Gal-3) mogą być pomocne w

monitorowaniu progresji nowotworu i skuteczności terapii [77, 78]. Podsumowując, biomarkery takie jak Gal-3 stanowią istotne narzędzie w medycynie spersonalizowanej – umożliwiają wcześniejszą interwencję, indywidualizację terapii oraz dynamiczną ocenę ryzyka powikłań u danego pacjenta [52]. Dzięki postępom w badaniach nad Gal-3 i innymi molekularnymi markerami, możliwe staje się coraz dokładniejsze diagnozowanie i monitorowanie przebiegu wielu chorób, co bezpośrednio przekłada się na poprawę rokowania oraz skuteczności stosowanych terapii.

5.7. Uzasadnienie połączenia wskazanych publikacji w cykl

Cykl publikacji obejmuje jedną pracę przeglądową oraz dwie prace, poświęcone zależnościom pomiędzy T2D, obecnością PJG oraz rolą Gal-3 jako potencjalnego biomarkera rozwoju zmian przednowotworowych. Przegląd narracyjny podkreśla związek T2D z chorobami nowotworowymi przewodu pokarmowego. Oba badania z publikacji 2 i 3 mają charakter przekrojowy, a przeprowadzone analizy wzajemnie się uzupełniają i tworzą spójną całość ukierunkowaną na pogłębienie wiedzy o związku pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi a zmianami przednowotworowymi w obrębie jelita grubego.

Publikacja nr 1 jest niejako wstępem do zagadnienia i stanowi aktualne podsumowanie problemu nowotworów przewodu pokarmowego u pacjentów z T2D, celem podniesienia świadomości związku T2D z nowotworami i stymulowania dyskusji dotyczącej zindywidualizowanego podejścia do pacjenta. W pracy został zaproponowany algorytm screeningu nowotworów przewodu pokarmowego u pacjentów z nowo rozpoznaną T2D.

Publikacja nr 2 (*Association between type 2 diabetes and colorectal polyps: a cross-sectional study*) koncentruje się na kliniczno-epidemiologicznej ocenie związku pomiędzy obecnością T2D a występowaniem PJG. Praca ta dostarczyła danych na temat częstości, charakterystyki oraz rozmieszczenia polipów w grupie pacjentów z i bez T2D. Wskazuje na kluczową rolę czynników metabolicznych, takich jak wiek, BMI, HOMA-IR czy wskaźnik aterogenności osoczowej. Uzyskane wyniki wskazały m.in. na odmienności rozmieszczenia PJG i częstość występowania CRC w grupie pacjentów z T2D. Stały się punktem wyjścia dyskusji dotyczącej konieczności poszukiwania biomarkera, który mogłyby wspomóc identyfikację osób szczególnie narażonych na rozwój zmian przednowotworowych jakimi są PJG.

Publikacja nr 3 (*Cross-Sectional Study of Serum Galectin-3 Levels in Patients with Type 2 Diabetes and Colorectal Polyps*) stanowi naturalną kontynuację i pogłębienie tych

analiz. Skupia się na ocenie stężenia Gal-3 w surowicy pacjentów z T2D z obecnością i brakiem PJG, weryfikując hipotezę o roli Gal-3 jako niezależnego biomarkera ryzyka T2D i PJG.

Połączenie wyników wszystkich publikacji pozwala na zbudowanie spójnej narracji naukowej: z jednej strony ukazano skalę i charakter problemu w praktyce klinicznej, a z drugiej — badano możliwe czynniki ryzyka i biomarkery. Uzyskane wyniki pozwoliły na wyciągnięcie wniosków ogólnych i mają znaczenie praktyczne - mogą stanowić podstawę do dalszych badań celem opracowania skuteczniejszych strategii przesiewowych i diagnostycznych w grupie pacjentów z T2D, która obciążona jest zwiększonym ryzykiem rozwoju CRC.

6. Założenia i cel pracy

Cukrzyca typu 2 stanowi istotne wyzwanie zdrowia publicznego o charakterze globalnej pandemii, czego dowodem jest drastyczny wzrost liczby osób dotkniętych tym schorzeniem – z około 200 milionów w 1990 roku do ponad 800 milionów w 2022 roku [79]. Jak wspomniano wyżej, T2D wiąże się z szerokim spektrum powikłań, zarówno mikronaczyniowych, jak i makronaczyniowych, a coraz więcej danych wskazuje także na jej związek z chorobami nowotworowymi, w tym z CRC. Badania epidemiologiczne wskazują, że częstość występowania CRC jest około 20–30% wyższa u pacjentów z T2D w porównaniu z pacjentami bez T2D [80]. Ponadto obecność T2D wiąże się z gorszym rokowaniem onkologicznym – pacjenci z równoczesnym rozpoznaniem T2D i CRC charakteryzują się istotnie niższym odsetkiem przeżycia długoterminowego [80]. Szacuje się, że około 90% przypadków CRC rozwija się na podłożu gruczolaków jelita grubego, stanowiących zmianę przednowotworową [40]. Zatem identyfikacja biomarkerów pozwalających na wczesne wykrycie takich zmian, zwłaszcza w populacji pacjentów z T2D, może mieć istotne znaczenie kliniczne.

Jednym z kandydatów na taki biomarker jest Gal-3. Dotychczasowe badania wskazują na istotny udział Gal-3 zarówno w patofizjologii T2D, jak i w rozwoju oraz progresji różnych nowotworów. Jednakże istnieje niewiele badań oceniających Gal-3 w kontekście jednoczesnego występowania T2D oraz PJG, a dostępne dane pochodzą głównie z populacji azjatyckich i amerykańskich [81]. Nie wiadomo, czy u pacjentów z T2D obecność PJG wiąże się ze specyficznymi zmianami stężenia Gal-3 w surowicy.

Ta luka badawcza jest istotna, ponieważ T2D i PJG często współistnieją, a ich potencjalny związek poprzez wspólny biomarker, jakim mogłaby być Gal-3, może mieć znaczenie w profilaktyce i diagnostyce wczesnej zmian przednowotworowych.

Postawiono następującą hipotezę badawczą:

U pacjentów z T2D i jednoczesnym występowaniem PJG obserwuje się istotne zmiany stężenia Gal-3 w surowicy krwi, co może świadczyć o jej przydatności jako biomarkera wskazującego na obecność zmian przednowotworowych w populacji osób z T2D.

Cele pracy:

1. Charakterystyka PJG u pacjentów z T2D i bez T2D.
2. Ocena metabolicznych czynników ryzyka rozwoju PJG u pacjentów z T2D i bez T2D.

3. Oznaczenie stężenia Gal-3 w surowicy krwi u pacjentów z T2D i obecnością PJG jak i pacjentów bez T2D z PJG.
4. Ocena przydatności Gal-3 jako potencjalnego biomarkera predykcyjnego dla obecności zmian przednowotworowych jelita grubego u pacjentów z T2D.

Znaczenie kliniczne:

Wyniki niniejszego badania mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów współistnienia T2D i zmian przednowotworowych jelita grubego, a także umożliwić opracowanie skuteczniejszych strategii przesiewowych i diagnostycznych, szczególnie w populacjach obciążonych metabolicznie.

Uzyskane w trakcie realizacji projektu wyniki stały się podstawą trzech publikacji (p. str 5; 50-82), składających się na niniejszą rozprawę doktorską. Poniżej przedstawiono zwięzłe podsumowanie całości badania w oparciu o trzy prace.

7. Materiał i metody

Badania stanowiące podstawę niniejszej rozprawy doktorskiej zostało zaprojektowane w lipcu 2017 roku. Protokół badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (nr KB/42/2018) w dniu 18 kwietnia 2018 roku. W dniu 10 maja 2018 roku po przeprowadzeniu procedury konkursowej Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego przyznał Grant Naukowy im. prof. Andrzeja Czyżyka w wysokości 68 000 złotych na realizację niniejszego projektu badawczego.

7.1. Projekt badania i populacja

Publikacja 1

Type 2 Diabetes and Gastrointestinal Cancers: Risk Associations and Awareness of Screening Challenges. Cancers. 2025; 17(18):2989. <https://doi.org/10.3390/cancers17182989>

Publikacja nr 1 stanowi artykuł przeglądowy dotyczący aktualnego problemu screeningu nowotworów przewodu pokarmowego u pacjentów z nowo rozpoznaną T2D. Poniżej omówione będą badania oryginalne.

Publikacja 2 i 3

Association between type 2 diabetes and colorectal polyps: a cross-sectional study. Clin Diabetol 2025;14(4):229-236. doi:10.5603/cd.104909.

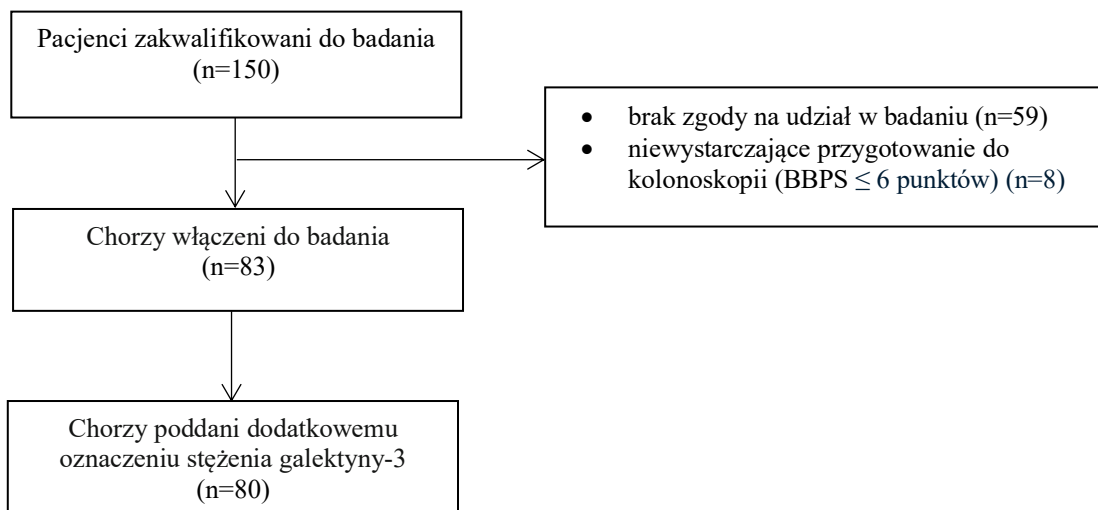
Cross-Sectional Study of Serum Galectin-3 Levels in Patients with Type 2 Diabetes and Colorectal Polyps. International Journal of Molecular Sciences. 2025; 26(16):7662. doi: 10.3390/ijms26167662.

Badanie miało charakter przekrojowy i zostało przeprowadzone w okresie od lutego 2019 roku do marca 2020 roku w Klinice Diabetologii i Chorób Wewnętrznych oraz w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Planowano dłuższy okres rekrutacji, jednak została ona przerwana z powodu pandemii COVID-19.

Badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej (*Good Clinical Practice*, GCP). Spośród 150 pacjentów spełniających kryteria włączenia i wstępnie

niespełniających kryteriów wykluczenia, ostatecznie do badania zakwalifikowano 83 osoby kierowane na kolonoskopię (ryc. 2). Do oznaczenia stężenia Gal-3 w surowicy zakwalifikowano pierwszych 80 pacjentów, co wynikało z uwarunkowań ekonomicznych związanych z zakupem zestawu odczynników (jeden zestaw umożliwiał wykonanie dwóch powtórzeń, zalecanych przez producenta, u 40 pacjentów).

Wszyscy pacjenci zostali poinformowani o zakresie badań diagnostycznych oraz celu projektu. Każdy uczestnik wyraził pisemną zgodę na wykonanie kolonoskopii, pobranie materiału do analizy histopatologicznej, pobranie krwi do standardowych badań laboratoryjnych, wykorzystanie wyników do celów analizy naukowej, a także na przechowywanie próbek krwi do potencjalnych przyszłych analiz genetycznych dotyczących predyspozycji do cukrzycy oraz raka jelita grubego.



Rycina 2. Schemat blokowy. Pacjenci włączeniu i wyłączeniu z badania

7.2. Kryteria włączenia i wyłączenia

Kryteria włączenia obejmowały:

- wiek ≥ 18 lat
- zgoda na kolonoskopię i udział w badaniu

Kryteria wykluczenia obejmowały:

1. **Choroby metaboliczne i endokrynologiczne:**
 - cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 3, cukrzyca monogenowa
 - akromegalia
2. **Choroby przewodu pokarmowego:**

- zachorowanie i leczenie raka jelita grubego bez ograniczeń czasowych
- zabieg operacyjny w obrębie jelita grubego w ciągu ostatnich pięciu lat,
- zdiagnozowane przewlekłe choroby zapalne jelit: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, eozynofilowe zapalenie jelita grubego, mikroskopowe zapalenie jelita grubego
- rodzinne zespoły polipowatości jelita grubego

3. Choroby układu sercowo-naczyniowego:

- ostry zespół wieńcowy lub inny nagły stan kardiologiczny w ciągu ostatniego roku,
- migotanie przedsionków
- przewlekła niewydolność serca w klasie III–IV według klasyfikacji NYHA

4. Stany zapalne i infekcje:

- objawy infekcji do dwóch tygodni przed kwalifikacją do badania
- antybiotykoterapia lub leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatnich 3 miesięcy
- aktualna suplementacja błonnikiem lub probiotykami (do 3 miesięcy przed kwalifikacją do badania)
- przewlekłe stany zapalne w przebiegu innych chorób, np. chorób hematologicznych, onkologicznych lub reumatycznych,
- stężenie białka C-reaktywnego (CRP) ≥ 10 mg/l

5. Niewystarczające przygotowanie do badania endoskopowego jelita grubego (BBPS ≤ 6 punktów)

7.3. Pozyskiwanie danych

Przed wykonaniem kolonoskopii każdy pacjent zakwalifikowany do badania wypełniał, wspólnie z lekarzem prowadzącym badanie – którym w ramach niniejszego projektu był wyłącznie autor rozprawy – ustrukturyzowany kwestionariusz. Formularz ten obejmował dane dotyczące wywiadu chorobowego, przyjmowanych leków, wywiadu rodzinnego oraz stylu życia, w tym palenia tytoniu, aktywności fizycznej i spożycia alkoholu.

Następnie każdy uczestnik został poddany badaniu przedmiotowemu, obejmującemu również pomiary antropometryczne. Próbkę krwi do badań laboratoryjnych – w tym oznaczeń stężenia glukozy, lipidogramu, insuliny, IGF-1, a w przypadku pacjentów z rozpoznaną T2D także HbA1c – pobierano na czczo z żyły odłokciowej za pomocą wenopunkcji. Dodatkowe próbki surowicy krwi przeznaczone do oznaczenia stężenia Gal-3 oraz potencjalnych

przyszłych analiz genetycznych zostały zamrożone i zabezpieczone do późniejszego wykorzystania.

U wszystkich uczestników badania obliczono wskaźnik insulinooporności na podstawie modelu HOMA-IR, zgodnie z metodologią Matthews i wsp. [82]

Badania kolonoskopowe były przeprowadzane przez doświadczonych gastroenterologów (endoskopistów) z wykorzystaniem endoskopu EVIS EXERA III CF-HQ190L. Jakość przygotowania jelita oceniano za pomocą Skali Przygotowania Jelita Boston (Boston Bowel Preparation Scale, BBPS), przy czym za akceptowalny wynik uznawano ≥ 7 punktów.

Do analizy włączono zarówno wyniki kolonoskopii, jak i wyniki badania histopatologicznego pobranych polipów. Wszystkie dane zostały zanonimizowane i wprowadzone do arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel.

7.4. Grupy badane

Szczegółowy opis grup badanych przedstawiono w poniższych publikacjach.

Publikacja nr 2

Association between type 2 diabetes and colorectal polyps: a cross-sectional study. Clin Diabetol. 2025;13(2):105–112. doi:10.5603/cd.104909

Do analizy włączono 83 pacjentów. Dokonano dwóch podziałów na potrzeby analizy: w pierwszym w zależności od obecności cukrzycy typu 2 (T2D+ vs. T2D-), w drugim w zależności od obecności polipów jelita grubego (PJG+ vs. PJG-). Ze względu na ograniczoną liczebność podgrup nie dokonano dalszego podziału na cztery grupy (np. T2D+PJG+, T2D+PJG-, T2D-PJG+, T2D-PJG-).

Publikacja nr 3

Cross-Sectional Study of Serum Galectin-3 Levels in Patients with Type 2 Diabetes and Colorectal Polyps. International Journal of Molecular Sciences. 2025; 26(16):7662. <https://doi.org/10.3390/ijms26167662>.

Do analizy włączono 80 pacjentów. Dokonano dwóch podziałów na potrzeby analizy: w pierwszym w zależności od obecności cukrzycy typu 2 (T2D+ vs. T2D-), w drugim w

zależności od obecności polipów jelita grubego (PJG+ vs. PJG-). Ze względu na ograniczoną liczebność podgrup nie dokonano dalszego podziału na cztery grupy (np. T2D+PJG+, T2D+PJG -, T2D- PJG +, T2D- PJG -).

Próbki krwi do oznaczenia poziomu Gal-3 odwirowywano i przechowywano w temperaturze -70°C do momentu wykonania analiz. Stężenie Gal-3 w surowicy oznaczano przy użyciu testu immunoenzymatycznego ELISA (solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay), zestawy o numerach katalogowych BMS279-4 i BMS279-4TEN (Thermo Fisher, Wiedeń, Austria). Czułość testu wynosiła 0,29 ng/mL; nie wykazywał on istotnej reaktywności krzyżowej ani zakłóceń. Wszystkie pomiary wykonano w dwóch powtórzeniach, zgodnie z instrukcją producenta. Współczynniki zmienności wewnątrzsobniczej i międzysobniczej wynosiły odpowiednio 5,4% i 7,5%.

7.5. Analiza statystyczna

Wyniki przedstawiono jako średnie $\pm$ odchylenie standardowe (SD) lub mediany z zakresem międzykwartylowym (IQR), w zależności od rozkładu zmiennej. Zmienne kategoryczne przedstawiono jako liczby bezwzględne i procenty. Normalność rozkładu danych oceniano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Dla zmiennych o rozkładzie nienormalnym zastosowano test U Manna–Whitneya (dla zmiennych ciągłych) oraz test chi-kwadrat (dla zmiennych kategorycznych).

Do oceny zależności pomiędzy stężeniem Gal-3 a parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi zastosowano korelację rang Spearmana, ze względu na brak normalności rozkładów oraz porządkowy charakter niektórych zmiennych. Przeprowadzono także krokowe analizy regresji logistycznej w celu oceny związku pomiędzy markerami klinicznymi i laboratoryjnymi a obecnością T2D i/lub PJG (zmienne binarne: tak/nie). Modele regresji uwzględniały potencjalne czynniki zakłócające, takie jak wiek, BMI i parametry lipidogramu. Obliczono ilorazy szans (OR) oraz 95% przedziały ufności (CI). Wielkości efektów przedstawiono łącznie z wartościami p, przy czym za istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$.

Analizy opisowe i wnioskowanie statystyczne przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 13.3 (StatSoft Polska), natomiast regresję logistyczną wykonano z użyciem programu SPSS (wersja 27.0; IBM Corp.).

8. Wyniki

Publikacja nr 2

Association between type 2 diabetes and colorectal polyps: a cross-sectional study. Clin Diabetol. 2025;13(2):105–112. doi:10.5603/cd.104909

Charakterystyka uczestników

W badaniu wzięło udział 38 pacjentów z T2D (grupa T2D+) i 45 osób bez T2D (grupa T2D-). Średni wiek wszystkich uczestników badania wynosił 64 lata ($12,7 \pm \text{SD}$), a średnie BMI $28,7 \text{ kg/m}^2$ ($7,2 \pm \text{SD}$). Kobiety stanowiły 58% chorych. Najczęstszymi wskazaniami do wykonania kolonoskopii u wszystkich chorych były zmiany w rytmie wypróżnień (31%), anemia (22%) i badania przesiewowe (dodatni wywiad rodzinny w kierunku CRC u osób >50 roku życia) (22%).

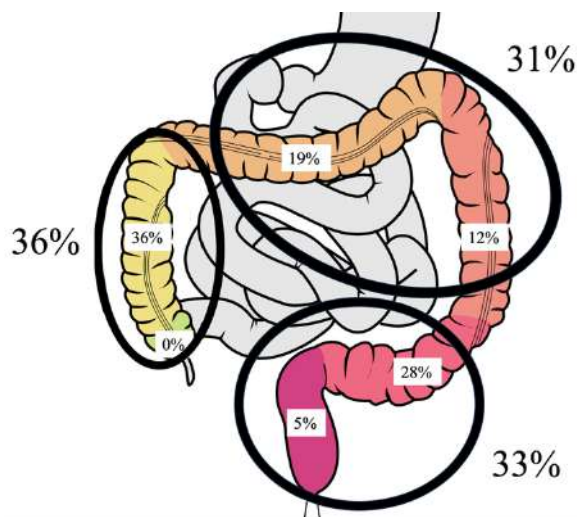
Grupa T2D+ była znacznie starsza i charakteryzowała się wyższą masą ciała, BMI, obwodem talii, stosunkiem talia-biodra (WHR) i obwodem szyi ($p < 0,05$). U pacjentów z T2D+ stwierdzono istotnie podwyższone wskaźniki metaboliczne: średnie stężenie glukozy na czczo wynosiło $153 \pm 50 \text{ mg/dl}$ (vs. $93 \pm 11 \text{ mg/dl}$ w grupie T2D-, $p < .001$), średnią wartość wskaźnika HOMA-IR wynosiła $3,0 \pm 1,9$ (vs. $1,9 \pm 1,0$ ($p < .001$), średnie stężenie trójglicerydów (165 ± 67 vs. $109 \pm 35 \text{ mg/dl}$, $p < 0,001$) i niższe stężenia HDL (45 ± 10 vs. $56 \pm 14 \text{ mg/dl}$, $p < 0,001$) (mimo że grupa T2D+ częściej stosowała terapie obniżające poziom lipidów, $p < 0,05$), co skutkowało wyraźnie wyższym wskaźnikiem AIP ($0,50 \pm 0,2$ w grupie T2D+ vs. $0,28 \pm 0,2$ w grupie T2D-, $p < 0,001$). Nie obserwowano istotnie statystycznej różnicy stężeń insuliny, peptydu C i IGF-1 pomiędzy grupą T2D+ a T2D-.

Charakterystyka i rozmieszczenie polipów

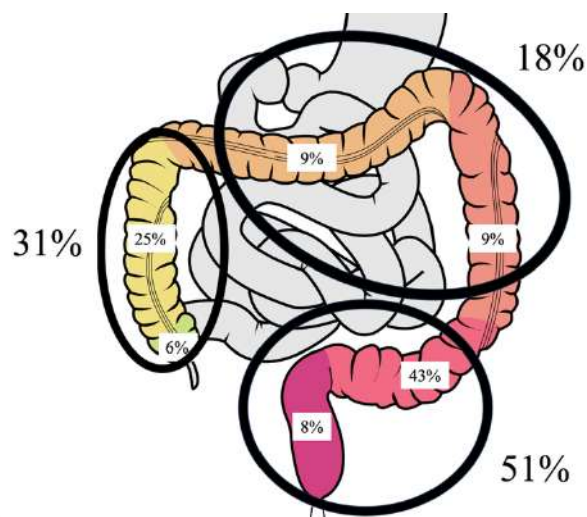
Podczas kolonoskopii u 43 z 83 pacjentów (51,8%) stwierdzono jeden lub więcej PJG. Zidentyfikowano łącznie 128 PJG (68 u pacjentów T2D+, 60 u pacjentów T2D-).

Po skorygowaniu grup o takie czynniki jak płeć, BMI i WHtR, nie zaobserwowano istotnie statystycznej różnicy pomiędzy T2D+ a T2D- w średniej ilości polipów na pacjenta oraz częstości występowania danego typu histopatologicznego PJG. Gruczolaki z podobną częstością występowały w obu grupach (53% pacjentów T2D+ vs 53% pacjentów T2D-, $p > 0,001$). Polipy z dysplazją były częstsze u pacjentów T2D+ niż T2D-: 85% vs 75% w przypadku dysplazji niskiego stopnia i 15% vs 4% w przypadku dysplazji wysokiego stopnia.

Rozmieszczenie polipów w jelicie grubym różniło się między grupami (ryc. 3 i ryc. 4).



Rycina 3. Rozmieszczenie polipów w jelicie grubym w grupie T2D+.



Rycina 4. Rozmieszczenie polipów w jelicie grubym w grupie T2D-.

PJG u pacjentów T2D+ były równomiernie rozmieszczone w całej jelicie grubym, podczas gdy u pacjentów T2D- głównie w dystalnej części jelita grubego.

Oprócz gruczolaków, w grupie T2D+ stwierdzono również polipy ząbkowane (u 2 pacjentów) i polipy hiperplastyczne (u 3 pacjentów), natomiast polipy hiperplastyczne stwierdzono u 8 pacjentów w grupie T2D-. Raka zdiagnozowano u 13% pacjentów T2D+ (n=5) i 2% pacjentów T2D- (n=1) ($p>0,05$).

Czynniki metaboliczne a ryzyko polipów

Zaobserwowano istotne zależności między parametrami metabolicznymi a obecnością PJG. Wśród pacjentów z gruczolakami (PJG+) zaobserwowano różnice między grupami T2D+ a T2D- dotyczące masy ciała (86 kg vs. 80 kg, $p<0,05$), obwodu talii (108 cm vs. 80 cm, $p<0,05$), stężenia glukozy na czczo (130 mg/dl vs. 93,5 mg/dl, $p<0,05$), stężenia trójglicerydów (125 mg/dl vs. 94,5 mg/dl, $p<0,05$), indeksu aterogennego osocza (0,52 vs. 0,25, $p<0,05$).

Stwierdzono istotną statystycznie korelację między prawdopodobieństwem wystąpienia gruczolaków jelita grubego a stosowaniem terapii hipolipemizującej ($p = 0,02$) lub niepaleniem tytoniu ($p = 0,037$) niezależnie od występowania T2D.

Analiza regresji logistycznej wykazała, że wiek (wzrost), masa ciała (wzrost), wskaźnik HOMA-IR (niższy) i indeks aterogenny osocza (wyższy) były niezależnie związane z ryzykiem wystąpienia PJG ($p<0,05$). Po uwzględnieniu wielu zmiennych zakłócających, T2D nie była istotnie związana z ryzykiem powstawania T2D. Wśród pacjentów T2D+ niezależnymi czynnikami ryzyka powstawania PJG był wiek i masa ciała ($p<0,05$).

Analiza podgrup: leczenie cukrzycy i powikłania

Śród pacjentów z T2D, 38 osób (46%) było leczonych z powodu T2D, a średni czas trwania choroby wynosił 14 lat (zakres: 1–39 lat). Powikłania związane z cukrzycą występowały u 13 pacjentów (34%). Schematy leczenia T2D przedstawiały się następująco: 45% pacjentów stosowało wyłącznie metforminę, 39,5% przyjmowało metforminę w skojarzeniu z insuliną, 13% otrzymywało inne leki hipoglikemizujące (cztery osoby – pochodne sulfonilomocznika, jedna osoba – inhibitor SGLT2), natomiast 2,5% stosowało wyłącznie insulinę.

Rodzaj stosowanego leczenia przeciwhiperglykemicznego nie był istotnie związany z ryzykiem występowania PJG ($p > 0,05$).

Publikacja nr 3

Cross-Sectional Study of Serum Galectin-3 Levels in Patients with Type 2 Diabetes and Colorectal Polyps. International Journal of Molecular Sciences. 2025; 26(16):7662. <https://doi.org/10.3390/ijms26167662>.

Charakterystyka uczestników

Analizie poddano 80 chorych: 36 pacjentów z T2D (grupa T2D+) i 44 osób bez T2D (grupa T2D-). Średni wiek wszystkich uczestników badania wynosił 63 lata ($9,9 \pm \text{SD}$), a średnie BMI $28,7 \text{ kg/m}^2$ ($5,4 \pm \text{SD}$). Kobiety stanowiły 58,75% chorych. Pomiędzy grupami: T2D+ a T2D- zaobserwowano istotne różnice z uwagi na wiek, BMI, WtHR i wywiad palenia tytoniu. Średni czas trwania T2D+ wynosił 13 lat i wahał się od 1 do 39 lat. Średnia wartość HbA1c w grupie T2D+ wynosiła 7,47% (58 mmol/mol). Jedna trzecia pacjentów T2D+ miała co najmniej jedno powikłanie cukrzycy o charakterze naczyniowym. Prawie połowa pacjentów T2D+ była leczona wyłącznie metforminą (47%), a 42% metforminą i insuliną, pozostali - 5% wyłącznie sulfonilomocznikiem, 3% – wyłącznie inhibitorem SGLT2 i 3% – wyłącznie dietą. Z kolei grupy PJG+ (41 pacjentów) i PJG- (39 pacjentów) były porównywalne pod względem społeczno-demograficznym.

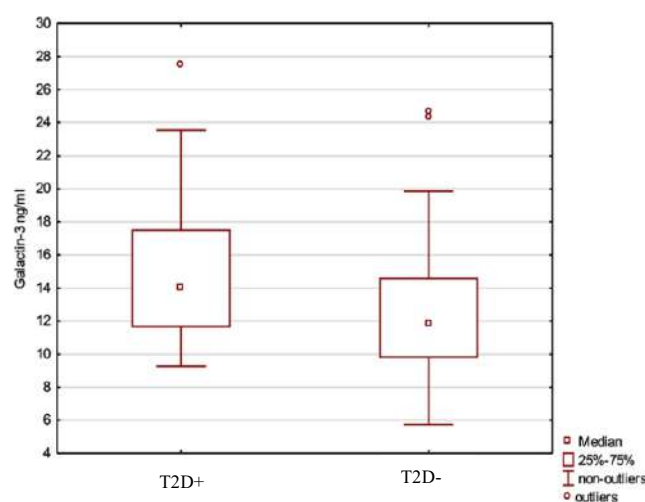
Gal-3, zmienne kliniczne

Średnie stężenie Gal-3 w surowicy u wszystkich pacjentów wyniosło $13,63 \text{ ng/ml}$ ($\pm 4,53 \text{ SD}$). U wszystkich pacjentów stężenie Gal-3 w surowicy było wyższe u kobiet niż u mężczyzn ($13,63 \text{ vs. } 11,80$, $p < 0,05$) i wykazywało statystycznie istotną dodatnią korelację z wiekiem ($\rho = 0,281$, $p = 0,012$), płcią ($\rho = 0,220$, $p = 0,049$), stężeniem peptydu C w surowicy (ρ

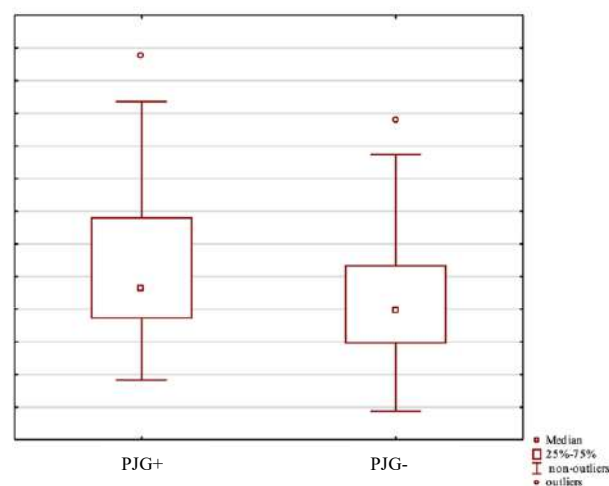
= 0,957, $p = 0,006$), stężeniem IGF-1 w surowicy ($\rho = -0,417$, $p < 0,001$) u wszystkich pacjentów, a u pacjentów z cukrzycą typu 2 również z poziomem glukozy na czczo ($\rho = -0,406$, $p = 0,009$).

Stężenie Gal-3 w surowicy było istotnie wyższe w grupie T2D+ niż w grupie T2D- (14,93 ng/ml vs. 12,57; $p=0,02$) (ryc. 5). W grupie T2D+ mediana stężenia Gal-3 w surowicy u kobiet wynosiła 17,21 (13,30–21,47) ng/ml, natomiast u mężczyzn 12,08 (9,82–12,26) ng/ml.

W grupie PJG+ średnie stężenie Gal-3 w surowicy nie było statystycznie istotnie wyższe niż w grupie PJG - (13,6 ng/ml ($\pm 4,35$ SD) w porównaniu z 12,6 ($\pm 3,77$ SD)), (ryc. 6). Nie stwierdzono korelacji stężenia Gal-3 w surowicy ze zmiennymi antropometrycznymi lub laboratoryjnymi w grupach PJG + i PJG -.



Rycina 5. Stężenie Gal-3 u pacjentów T2D+ T2D-.



Rycina 6. Stężenie Gal-3 u pacjentów z PJG+ i PJG-.

W celu oceny potencjalnych czynników wpływających na stężenie Gal-3 w surowicy zastosowano analizę regresji wielorakiej. Do modelu włączono następujące zmienne niezależne: wiek, BMI, wskaźnik WHtR, masa ciała, czas trwania T2D (analizowany wyłącznie w podgrupie pacjentów z T2D), FPG, CH, TG, HDL, HOMA-IR, API, stężenie insuliny i peptydu C na czczo oraz IGF-1. Analizę przeprowadzono zarówno w całej badanej populacji, jak i w podgrupie pacjentów PJG (+). Spośród wszystkich analizowanych zmiennych, jedynie masa ciała wykazała istotny statystycznie związek ze stężeniem Gal-3 w całej kohorcie; standaryzowany współczynnik regresji częściowej wyniósł $-0,355$.

Ustalono optymalną wartość odcięcia galektyny-3 (Gal-3) $\geq 13,92$ ng/ml dla wykrywania T2D.

Dwa modele regresji logistycznej ze stężeniem Gal-3 w surowicy i w pierwszym przypadku, klasycznymi czynnikami ryzyka rozwoju T2D, a w drugim przypadku wiekiem, BMI, HDL, CH, API i FPG nie potwierdziły, że Gal-3 jest niezależnym czynnikiem ryzyka T2D.

Optymalną wartością odcięcia dla wykrywania PJG było także stężenie Gal-3 $\geq 13,92$ ng/ml. Analiza regresji logistycznej zidentyfikowała wiek, masę ciała, API i Gal-3 jako zmienne niezależne istotnie związane z PJG. T2D nie była istotnym predyktorem w tym modelu.

9. Dyskusja

W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia dotyczące związku między występowaniem PJG a T2D. W amerykańskim badaniu retrospektywnym, nie zaobserwowano istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia polipów gruczolakowatych u pacjentów z T2D (n=445) w porównaniu z pacjentami bez T2D (n=1353), oraz w grupie pacjentów z T2D ani rodzaj leczenia (insulina vs. leki doustne), ani długość leczenia (brak, < 2 lata lub ≥ 2 lata) nie były związane z polipami gruczolakowatymi [84]. Natomiast koreańska retrospektywna analiza porównująca 509 pacjentów z T2D i 495 pacjentów bez T2D, wykazała, że polipy u pacjentów z T2D były większe i liczniejsze niż u osób bez T2D. Dodatkowo T2D, płeć męska, wiek oraz BMI były niezależnymi czynnikami ryzyka występowania więcej niż trzech PJG. Mimo że odsetek polipów gruczolakowatych był większy u pacjentów z T2D, odsetek gruczolakoraka nie różnił się istotnie między tymi grupami [85]. Pojawiają się także obserwacje, że pacjenci z T2D w wieku 40-49 lat mają wyższe ryzyko gruczolaków jelita grubego w porównaniu z pacjentami w wieku 50-59 lat bez T2D [86]. Podobnie w opublikowanym w 2020 r. badaniu retrospektywnym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wśród pacjentów w wieku 45-75 lat stwierdzono istotnie wyższą częstość występowania gruczolaków u pacjentów z T2D (n=289) w porównaniu z pacjentami bez T2D (n=2576). Dodatkowo analiza wieloczynnikowa wykazała, że starszy wiek, płeć męska, palenie tytoniu i zwiększone BMI były związane z wyższym wskaźnikiem wykrywania gruczolaka. Jednakże rozkład polipów w odniesieniu do lokalizacji okrężnicy lub liczby gruczolaków nie różnił się istotnie między obiema grupami [87]. Podobnie w retrospektywnym badaniu warszawskiego ośrodka, opublikowanym w 2019 roku, opisano większą częstość występowania PJG z dysplazją dużego stopnia/rakiem u pacjentów z T2D (n=32/91) w porównaniu do pacjentów bez T2D (n=136/885) i w obu grupach PJG były podobnie często zlokalizowane po lewej stronie jelita grubego (około 56% pacjentów z T2D i 54% pacjentów bez T2D) [37]. Natomiast w amerykańskim badaniu obejmującym 2400 pacjentów (nie wyróżniano pacjentów z T2D) zaobserwowano nieco więcej PJG w prawej części okrężnicy w porównaniu z lewą częścią oraz odsetek gruczolaków był istotnie wyższy w prawej okrężnicy w porównaniu z lewą okrężnicą (69,4% w porównaniu z 39,3% ($p<0,0001$)) [88].

W przeprowadzonym badaniu wykazano, że u pacjentów bez rozpoznania T2D PJG lokalizowały się głównie w odcinku dystalnym, a u pacjentów z T2D zmiany te były rozmieszczone równomiernie pomiędzy odcinkiem proksymalnym i dystalnym oraz charakteryzowały się wyższym stopniem dysplazji. W celu ograniczenia ryzyka błędu

detekcyjnego związanego z niedostatecznym przygotowaniem jelita do badania, protokół badawczy zakładał wykluczenie pacjentów, u których uzyskano nieoptymalny wynik oceny oczyszczenia jelita według skali BBPS (≤ 6 punktów). W związku z tym zaobserwowany rozkład anatomiczny polipów najprawdopodobniej odzwierciedla rzeczywiste zjawiska biologiczne, a nie stanowi artefaktu diagnostycznego.

Opisywana dystrybucja zmian może być powiązana z systemową insulinoopornością oraz przewlekłą hiperinsulinemią, które oddziałują na błonę śluzową jelita grubego poprzez receptory insulinowe i receptory insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 [89,90]. Ponadto, nieprawidłowe wyrównanie glikemii wiąże się ze zwiększoną częstością zmian nowotworowych po stronie prawej okrężnicy [91], a podwyższone stężenie insuliny w surowicy koreluje ze wzrostem ryzyka występowania gruczolaków w odcinku proksymalnym. Wykrycie zmian po stronie prawej jest trudniejsze ze względu na anatomię jelita i techniczne ograniczenia kolonoskopii [92]. Dodatkowo, zmiany po stronie prawej częściej ulegają nawrotom w postaci zaawansowanych gruczolaków [90, 93]. Neuropatia autonomiczna, częste powikłanie cukrzycy, może zaburzać motorykę jelit i pogarszać jakość przygotowania jelita, zwłaszcza odcinka proksymalnego, co prowadzi do przeoczenia zmian [86].

Z klinicznego punktu widzenia stwierdzone w niniejszym badaniu równomierne rozmieszczenie polipów jelita grubego u pacjentów z T2D, w połączeniu z doniesieniami literaturowymi wskazującymi na zwiększoną częstość występowania gruczolaków w tej grupie chorych, podkreśla konieczność przeprowadzania pełnej kolonoskopii ze szczególnym uwzględnieniem oceny prawej części okrężnicy oraz znaczenie odpowiedniego przygotowania do badania jako kluczowego elementu skutecznej profilaktyki i wczesnej diagnostyki nowotworów jelita grubego.

Kolejnym ważnym wnioskiem płynącym z przeprowadzonej analizy jest silny związek pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi – w szczególności insulinoopornością i dyslipidemią – a obecnością PJG. Po uwzględnieniu czynników zakłócających sama T2D przestała być niezależnym czynnikiem ryzyka, co sugeruje, że to zaburzenia metaboliczne w dużej mierze odpowiadają za obserwowane związki.

W analizie wieloczynnikowej zarówno HOMA-IR, jak i AIP okazały się niezależnymi predyktorami ryzyka występowania polipów, co znajduje biologiczne uzasadnienie – insulinooporność prowadzi do hiperinsulinemii, która stymuluje proliferację nabłonka jelita poprzez receptory insulinowe i IGF-1 [94]. Hiperinsulinemia sprzyja także niskiemu stanowi zapalnemu i może wpływać na skład mikrobioty jelitowej, wspierając procesy nowotworowe. AIP, który integruje poziomy triglicerydów i HDL, odzwierciedla prozapalny i

miażdżycorodny profil lipidowy [95]. Jego podwyższone wartości u pacjentów z PJG sugerują, że niekorzystne środowisko lipidowe może sprzyjać powstawaniu polipów. Potwierdzają to wcześniejsze badania, które wskazują na związek między wysokim stężeniem TG a ryzykiem gruczolaków jelita grubego [91, 96], a także nowe dane pokazujące, że zarówno wskaźnik TG, jak i AIP mogą przewidywać obecność zmian nowotworowych [95].

Uzyskane wyniki są zgodne z powyższymi doniesieniami i wzmacniają hipotezę o roli komponentów zespołu metabolicznego w karcynogenezie jelita grubego. Interwencje ukierunkowane na poprawę wrażliwości na insulinę – zarówno poprzez zmiany stylu życia, jak i leczenie farmakologiczne – mogą zmniejszyć ryzyko rozwoju PJG, co potwierdzają badania pokazujące spadek częstości gruczolaków w wyniku utraty masy ciała i terapii metforminą [94]. Co więcej, agresywne leczenie insulinooporności i dyslipidemii może mieć znaczenie nie tylko dla prewencji chorób sercowo-naczyniowych, ale także nowotworów jelita grubego – poprzez zintegrowane i wielodyscyplinarne podejście do pacjenta.

Znaczenie Gal-3 jako biomarkera

Rola Gal-3 od wielu lat znajduje odzwierciedlenie w badaniach kardiologicznych oraz onkologicznych, a w ostatnim czasie coraz częściej analizuje się jej potencjalne znaczenie w kontekście chorób metabolicznych. Prezentowane badanie jest pierwszym oceniającym stężenie Gal-3 w surowicy u pacjentów z PJG, gdyż dotychczas docelową grupą byli pacjenci z CRC.

Wyniki prezentowanego badania sugerują, że Gal-3 może stać się potencjalnym biomarker ryzyka rozwoju zmian przednowotworowych (jak PJG) lub nowotworowych, szczególnie w obecności innych dobrze udokumentowanych czynników ryzyka, takich jak wiek, masa ciała i otyłość brzuszna. W analizie statystycznej zaobserwowano istotne dodatnie korelacje pomiędzy poziomem Gal-3 a wiekiem, płcią żeńską oraz stężeniem peptydu C, a także ujemne korelacje ze stężeniem FPG i IGF-1. Uzyskane wyniki są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami. W badaniu de Boera wykazano, że stężenie Gal-3 w populacji ogólnej zależy od wieku i płci żeńskiej [57], natomiast Ho potwierdził korelację z wiekiem, lecz nie stwierdził związku z płcią [58]. Inne prace również wykazały dodatnie powiązania między stężeniem Gal-3 a masą ciała [57, 58, 97]. Altun zaobserwował dodatnią korelację pomiędzy Gal-3 a BMI, CH, lecz nie odnotował istotnych zależności z poziomem insuliny ani wskaźnikiem insulinooporności [HOMA-IR] [98].

Zarówno niniejsze badanie, jak i wcześniejsze doniesienia wykazały istotnie wyższe stężenia Gal-3 u pacjentów z T2D w porównaniu z osobami bez T2D. Gal-3 była również wiązana z rozwojem insulinooporności [49]. W badaniu Yilmaza przeprowadzonym wśród 57 pacjentów z cukrzycą wykazano korelacje stężeń Gal-3 z poziomem FPG oraz HOMA-IR, przy czym wskaźnik ten zachowywał istotność predykcyjną dla T2D nawet po uwzględnieniu wieku, BMI, HDL i TG [99]. Podobne zależności odnotowano w badaniu obejmującym 20 osób, w którym Gal-3 korelowała istotnie e stężeniem insuliny na czczo oraz HOMA-IR [100]. Zhang potwierdził niezależny związek pomiędzy poziomem Gal-3 a HOMA-IR [101].

Jednakże nie wszystkie badania są zgodne. W jednej z analiz przeprowadzonej na grupie 30 pacjentów z T2D nie wykazano korelacji między Gal-3 a BMI, WHtR, FPG, LDL, HDL ani CH. Zaobserwowano natomiast istotną ujemną korelację z HbA1c [59], co potwierdziły również badania Bobronnikovej oraz Seferovicia [102, 103].

Wyniki omawianego badania sugerują możliwe powiązanie pomiędzy stężeniem Gal-3 a obecnością zmian przednowotworowych w obrębie jelita grubego. W literaturze jest wiele badań wskazujących na zależność między stężeniem Gal-3 a CRC [104, 105, 106, 107]. Wykazano, że wyższe stężenia Gal-3 u pacjentów z CRC korelują z głębokością naciekania ściany jelita, gorszym zróżnicowaniem histologicznym oraz bardziej zaawansowanym stadium choroby [104]. Ponadto wyższe stężenie Gal-3 było powiązane z krótszym przeżyciem pacjentów z CRC [105]. Z drugiej strony, badania Wu i Tsuboi nie potwierdziły istotnych zależności między stężeniem Gal-3 a klinicznym stopniem zaawansowania nowotworu [106, 107].

W jednym z badań, w którym oceniano równocześnie stężenie Gal-3 w surowicy i kale u 60 pacjentów z CRC, wykazano, że wyższe poziomy Gal-3 w kale korelowały z wyższym stopniem złośliwości jądrowej, niższym stopniem zróżnicowania histologicznego, wyższym stadium TNM oraz obecnością przerzutów [108].

Dotychczas brakuje badań dotyczących roli Gal-3 w kontekście PJG. W przeprowadzonej w Niemczech badaniu analizie regresji logistycznej Gal-3, jak również wiek, masa ciała, API, okazała się silnym niezależnym predyktorem PJG niezależnie od obecności T2D. W celu zwiększenia wartości klinicznej uzyskanych obserwacji niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań. W szczególności zalecane są badania prospektywne, mające na celu ocenę czy zmiany stężenia Gal-3 w czasie korelują z progresją zmian polipowatych, a u pacjentów z T2D odpowiedzią na leczenie, stosowanie metforminy czy dobra kontrola cukrzycy. Tego rodzaju podejście może umożliwić głębsze zrozumienie relacji przyczynowo-

skutkowych oraz ocenę potencjalnej roli Gal-3 jako dynamicznego biomarkera w chorobach metabolicznych i nowotworowych.

Równolegle istnieje potrzeba realizacji badań doświadczalnych z wykorzystaniem modeli zwierzęcych, w tym myszy z nokautem genu Gal-3 lub z zastosowaniem jego swoistych inhibitorów. Badania te mogą pozwolić na szczegółową analizę udziału Gal-3 w patogenezie insulinooporności oraz przewlekłego stanu zapalnego – procesów kluczowych dla rozwoju T2D oraz jej powikłań, jak również potencjalnie związanych z formowaniem się PJG. W tego typu modelach celowe byłoby również zbadanie czy efekt terapeutyczny metforminy w zakresie poprawy metabolizmu i redukcji stanu zapalnego jest pośredniczący przez szlak zależny od Gal-3.

Chociaż przeprowadzone analizy wykazały statystycznie istotne powiązanie pomiędzy podwyższonym stężeniem Gal-3 a obecnością polipów jelita grubego, siła tego związku była umiarkowana ($AUC = 0,623$; 95% CI: 0,520–0,727), co ogranicza przydatność Gal-3 jako samodzielnego markera diagnostycznego. Bardziej prawdopodobne jest, że Gal-3 będzie użyteczna klinicznie jako element szerszego panelu biomarkerów, odzwierciedlającego nakładające się szlaki metaboliczne, zapalne i włóknieniowe zaangażowane w karcynogenezę jelita grubego u pacjentów z T2D. Przyszłe badania powinny uwzględniać dodatkowe markery, takie jak białko C-reaktywne o wysokiej czułości, IL-6, stosunek adiponektyny do leptyny, czy AGEs w celu identyfikacji nowych mechanizmów. Zastosowanie modeli wielowymiarowych lub metod uczenia maszynowego może dodatkowo pomóc w ocenie wartości prognostycznej Gal-3 w ramach zintegrowanych, wieloaspektowych strategii oceny ryzyka, ukierunkowanych na spersonalizowaną medycynę.

Ostatecznie, konieczne jest potwierdzenie uzyskanych wyników w badaniach o większej skali, prowadzonych w wielu ośrodkach klinicznych, z uwzględnieniem czynników takich jak czas trwania cukrzycy, stopień wyrównania metabolicznego oraz obecność chorób współistniejących. Badania te mogą przyczynić się do precyzyjniejszego określenia roli Gal-3 jako potencjalnego celu terapeutycznego oraz wartościowego biomarkera T2D i PJG.

Omawiając sumaryczne wyniki przeprowadzonego badania należy wspomnieć o jego ograniczeniach. Najważniejsze są dwa: liczebność grupy badanej oraz przekrojowy charakter badania. Na podstawie wyników badania przekrojowego można wiarygodnie oceniać współwystępowanie mierzonych zjawisk, a wysuwanie wniosków o związkach przyczynowo skutkowych ma charakter zdecydowanie bardziej hipotetyczny. Realizacja projektu obejmującego większą grupę pacjentów oraz mającego charakter prospektywny pozwoliłoby w dużo bardziej wiarygodny sposób określić znaczenie Gal-3 jako biomarkera oraz mogłoby

poszerzyć wiedzę o historii naturalnej PJG i raka jelita grubego u osób z cukrzycą. Jedną z przyczyn takiego, a nie innego przebiegu opisywanego badania była ogłoszona w marcu 2020 r. pandemia COVID-19.

10. Podsumowanie i wnioski

Przeprowadzone badania umożliwiły dokonać charakterystyki PJG u pacjentów z T2D ocenę metabolicznych czynników ryzyka powstawania PJG u pacjentów z T2D, ocenę stężenia Gal-3 u pacjentów z T2D i pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków.

- PJG występują równie często u pacjentów z jak i bez T2D, jednak u chorych z T2D są równomiernie rozmieszczone w całym jelicie grubym, co podkreśla konieczność pełnej kolonoskopii u tej grupy chorych, a nie ograniczania się do badań sigmoidoskopowych.
- Czynnikiem ryzyka PJG nie wydaje się sama T2D, lecz współistniejące zaburzenia metaboliczne, takie jak:
 - otyłość (masa ciała, WtHR),
 - insulinooporność (niższe HOMA-IR jako paradoksalny wskaźnik ryzyka),
 - dyslipidemia (wysoki wskaźnik AIP).
- Gruczolaki z dysplazją, w tym wysokiego stopnia oraz nowotwory jelita grubego były częstsze u pacjentów z T2D, choć różnice nie były statystycznie istotne. Jednak ich rozkład i agresywność wskazują na potrzebę zindywidualizowanych programów przesiewowych u chorych z T2D.
- Stężenie Gal-3 jest podwyższone u pacjentów z T2D i koreluje z wiekiem, płcią i parametrami metabolicznymi, co sugeruje, że może pełnić funkcję wczesnego, niespecyficznego biomarkera zmian metabolicznych i nowotworowych w mikrośrodku guza.
- Nie potwierdzono hipotezy, że Gal-3 jako biomarker jest niezależnym czynnikiem ryzyka T2D ani obecności PJG, jednak jej podwyższone stężenie może mieć znaczenie prognostyczne i diagnostyczne, szczególnie w kontekście badań przesiewowych oraz monitorowania progresji nowotworów lub ryzyka nawrotu.

Dalsza perspektywa

- **Badania**

Konieczne są dalsze badania kohortowe w celu oceny wpływu długoterminowej kontroli metabolicznej (glikemia, gospodarka lipidowa, masa ciała) na ryzyko i nawroty PJG oraz CRC u pacjentów z T2D i zespołem metabolicznym. Warto także dokonać oceny wpływu terapii poprawiających insulinowrażliwość (np. dieta, aktywność fizyczna, metformina,

inhibitory SGLT2, analog GIP/GLP-1,) na ryzyko powstawania lub nawrotu PJG u pacjentów z T2D i zaburzeniami metabolicznymi.

Należałoby także rozważyć zbadanie roli Gal-3 jako biomarkera w dużych, wieloośrodkowych badaniach przekrojowych i podłużnych – zarówno jako markera wczesnych zmian nowotworowych, jak i predyktora progresji nowotworu. Mogłoby to doprowadzić do identyfikacji molekularnych ścieżek sygnalizacyjnych Gal-3 związanych z patogenezą CRC u pacjentów z T2D – np. roli Gal-3 w adhezji komórkowej, angiogenezie, mikrośrodowisku guza.

- **Implikacje kliniczne**

Wyniki przeprowadzonego badania sugerują wdrożenie działań mających na celu dobre przygotowanie pacjentów z T2D do pełnej kolonoskopii oraz rozważenie opracowania dodatkowego punktu dla pacjentów z T2D (w zależności od czasu trwania T2D w przypadku osób poniżej 50. roku życia) w programie badań przesiewowych CRC. Tym samym niezwykle istotne jest zwiększenie świadomości wśród lekarzy POZ i specjalistów diabetologów konieczności wykonywania wczesnych i pełnych badań przesiewowych jelita grubego u chorych z T2D.

W przyszłości być może włączenie także oceny stężenia Gal-3 do pakietów badań przesiewowych w badaniach pilotażowych, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem metabolicznym i w rodzinach obciążonych nowotworami przewodu pokarmowego.

Prezentowane badania, jak i te przyszłe mogłyby pomóc w stworzeniu zindywidualizowanych algorytmów ryzyka CRC u pacjentów z T2D, uwzględniających: wiek, BMI, HOMA-IR, AIP i ewentualnie stężenie Gal-3.

11. Kopie opublikowanych prac

11.1. Publikacja nr 1



Review

Type 2 Diabetes and Gastrointestinal Cancers: Risk Associations and Awareness of Screening Challenges

Monika Storman ^{1,*} and Leszek Czupryniak ²

¹ Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

² Department of Diabetology and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

* Correspondence: monika.storman@wum.edu.pl

Simple Summary

Patients with type 2 diabetes may face a higher risk of developing certain cancers of the digestive system, such as cancers of the bowel, pancreas, liver, stomach, and bile ducts. This narrative review synthesises current knowledge on how and why this connection may occur. Possible reasons include long-term high blood sugar levels, high insulin levels, chronic inflammation, and alterations in gut bacteria. Despite growing evidence, there are currently no cancer screening guidelines made specifically for patients with type 2 diabetes. We suggest a practical approach to help doctors identify those who might benefit from earlier or more focused checks for digestive system cancers. This could lead to earlier detection and better outcomes. It is intended to prompt discussion among clinicians, researchers, and health policymakers.

Abstract

Objectives: Type 2 diabetes (T2D) has been increasingly associated with a heightened risk of various gastrointestinal (GI) cancers. This narrative review aims to synthesise current evidence on the link between newly diagnosed T2D and GI malignancies, and to propose a clinical framework for risk-adapted cancer vigilance. **Methods:** We conducted a narrative review of the literature focusing on the association between T2D and GI cancers, including colorectal, pancreatic, liver, gastric, and biliary malignancies. We examined shared risk factors, underlying biological mechanisms, and emerging insights into pathophysiology. **Results:** Epidemiological and mechanistic studies suggest that chronic hyperglycaemia, hyperinsulinemia, insulin resistance, inflammation, and gut microbiota alterations contribute to cancer development in patients with T2D. Despite these findings, current screening guidelines do not provide T2D-specific recommendations for GI cancer surveillance. **Conclusions:** T2D is an emerging risk factor for several GI malignancies. Clinicians should be aware of this association and consider individualised assessment in newly diagnosed patients. The proposed algorithm is intended to stimulate further discussion and guide future research. Prospective studies are needed to evaluate the effectiveness and feasibility of targeted screening strategies in this high-risk population.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; gastrointestinal cancer; screening; colonoscopy; pancreas



Academic Editors: Lisardo Bosca and Luca Roncucci

Received: 8 August 2025

Revised: 3 September 2025

Accepted: 11 September 2025

Published: 12 September 2025

Citation: Storman, M.; Czupryniak, L. Type 2 Diabetes and Gastrointestinal Cancers: Risk Associations and Awareness of Screening Challenges. *Cancers* 2025, 17, 2989. <https://doi.org/10.3390/cancers17182989>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Over the past three decades, the global prevalence of type 2 diabetes (T2D) and cancer has increased markedly. Currently, 537 million adults aged 20–79 years are living with diabetes worldwide, with 85–95% of these cases attributable to T2D. This figure is projected to rise to 643 million by 2030 and 783 million by 2045 [1]. In parallel, the incidence of certain cancers has also grown. In 2018, there were an estimated 18.1 million new cancer cases and 9.5 million cancer-related deaths globally. By 2040, these numbers are expected to reach 29.5 million and 16.4 million, respectively.

Gastrointestinal (GI) cancers constitute a substantial proportion of the global cancer burden. Colorectal cancer (CRC) alone accounts for nearly 10% of all new cancer diagnoses worldwide, with approximately 1.9 million new cases each year—equivalent to about 1 in every 4200 individuals—and causes around 935,000 deaths annually. Hepatocellular carcinoma (HCC) represents roughly 900,000 new cases per year, corresponding to about 1 in 9000 people globally, with approximately 830,000 related deaths. Gastric cancer affects about 1 million new patients annually and results in an estimated 770,000 deaths. Pancreatic cancer, one of the most lethal malignancies, is diagnosed in approximately 495,000 people worldwide each year, equivalent to about 1 in 16,000 individuals. Oesophageal cancer affects nearly 600,000 people annually, while gallbladder cancer—though less common—still accounts for approximately 219,000 new cases each year.

Extensive epidemiological studies and meta-analyses have consistently demonstrated an association between T2D and an elevated risk of various gastrointestinal (GI) malignancies [2–4]. Specifically, T2D is associated with nearly a twofold higher risk of pancreatic cancer and HCC, a 27% greater risk of colorectal cancer, and a 30% elevated risk of oesophageal cancer. The risk of gallbladder cancer is also increased by more than 50% in this population (Table 1).

Table 1. Random effects estimate with 95% confidence and prediction intervals from 27 meta-analyses of type 2 diabetes mellitus and cancer incidence (modified from [4]).

Type of Cancer	No. of Cases	Random Effects (95% CI)
Gastric cancer	15,970	1.09 (0.98–1.22)
Colorectal cancer	61,690	1.27 (1.21–1.34)
Hepatocellular carcinoma	33,765	2.31 (1.97–2.84)
Esophageal cancer	3001	1.30 (1.12–1.50)
Gallbladder cancer	1821	1.52 (1.26–1.84)
Extrahepatic cholangiocarcinoma	2431	1.63 (1.29–2.05)
Intrahepatic cholangiocarcinoma	3152	1.97 (1.57–2.46)
Pancreatic cancer	52,445	1.95 (1.66–2.28)

The underlying mechanisms linking diabetes and cancer remain incompletely understood but are increasingly clarified by advances in molecular and epidemiological research. Central among these mechanisms are several interrelated biological pathways. Chronic hyperglycemia contributes to oxidative stress through increased production of reactive oxygen species (ROS) and the formation of advanced glycation end-products (AGEs), which interact with their receptor (RAGE) to activate pro-inflammatory and pro-tumorigenic signaling cascades [5,6]. Hyperinsulinemia, a hallmark of insulin resistance in T2D, results in sustained activation of insulin receptors—particularly the mitogenic insulin receptor isoform A—and increases circulating levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) [7,8]. This heightened IGF-1 activity stimulates downstream pathways such as PI3K/AKT and MAPK/ERK,

promoting cellular proliferation, inhibiting apoptosis, and enhancing angiogenesis, which collectively drive oncogenesis. Furthermore, chronic low-grade inflammation characteristic of T2D, mediated by adipose tissue expansion and immune cell infiltration, leads to increased levels of cytokines like IL-6, TNF- α , and C-reactive protein, activating key transcription factors including NF- κ B and STAT3 that facilitate neoplastic transformation and tumour progression [9–11]. Emerging evidence also highlights the role of gut microbiota dysbiosis and compromised intestinal barrier function in modulating systemic inflammation and metabolic endotoxemia, thereby amplifying cancer risk in patients with T2D [12]. Lastly, regulatory non-coding RNAs, such as microRNAs and long non-coding RNAs, have been implicated in the complex crosstalk between metabolic dysfunction and oncogenic processes [13]. Together, these intertwined pathways provide a multifactorial framework underpinning the increased cancer susceptibility observed in individuals with T2D. The following sections provide an in-depth exploration of these mechanisms and their relevance to gastrointestinal malignancies. These mechanisms are described in detail below.

Given the rising burden of both conditions, a critical question emerges: Should individuals with newly diagnosed T2D undergo additional evaluation for GI malignancies? Although the literature increasingly documents these associations, there remains no clear consensus regarding the utility of targeted cancer screening in patients with newly diagnosed T2D. While colorectal cancer (CRC) screening is broadly recommended and supported by robust evidence in average-risk populations, the value of screening for other GI cancers—such as pancreatic or gastric cancer—among patients with T2D is still a matter of debate [8,14].

This narrative review aims to synthesise current evidence on the association between T2D and GI cancers, assess the strength of the proposed mechanistic and epidemiologic links, and suggest a risk-stratified framework for clinical vigilance.

GI cancers were selected for inclusion based on the following criteria: (a) reported associations with T2D in population-based studies and meta-analyses, (b) plausible biological mechanisms linking T2D with carcinogenesis, and (c) relevance to recent clinical guidelines. Cancers for which evidence is limited, or incidence is exceedingly rare (e.g., anal or small bowel cancers) were excluded.

In May 2024, a narrative literature review was conducted to examine the association between T2D and GI cancers. The search was repeated in April 2025. We searched the PubMed/MEDLINE, Embase, and Cochrane databases using keywords including “type 2 diabetes,” “T2D,” “pancreatic cancer,” “colorectal cancer,” “hepatocellular carcinoma,” “gastric cancer,” “biliary cancer,” and “screening.” Publications in English were considered without strict limitation to the last five years to comprehensively capture relevant evidence. Eligibility criteria included systematic reviews, meta-analyses, and observational cohort studies addressing the relationship between T2D and GI cancers. Case reports and studies without quantitative data were excluded. The objective was to summarise the current state of knowledge rather than to perform a formal meta-analysis.

Although this review is not intended to serve as a formal guideline or systematic review, it seeks to enhance clinical awareness and stimulate further research into appropriate early detection strategies for high-risk patients.

2. Pathophysiological Mechanisms Linking Type 2 Diabetes and Gastrointestinal Cancers

2.1. Hyperinsulinemia and IGF-1

In T2D, pancreatic β -cell compensation for insulin resistance often results in sustained hyperinsulinemia. Insulin itself has mitogenic properties, particularly via the insulin receptor A isoform (IR-A), which selectively stimulates proliferation relative to metabolic

signalling. Insulin also increases liver production of IGF-1 and reduces levels of IGF binding proteins, thereby increasing the bioavailability of IGF-1. The IGF-1 receptor (IGF-1R) activates downstream PI3K-AKT and MAPK/ERK pathways, which drive proliferation, inhibit apoptosis, and support angiogenesis—central features of neoplastic transformation [13,15].

2.2. Hyperglycemia and Oxidative Stress

Hyperglycaemia causes oxidative stress by the production of reactive oxygen species (ROS), mitochondrial dysfunction, and the creation of advanced glycation end-products (AGEs). The binding of AGEs to their receptor RAGE stimulates intracellular signalling pathways to promote inflammation and tumour cell proliferation and migration [16]. Hyperglycaemia also changes the expression of tumour suppressors and oncogenes, damages the DNA repair system, and changes the tumour microenvironment [17].

2.3. Chronic Inflammation and Pro-Tumour Cytokines

T2D is associated with a persistent low-grade inflammatory state. Adipose tissue expansion in insulin-resistant individuals results in macrophage and immune cell infiltration and the production of proinflammatory cytokines in the form of IL-6, TNF- α , and CRP. These mediators not only exacerbate insulin resistance but also directly induce DNA damage and cellular proliferation and promote a pro-tumorigenic microenvironment [9,10]. Chronic inflammation activates NF- κ B signalling and upregulates COX-2 and STAT3, which are often overexpressed in GI cancers [11].

2.4. Microbiota Dysbiosis and Intestinal Barrier Dysfunction

Emerging evidence indicates a correlation between T2D and changes in the composition of the gut microbiota (dysbiosis) and in the integrity of the intestine. Dysbiosis can increase bacterial translocation and lipopolysaccharide (LPS) levels in circulation, activating TLR4-mediated inflammation and enhancing tumorigenic signalling in the liver, pancreas, and colon [12]. The gut–liver axis may explain higher incidence rates of hepatic and CRC in patients with T2D.

2.5. Molecular Crosstalk: Non-Coding RNAs and Oncogenic Pathways

Recent studies have emphasised the regulatory role of microRNAs (miRNAs) and long non-coding RNAs (lncRNAs) in modulating IGF-1R signalling, insulin sensitivity, and inflammatory responses in both T2D and cancer [13]. These non-coding RNAs can act as oncogenes or tumour suppressors, adding a layer of complexity to the T2D-cancer axis.

3. Pancreatic Cancer

The most common type of pancreatic malignancy is pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). According to the World Health Organization (WHO), pancreatic cancer (PC) is the seventh leading cause of cancer-related mortality worldwide. Early detection remains the most effective strategy for improving long-term survival in affected patients [17].

A variety of factors influence PC risk, including the following:

Age: PC is rare in patients under 45 years, with incidence peaking in the seventh and eighth decades of life.

Gender: A slightly higher incidence is observed in males.

Race/Ethnicity: Increased incidence has been reported among Black populations.

Genetics: Familial aggregation significantly increases risk, especially when ≥ 3 relatives are affected or if the disease occurs before age 50.

Lifestyle: Tobacco smoking at least doubles the risk of PC. Diets high in animal fat and processed red meat and low in vegetables and folic acid may contribute to carcinogenesis. Obesity is also a well-established risk factor.

Comorbidities: T2D and chronic pancreatitis are independently associated with increased PC risk.

Medications: Some T2D treatments may modulate PC risk. Notably, metformin has been linked to improved survival outcomes in patients with PC [18].

Pancreatic tumours may obstruct the pancreatic duct, cause pancreatic atrophy, and lead to paraneoplastic β -cell dysfunction, collectively impairing insulin secretion and inducing T2D [19–21]. Approximately 80% of patients with PC present with impaired glucose tolerance or overt T2D, and long-standing T2D is associated with a twofold increased risk of developing PC compared to the general population [22].

Notably, the relative risk of PC is inversely correlated with the duration of T2D. The incidence of PC peaks shortly after or just before a T2D diagnosis, supporting the hypothesis that in some cases, T2D may be a consequence rather than a cause of pancreatic neoplasia [23]. In elderly patients with newly diagnosed T2D, the risk of sporadic PC is six- to eightfold higher than in the general population [24].

Given these findings, newly diagnosed patients with T2D warrant heightened clinical vigilance. Although routine screening for PC is not currently recommended in this population due to the tumour's low prevalence, careful risk stratification is advised. Contrast-enhanced multidetector computed tomography (CT) remains the gold standard for early detection [25,26], although repeated radiation exposure poses potential risks. Abdominal ultrasound, while non-invasive, has limited sensitivity and specificity, particularly for early-stage disease.

Consequently, there is an urgent need to develop risk assessment tools for identifying individuals at elevated risk of PC among those with newly diagnosed T2D. Several models have been proposed, including the Health Improvement Network (THIN) score [27] and the Enriching New-Onset Diabetes for Pancreatic Cancer (END-PAC) model [28]. However, none have demonstrated sufficient sensitivity or generalisability to justify widespread screening implementation.

Current research efforts focus on individuals aged >50 years at the time of T2D onset, particularly those with low body mass index, unexplained weight loss, elevated fasting glucose levels, or rapidly worsening glycaemic control. Recent evidence also suggests that patients with newly diagnosed T2D who lack typical risk factors for metabolic syndrome may be at increased risk of PC and might benefit from targeted screening [19–31].

In high-risk patients, particularly those with a strong family history or genetic predisposition, endoscopic ultrasound may serve as a useful screening modality. Until more definitive evidence becomes available, clinicians should tailor their approach to PC screening based on individual patient risk profiles. Ongoing efforts by groups such as the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium provide valuable guidance for risk-based surveillance strategies [32].

4. Oesophageal Cancer

According to the World Health Organisation (WHO), oesophageal cancer (EC) is the eighth most common malignancy worldwide, with over 600,000 new cases reported in 2020 [33]. EC comprises two main histological subtypes: oesophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and oesophageal adenocarcinoma (EAC), the latter of which is now more commonly observed in many Western countries.

Early symptoms of oesophageal cancer are often nonspecific, leading to delayed diagnosis. Definitive diagnosis is typically established via endoscopic biopsy. Known risk factors for EC include age (predominantly affecting patients over 55 years), male sex, tobacco smoking, alcohol consumption (particularly high-percentage spirits), dietary habits, obesity, prior mediastinal radiotherapy, exposure to caustic chemicals (e.g., acids or alkalis),

Plummer–Vinson syndrome, genetically determined palmoplantar keratoderma, achalasia, Barrett’s oesophagus, and a prior history of head and neck cancers, which is associated with increased risk of ESCC [34].

A strong association exists between elevated body mass index (BMI) and the development of EAC. Specifically, patients with a BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ have a significantly increased risk compared to those with a BMI $< 22 \text{ kg/m}^2$ [odds ratio (OR) 16.2; 95% confidence interval (CI): 6.3–41.4]. In contrast, ESCC does not appear to be associated with BMI [35].

Since 1991, studies have suggested a possible link between T2D and EC. A 2016 meta-analysis demonstrated that men with T2D have a significantly increased risk of EC [36]. The pathophysiological mechanisms remain unclear but are thought to involve hyperglycaemia, hyperinsulinemia, insulin resistance, delayed gastric emptying [37,38], gastric hypomotility [39], and obesity-associated metabolic disturbances, which alter hormonal and cytokine profiles [40].

Currently, there is no consensus or recommendation in Europe for routine endoscopic screening for ESCC, as such strategies are not considered cost-effective. Likewise, no general population screening program for EAC has been implemented, largely due to the cost, logistical complexity, need for sedation, and limited evidence of mortality reduction through such interventions [41].

Endoscopic screening for oesophageal cancer may be appropriate only in high-risk individuals, including those with a personal history of head and neck cancer, achalasia, caustic injury, or longstanding gastroesophageal reflux disease (GERD) lasting more than five years, particularly when combined with multiple risk factors such as age > 50 years, white race, male sex, and obesity.

In this context, patients with T2D—especially those with additional risk factors—may benefit from closer clinical surveillance. However, the association between T2D and EC remains contentious, and there is currently insufficient evidence to support the introduction of routine screening in this population. Well-designed prospective studies are urgently needed to investigate the potential link further, ideally accounting for confounding lifestyle factors. Although patients with T2D undoubtedly require comprehensive diagnostic and therapeutic care, no targeted screening protocols for EC have yet been developed for this group.

5. Gastric Cancer

According to GLOBOCAN 2018 data, gastric cancer is the fifth most common malignancy and the third leading cause of cancer-related mortality globally. Its incidence is highest in East Asia, Eastern Europe, and parts of South and Central America. Established risk factors include male sex, age over 60 years, *Helicobacter pylori* infection, overweight or obesity, diets high in salt, smoked or pickled foods, alcohol consumption, tobacco smoking, a history of gastric surgery, and genetic predisposition.

Despite a global 5-year survival rate of approximately 24%, mortality from gastric cancer can be reduced by up to 40% through early detection via endoscopic screening. This is supported by screening programs in high-incidence countries such as Japan and South Korea [42].

Epidemiological evidence suggests a potential association between T2D and increased gastric cancer risk [43–46]. Hyperglycaemia—even before the clinical diagnosis of T2D—has been identified as a possible predictor of gastric cancer [47,48]. Meta-analyses have further indicated that the association between T2D and gastric cancer may be particularly pronounced in women and Asian populations [49].

Despite this evidence, no formal recommendations exist regarding gastric cancer screening in patients with T2D. However, based on current data, it may be prudent to con-

sider screening inpatients over the age of 40 who possess additional risk factors, particularly in regions with intermediate or high gastric cancer incidence.

6. Colorectal Cancer

Colorectal cancer is the second leading cause of cancer-related morbidity and mortality in Europe, with an estimated 380,000 new cases and 175,000 related deaths in 2018 [50]. Most CRCs arise from precursor lesions (adenomatous polyps), which can develop along the entire length of the colon and rectum and can be detected by colonoscopy or sigmoidoscopy. Early detection and resection of precancerous polyps by endoscopic examination is the most effective method of preventing CRCs [51] because it is associated with a 69% reduction in disease incidence [52]. Among risk factors are being overweight or obese, not being physically active, high consumption of red meat, smoking, alcohol use, age ≥ 50 years, a personal history of inflammatory bowel disease, a family history of CRC or adenomatous polyps, and having an inherited syndrome [52]. Several studies have suggested that T2D carries an average 30% increased likelihood of developing colorectal malignancy [34,53–56]. For average-risk populations, ESGE recommends the implementation of organised population-based screening programs based on faecal immunochemical testing (FIT), targeting individuals, irrespective of gender, aged 50–75 years [57]. Several mechanisms have been proposed whereby the increased risk among patients with T2D is associated with the metabolic disorders characteristic of this disease (e.g., hyperglycemia, insulin resistance, hyperinsulinemia or elevated levels of insulin-like growth factor 1—IGF-1) [58]. Additionally, the diabetic microenvironment, such as advanced glycation end-products (AGEs), hyperlipidemia, local inflammation/oxidative stress, changes in the extracellular matrix, microbiome alterations or ischemia due to vasculopathy, may activate secondary injury mediators that may promote colorectal carcinogenesis as well as T2D complications [59]. Another proposed mechanism involves the existence of T2D susceptibility genes and colorectal neoplasia, suggesting potentially common pathogenetic pathways such as *TCF7L2*, *KCNQ1*, *HMG2*, *RHPN2*, and *GREM1* [60]. T2D is associated with an increased risk of CRC, particularly in adults < 50 years, and risk-adapted CRC screening based on personal T2D history, with and without a family history of CRC, may be beneficial [61]. Accordingly, a colonoscopy may be considered in patients with T2D 5–10 years earlier than in the general population.

7. Hepatocellular Carcinoma

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignancy of the liver and one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. The risk of HCC is significantly elevated in T2D, particularly in those with a long-standing disease duration, defined in several cohort studies as exceeding 10 years. This risk appears to be independent of—but frequently amplified by—coexisting factors such as chronic viral hepatitis (HBV or HCV), obesity, and alcohol consumption [62,63].

Recent studies have identified metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), formerly referred to as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), as a critical component in the pathophysiologic continuum linking T2D to HCC. MASLD is now recognised as a common hepatic complication of T2D, affecting up to 70% of patients with T2D [64]. The progression from MASLD to metabolic steatohepatitis (MASH), advanced fibrosis, and eventually HCC is increasingly well-documented and represents a non-cirrhotic pathway to hepatocarcinogenesis [65,66].

In patients with viral hepatitis, T2D is acknowledged as a modifier of disease progression. A cohort study from Taiwan demonstrated that newly diagnosed T2D significantly increased the risk of HCC in patients with HBV-positive (relative risk: 1.63; 95%

CI: 1.11–2.38) [67]. Similar synergistic effects have been observed in patients with alcohol-related liver disease and chronic hepatitis C virus (HCV) infection, suggesting that T2D enhances hepatocarcinogenic signalling across various forms of liver injury [68].

Given these findings, it is advisable to perform baseline testing for hepatitis B surface antigen (HBsAg) and anti-HCV antibodies in patients newly diagnosed with T2D, especially in those with obesity or a history of alcohol consumption. Moreover, abdominal ultrasonography may be considered in selected patients with hepatic risk factors, although routine screening for HCC remains limited to individuals with cirrhosis or advanced fibrosis.

8. Gallbladder Cancer and Cholangiocarcinoma

Gallbladder cancer (GBC) is relatively rare; however, it accounts for approximately 80–95% of all cholangiocarcinomas and is the fifth most common cancer of the digestive system [69]. Established risk factors for GBC include chronic gallstones, gallbladder polyps (particularly those exceeding 1 cm in diameter), biliary tract cysts, chronic calcifying cholecystitis, and increasing age—most diagnosed in patients over 50 years. The biological relationship between T2D and GBC likely involves hyperinsulinaemia, hyperglycaemia, and elevated concentrations of insulin-like growth factor 1 (IGF-1). A meta-analysis of 20 observational studies published in 2015 confirmed an increased risk of GBC in patients with T2D compared to non-diabetic controls [70].

Cholangiocarcinoma (CC) can be classified into intrahepatic and extrahepatic subtypes. The overall prognosis remains dismal, with reported 5-year survival rates typically below 10%. Well-recognised determinants of CC include primary sclerosing cholangitis (PSC), long-standing intraductal gallstones, liver fluke infections, choledochal cysts, Caroli's disease (congenital intrahepatic cystic lesions), adenoma of the biliary tract, biliary papillomatosis, exposure to Thorotrast, inflammatory bowel disease (IBD), and persistent typhoid carriage [71]. Putative contributors comprise chronic viral hepatitis B and C, obesity, type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, excessive alcohol consumption, tobacco use, genetic polymorphisms, chronic inflammation, and alterations in biliary transporter function. The association between T2D and CC remains unclear [72].

Some studies have identified T2D as an independent risk factor for cholelithiasis [73], which is itself a major risk factor for CC. Other investigations, particularly those conducted in Asian populations, suggest that T2D may be a pathogenic contributor to the development of CC [74].

It appears that all patients over the age of 50 with newly diagnosed T2D and additional risk factors for gallstones should undergo initial abdominal ultrasonography.

9. The Potential Harms of Increased Screening

Increased screening for GI cancer in patients with newly diagnosed T2D can offer the benefit of early diagnosis but is also linked with several potential harms, including overdiagnosis, patient anxiety, cost implications, and the risks associated with specific procedures.

Overdiagnosis occurs when screening tests identify cancers that would not have manifested as symptoms or death during the lifetime of the patient. This can result in unnecessary treatment, exposure to side effects and emotional distress from the procedure of diagnosis/treatment. For example, colonoscopy and FOBT can detect slow-growing or benign polyps, thus exposing patients to excessive treatment for cancer that they will likely never experience.

Screening and cancer diagnosis are universally anxiety-provoking and emotionally distressing, and as many as 56% of patients undergoing examinations for GI cancer develop

mild or moderate anxiety. Anxiety can peak with the initial outpatient visit and recur with surgery or invasive procedures [75].

Routine screening of all patients with newly diagnosed type 2 diabetes increases health costs due to more frequent tests, follow-up procedures, overtreatment, and longer-term monitoring. It may overwhelm health systems if screenings find low-risk or non-progressive cancers [76].

It is also important to acknowledge the risks inherent in these procedures. Some endoscopic procedures (e.g., colonoscopy or sigmoidoscopy) have risks including bleeding, perforation, infection, and reactions to anaesthetics. These risks are potentially worsened in patients with T2D because they tend to have comorbid illnesses like obesity, cardiovascular disease, or impaired wound healing, all of which can increase procedural complications.

10. Conclusions

The association between T2D and GI cancers is increasingly recognised and supported by plausible biological mechanisms, including insulin resistance, chronic inflammation, and hyperinsulinemia, as well as consistent epidemiological signals, particularly in the case of colorectal and pancreatic cancers. However, the clinical implications of this association remain to be clearly defined.

At present, CRC screening remains the sole approach with demonstrated efficacy, and it is broadly endorsed for the general population, encompassing patients with T2D. For other GI malignancies, such as pancreatic, hepatic, or gastric cancers, the evidence supporting population-level screening remains insufficient. Furthermore, the relatively low absolute risk and potential harms of procedures like endoscopy, including rare but serious complications such as bleeding or cardiopulmonary events, underscore the need for caution.

11. Future Directions

The ADA Standards of Medical Care in Diabetes advise that patients undergo age- and sex-appropriate cancer screenings. Beyond these general recommendations, however, no formal guidelines exist for tailored oncological surveillance specifically in patients with newly diagnosed T2D. While certain subgroups—such as patients over 50 with low BMI, sudden weight loss, or rapidly worsening glycemia—may warrant more vigilant monitoring, any proposed screening strategies should be individualized based on risk stratification rather than universal application.

Our proposed algorithm (Figure 1) represents a structured and cautious approach to stratified vigilance in newly diagnosed patients with T2D. However, we emphasise that this tool is exploratory and should not be interpreted as a formal recommendation. Further prospective, population-based studies are essential to validate such approaches. These studies should evaluate diagnostic yield, safety, cost-effectiveness, and, ultimately, clinical outcomes. Until then, raising clinician awareness of potential cancer risks in patients with T2D, while avoiding overdiagnosis and overtreatment, remains a balanced and responsible path forward.

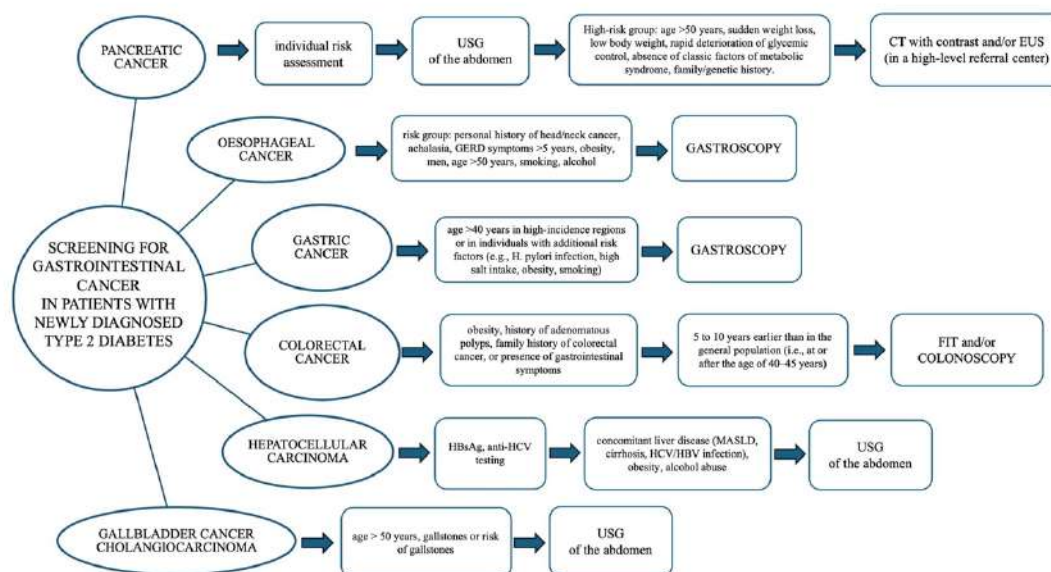


Figure 1. Suggested screening approach in new-onset type 2 diabetes.

Author Contributions: Conceptualization, M.S. and L.C.; methodology, M.S.; software, M.S.; formal analysis, M.S.; investigation, M.S.; resources, M.S.; data curation, M.S.; writing—original draft preparation, M.S.; writing—review and editing, M.S. and L.C.; visualization, M.S.; supervision, L.C.; project administration, M.S.; funding acquisition, M.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Prof. A. Czyżyk’s competitive research grant award from the Polish Diabetes Association for the project entitled “Metabolic Risk Factors for the Development of Colorectal Polyps” (10 May 2018).

Data Availability Statement: Available from the authors upon request via e-mail.

Acknowledgments: During the preparation of this work, the authors used chatgpt.com in the writing process to improve the readability and language of the manuscript. After using this service, the authors reviewed and edited the content as needed and take full responsibility for the content of the published article.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Abbreviations

The following abbreviations are used in this manuscript:

T2D	type 2 diabetes
GI	gastrointestinal
CRC	colorectal cancer
ROS	reactive oxygen species
AGE	advanced glycation end-products
LPS	lipopolysaccharide
PDAC	pancreatic ductal adenocarcinoma
WHO	World Health Organization
PC	pancreatic cancer

CT	computed tomography
EC	oesophageal cancer
ESCC	oesophageal squamous cell carcinoma
EAC	oesophageal adenocarcinoma
OR	odds ratio
CI	confidence interval
GERD	gastroesophageal reflux disease
HCC	Hepatocellular carcinoma
MASLD	metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
GBC	Gallbladder Cancer
CC	Cholangiocarcinoma

References

1. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 10th ed.; International Diabetes Federation: Brussels, Belgium, 2021.
2. Gallagher, E.J.; LeRoith, D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. *Diabetes Care* **2013**, *36*, 233–239. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Srivastava, S.P.; Goodwin, J.E. Cancer biology and prevention in diabetes. *Cells* **2020**, *9*, 1380. [\[CrossRef\]](#)
4. Tsilidis, K.K.; Kasimis, J.C.; Lopez, D.S.; Ntzani, E.E.; Ioannidis, J.P. Type 2 diabetes and cancer: Umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* **2015**, *350*, g7607. [\[CrossRef\]](#)
5. Noto, H. Unfolding link between diabetes and cancer. *J. Diabetes Investig.* **2018**, *9*, 473–474. [\[CrossRef\]](#)
6. Ryu, T.Y.; Park, J.; Scherer, P.E. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab. J.* **2014**, *38*, 330–336. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Murphy, N.; Jenab, M.; Gunter, M.J. Adiposity and gastrointestinal cancers: Epidemiology, mechanisms and future directions. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *15*, 659–670. [\[CrossRef\]](#)
8. Li, Z.; Chen, H.; Fritz, C.D.L.; Wu, C.; Li, M.; Ma, X.; Huang, J.; Ge, Z.; Cai, S.; Zheng, S.; et al. Type 2 diabetes and risk of early-onset colorectal cancer. *Gastro Hep Adv.* **2022**, *1*, 279–290. [\[CrossRef\]](#)
9. Tilg, H.; Moschen, A.R. Mechanisms behind the link between obesity and gastrointestinal cancers. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **2014**, *28*, 599–610. [\[CrossRef\]](#)
10. Amin, M.N.; Hussain, M.S.; Sarwar, M.S.; Rahman, M.M.; Islam, M.S.; Jahan, M.; Islam, M.N.; Islam, S.M.A.; Mouly, T.A.; Ahmed, K. How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer. *Diabetes Metab. Syndr.* **2019**, *13*, 1213–1224. [\[CrossRef\]](#)
11. Kasprzak, A. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) signaling in glucose metabolism in colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 6434. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Moodi, M.; Tavakoli, T.; Tahergorabi, Z. Crossroad between obesity and gastrointestinal cancers: A review of molecular mechanisms. *Int. J. Prev. Med.* **2021**, *12*, 18. [\[CrossRef\]](#)
13. Chen, B.; Li, J.; Chi, D.; Wang, Y.; Yu, Q.; Wang, D.; Zhang, X.; Song, X.; Wang, W.; Wang, Z.; et al. Non-coding RNAs in IGF-1R signaling regulation: The underlying pathophysiological link between diabetes and cancer. *Cells* **2019**, *8*, 1638. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. de Jong, R.G.P.J.; Peeters, P.J.H.L.; Burden, A.M.; Barendregt, J.J.; McDonald, J.A. Gastrointestinal cancer incidence in type 2 diabetes mellitus: Results from a large population-based cohort study in the UK. *Cancer Epidemiol.* **2018**, *55*, 104–110. [\[CrossRef\]](#)
15. Chiefari, E.; Mirabelli, M.; La Vignera, S.; Colao, A.; Foti, D. Insulin resistance and cancer: In search for a causal link. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 11137. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Vella, V.; Lappano, R.; Bonavita, E.; Barbieri, A.; Maggiolini, M.; Cirillo, F.; Leone, M.C.; Malaguarnera, R.; Belfiore, A.; Mauro, L.; et al. Insulin/IGF axis and the Receptor for Advanced Glycation End Products: Role in meta-inflammation and potential in cancer therapy. *Endocr. Rev.* **2023**, *44*, 693–725. [\[CrossRef\]](#)
17. Szukiewicz, D. Molecular mechanisms for the vicious cycle between insulin resistance and the inflammatory response in obesity. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 9818. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Xin, W.; Fang, L.; Fang, Q.; Chen, C.; Chen, H.; Ma, X.; Li, M.; Wu, C.; Zhang, X.; Gao, Q.; et al. Effects of metformin on survival outcomes of pancreatic cancer patients with diabetes: A meta-analysis. *Mol. Clin. Oncol.* **2018**, *8*, 483–488. [\[CrossRef\]](#)
19. Pelaez-Luna, M.; Takahashi, N.; Fletcher, J.G.; Chari, S.T. Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: A retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Am. J. Gastroenterol.* **2007**, *102*, 2157–2163. [\[CrossRef\]](#)

20. Basso, D.; Plebani, M.; Fogar, P.; Mazza, A.; Zambon, C.F.; Navaglia, F.; Scillitani, G.; Franchin, G.; Fincati, K.; Greco, E.; et al. Beta-cell function in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* **1994**, *9*, 332–335. [CrossRef]
21. Li, D.; Tang, H.; Hassan, M.M.; Holly, E.A.; Bracci, P.M.; Silverman, D.T.; Risch, H.A.; Goodman, M.T.; Gallinger, S.; Cotterchio, M.; et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: A pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control* **2011**, *22*, 189–197. [CrossRef]
22. Permert, J.; Ihse, I.; Jorfeldt, L.; Rydberg, L.; Arnelo, U.; Dahlen, G.; Nystrom, A.; Andersson, S.W.; Larsson, J. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur. J. Surg.* **1993**, *159*, 101–107. [PubMed]
23. Ben, Q.; Xu, M.; Ning, X.; Liu, J.; Hong, S.; Huang, W.; Han, X.; Wang, L.; Du, Y.; Yuan, Y. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur. J. Cancer* **2011**, *47*, 1928–1937. [CrossRef]
24. Chari, S.T.; Leibson, C.L.; Rabe, K.G.; Ransom, J.; de Andrade, M.; Petersen, G.M. Probability of pancreatic cancer following diabetes: A population-based study. *Gastroenterology* **2005**, *129*, 504–511. [CrossRef]
25. Kauhane, S.P.; Komar, G.; Seppänen, M.P.; Dean, K.L.; Minn, H.; Kajander, S.; Rinta-Kiikka, I.; Alanen, K.; Oikonen, V.; Sipilä, H.; et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-FDG PET/CT, multidetector row CT, and MRI in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann. Surg.* **2009**, *250*, 957–963. [CrossRef]
26. Sheridan, M.B.; Ward, J.; Guthrie, J.A.; Robinson, P.J.; Davies, M.H.; Hudson, M.; Moore, N.R.; Ryder, W.D.; Carroll, N.; Marples, M. Dynamic contrast-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT in the preoperative assessment of suspected pancreatic cancer: A comparative study with ROC analysis. *AJR Am. J. Roentgenol.* **1999**, *173*, 583–590. [CrossRef]
27. Boursi, B.; Finkelman, B.; Giantonio, B.J.; Haynes, K.; Mamtani, R.; Yang, Y.X. A clinical prediction model to assess risk for pancreatic cancer among patients with pre-diabetes. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2022**, *34*, 33–38. [CrossRef]
28. Sharma, A.; Kandlakunta, H.; Nagpal, S.J.S.; Bertin, P.; Gupta, R.; Chari, S.T.; Petersen, G.M.; Butturini, G.; Picciocchi, M.; Baron, T.H.; et al. Model to determine risk of pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes. *Gastroenterology* **2018**, *155*, 730–739.e3. [CrossRef]
29. Ogawa, Y.; Tanaka, M.; Inoue, K.; Yamaguchi, Y.; Moriya, T.; Yamamoto, T.; Yamaguchi, K.; Matoba, K.; Satake, K.; Sekimoto, M.; et al. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. *Cancer* **2002**, *94*, 2344–2349. [CrossRef]
30. Illés, D.; Terzin, V.; Holzinger, G.; Tajti, M.; Svébis, M.; Horváth, V.; Oláh, I.; Tóth, L.; Márta, K.; Váncsa, S.; et al. New-onset type 2 diabetes mellitus—A high-risk group suitable for the screening of pancreatic cancer? *Pancreatol.* **2016**, *16*, 266–271. [CrossRef] [PubMed]
31. Molina-Montes, E.; Gómez-Rubio, P.; Malats, N. Type 2 diabetes mellitus and pancreatic cancer risk: An independent etiological relation? *Pancreatol.* **2018**, *18*, S7. [CrossRef]
32. Canto, M.I.; Harinck, F.; Hruban, R.H.; Offerhaus, G.J.; Poley, J.W.; Kamel, I.; Nio, Y.; Schulick, R.S.; Bassi, C.; Kluij, I.; et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* **2014**, *62*, 339–347. [CrossRef]
33. International Agency for Research on Cancer. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*; IARC: Lyon, France.
34. Polish National Cancer Registry. Available online: <https://onkologia.org.pl> (accessed on 7 July 2023).
35. Lagergren, J.; Bergström, R.; Nyrén, O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann. Intern. Med.* **1999**, *130*, 883–890. [CrossRef]
36. Xu, B.; Zhou, X.; Li, X.; Liu, C.; Yang, C. Diabetes mellitus carries a risk of esophageal cancer: A meta-analysis. *Medicine* **2017**, *96*, e7944. [CrossRef] [PubMed]
37. Mearin, F.; Malagelada, J.R. Gastroparesis and dyspepsia in patients with diabetes mellitus. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **1995**, *7*, 717–723. [PubMed]
38. Kamiya, T.; Adachi, H.; Hirako, M.; Shikano, M.; Matsuhisa, E.; Wada, T.; Ogasawara, N.; Nojiri, S.; Kataoka, H.; Sasaki, M.; et al. Impaired gastric motility and its relationship to reflux symptoms in patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease. *J. Gastroenterol.* **2009**, *44*, 183–189. [CrossRef] [PubMed]
39. Demeester, S.R. Epidemiology and biology of esophageal cancer. *Gastrointest. Cancer Res.* **2009**, *3* (Suppl. S2), S2–S5.
40. Huang, W.; Ren, H.; Ben, Q.; Cai, Q.; Zhu, W.; Li, Z. Risk of esophageal cancer in diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control* **2012**, *23*, 263–272. [CrossRef]
41. National Cancer Institute. Esophageal Cancer Screening. American Cancer Society. Available online: <https://cancer.gov> (accessed on 7 July 2023).
42. Zhang, X.; Li, M.; Chen, S.; Hu, J.; Guo, Q.; Liu, R.; Zheng, H.; Jin, Z.; Yuan, Y.; Xi, Y.; et al. Endoscopic Screening in Asian Countries Is Associated With Reduced Gastric Cancer Mortality: A Meta-analysis and Systematic Review. *Gastroenterology* **2018**, *155*, 347–354.e9. [CrossRef]
43. Ge, Z.; Ben, Q.; Qian, J.; Wang, Y.; Li, Y. Diabetes mellitus and risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2011**, *23*, 1127–1135. [CrossRef]

44. Marimuthu, S.P.; Vijayaragavan, P.; Moysich, K.B.; Jayaprakash, V. Diabetes mellitus and gastric carcinoma: Is there an association? *J. Carcinog.* **2011**, *10*, 30. [CrossRef]
45. Tian, T.; Zhang, L.Q.; Ma, X.H.; Zhou, J.N.; Shen, J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of gastric cancer: A meta-analysis. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **2012**, *120*, 217–223. [CrossRef] [PubMed]
46. Yoon, J.M.; Son, K.Y.; Eom, C.S.; Durrance, D.; Park, S.M. Pre-existing diabetes mellitus increases the risk of gastric cancer: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* **2013**, *19*, 936–945. [CrossRef] [PubMed]
47. Ikeda, F.; Doi, Y.; Yonemoto, K.; Ninomiya, T.; Kubo, M.; Shikata, K.; Hata, J.; Tanizaki, Y.; Matsumoto, T.; Iida, M.; et al. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helicobacter pylori* infection: A population-based cohort study. *Gastroenterology* **2009**, *136*, 1234–1241. [CrossRef]
48. Yamagata, H.; Kiyohara, Y.; Nakamura, S.; Kubo, M.; Tanizaki, Y.; Matsumoto, T.; Tanaka, K.; Kato, I.; Shirota, T.; Iida, M. Impact of fasting plasma glucose levels on gastric cancer incidence in a general Japanese population: The Hisayama study. *Diabetes Care* **2005**, *28*, 789–794. [CrossRef]
49. Tseng, C.H.; Tseng, F.H. Diabetes and gastric cancer: The potential links. *World J. Gastroenterol.* **2014**, *20*, 1701–1711. [CrossRef] [PubMed]
50. International Agency for Research on Cancer. IARC. Available online: <https://gco.iarc.fr> (accessed on 7 July 2023).
51. Winawer, S.J.; Zaubler, A.G.; Ho, M.N.; O'Brien, M.J.; Gottlieb, L.S.; Sternberg, S.S.; Wayne, J.D.; Schapiro, M.; Bond, J.H.; Panish, J.F.; et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy: The National Polyp Study Workgroup. *N. Engl. J. Med.* **1993**, *329*, 1977–1981. [CrossRef]
52. Brenner, H.; Stock, C.; Hoffmeister, M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *BMJ* **2014**, *348*, g2467. [CrossRef]
53. Deng, L.; Gui, Z.; Zhao, L.; Wang, J.; Shen, L. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* **2012**, *57*, 1576–1585. [CrossRef]
54. Suh, S.; Kang, M.; Kim, M.Y.; Chung, H.S.; Kim, S.K.; Hur, K.Y.; Kim, J.H.; Lee, M.S.; Lee, M.K.; Kim, K.W. Korean type 2 diabetes patients have multiple adenomatous polyps compared to non-diabetic controls. *J. Korean Med. Sci.* **2011**, *26*, 1196–1200. [CrossRef]
55. Wu, L.; Yu, C.; Jiang, H.; Miao, X.; Jiang, J.; Zhou, Y.; Shi, Y.; Xiao, H.; Liang, M.; Xie, L.; et al. Diabetes mellitus and the occurrence of colorectal cancer: An updated meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Technol. Ther.* **2013**, *15*, 419–427. [CrossRef]
56. Yuhara, H.; Steinmaus, C.; Cohen, S.E.; Corley, D.A.; Tei, Y.; Buffler, P.A. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am. J. Gastroenterol.* **2011**, *106*, 1911–1921. [CrossRef] [PubMed]
57. Hassan, C.; East, J.; Radaelli, F.; Spada, C.; Benamouzig, R.; Bisschops, R.; Bretthauer, M.; Dekker, E.; Dinis-Ribeiro, M.; Ferlitsch, M.; et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline—Update 2019. *Endoscopy* **2019**, *51*, 775–794. [CrossRef]
58. Chang, C.K.; Ulrich, C.M. Hyperinsulinaemia and hyperglycaemia: Possible risk factors of colorectal cancer among diabetic patients. *Diabetologia* **2003**, *46*, 595–607. [CrossRef]
59. Del Puerto-Nevado, L.; Santiago-Hernandez, A.; Solanes-Casado, S.; Gonzalez, N.; Ricote, M.; Corton, M.; Prieto, I.; Mas, S.; Sanz, A.B.; Aguilera, O.; et al. Diabetes-mediated promotion of colon mucosa carcinogenesis is associated with mitochondrial dysfunction. *Mol. Oncol.* **2019**, *13*, 1887–1897. [CrossRef]
60. Li Khan, U.; Fallah, M.; Sundquist, K.; Hemminki, K.; Sundquist, J. Risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: A Swedish nationwide cohort study. *PLoS Med.* **2020**, *17*, e1003431. [CrossRef] [PubMed]
61. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care* **2021**, *45* (Suppl. S1), S1–S2. [CrossRef]
62. Zhou, J.; Sun, H.; Wang, Z.; Wang, Z.; Wu, G.; Chen, Q.; Wu, L.; Tang, Y.; Jiang, J.; Xie, D.; et al. Synergistic interaction of diabetes and hepatitis B on liver cancer risk: Meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* **2023**, *86*, 102369. [CrossRef]
63. Younossi, Z.M.; Golabi, P.; Paik, J.M.; Henry, A.; Van Dongen, C.; Henry, L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review. *Hepatology* **2023**, *77*, 1335–1347. [CrossRef]
64. Chalasani, N.; Younossi, Z.; Lavine, J.E.; Charlton, M.; Cusi, K.; Rinella, M.; Harrison, S.A.; Brunt, E.M.; Sanyal, A.J.; American Association for the Study of Liver Diseases. The diagnosis and management of MASLD: Practice guidance from the AASLD. *Hepatology* **2021**, *74*, 2080–2108. [CrossRef]
65. Petroni, M.L.; Brodosi, L.; Marchignoli, F.; Marchesini, G. MASLD-related HCC: Non-cirrhotic pathways and predictive markers. *J. Hepatol.* **2024**, *80*, 20–35. [CrossRef]
66. Loomba, R.; Lim, J.K.; Patton, H. MASLD progression to HCC: A global perspective. *Gastroenterology* **2021**, *161*, 1489–1499.e3. [CrossRef]
67. Chen, Y.; Wu, C.; Huang, Y.; Zhang, L.; Zhu, Y.; Zhang, Z.; Shen, P.; Zhang, J.; Wu, D.; Wang, L.; et al. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma risk among hepatitis B patients: A population-based cohort study. *Liver Int.* **2022**, *42*, 135–143. [CrossRef]
68. Wong, R.J.; Cheung, R.; Ahmed, A. Diabetes and the risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. *Hepatology* **2020**, *71*, 961–970. [CrossRef]

69. Hundal, R.; Shaffer, E.A. Gallbladder cancer: Epidemiology and outcome. *Clin. Epidemiol.* **2014**, *6*, 99–109. [\[CrossRef\]](#)
70. Gu, J.; Yan, S.; Wang, B.; Chen, X.; He, J.; Kang, N.; Wu, Q.; He, X.; Jin, Y.; Wen, Y.; et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of gallbladder cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2016**, *32*, 63–72. [\[CrossRef\]](#)
71. Tyson, G.L.; El-Serag, H.B. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* **2011**, *54*, 173–184. [\[CrossRef\]](#)
72. Noel, M.S.; Hezel, A.F. New and emerging treatment options for biliary tract cancer. *OncoTargets Ther.* **2013**, *6*, 1545–1552. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
73. Biddinger, S.B.; Haas, J.T.; Yu, B.B.; Xue, B.; Claussnitzer, M.; Clee, S.M.; Möbius-Winkler, M.; Allayee, H.; Burris, T.P.; Bachmann, O.P.; et al. Hepatic insulin resistance directly promotes the formation of cholesterol gallstones. *Nat. Med.* **2008**, *14*, 778–782. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
74. El-Serag, H.B.; Engels, E.A.; Landgren, O.; Chiao, E.Y.; Gillison, M.L.; Goodman, M.T.; Pfeiffer, R.M.; Weir, H.K.; Murphy, G.; Schymura, M.J.; et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of U.S. veterans. *Hepatology* **2009**, *49*, 116–123. [\[CrossRef\]](#)
75. Harms, J.; Kunzmann, B.; Bredereke, J.; Harms, L.; Jungbluth, T.; Zimmermann, T. Anxiety in patients with gastrointestinal cancer undergoing primary surgery. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2023**, *149*, 8191–8200. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
76. Suh, S.; Kim, K.W. Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment. *Diabetes Metab. J.* **2019**, *43*, 733–743. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Monika Storman¹, Adam Przybytkowski², Leszek Czupryniak³¹Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw, Poland²Department of Gastroenterology and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Poland³Department of Diabetology and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Poland

Association Between Type 2 Diabetes and Colorectal Polyps: A Cross-Sectional Study

ABSTRACT

Objective: Type 2 diabetes (T2D) is linked with an elevated risk of colorectal cancer, but its association with colorectal polyps (CRPs) and their characteristics remains under investigation. This study sought to pinpoint clinical risk factors for colorectal adenomas in patients with T2D (T2D+).

Materials and methods: We conducted a cross-sectional study of patients undergoing colonoscopy. Patients were categorized into two groups: those with T2D (T2D+) and those without (T2D-). These groups were further divided based on the presence (CRP+) or absence of colorectal polyps (CRP-). Logistic regression analysis was performed to identify independent predictors of colorectal polyps.

Results: Eighty patients participated. CRPs were identified in similar proportions in both groups: T2D+ had 20 (53%) and T2D- had 24 (53%). Polyp distribution differed by group: in T2D+ polyps were evenly distributed throughout the entire colon, whereas in T2D- they were predominantly located in the distal colon. In logistic regression, older age, higher body mass index (BMI), elevated HOMA-IR, and high atherogenic index of plasma (AIP) were independently associated with the presence of CRP+ ($p < 0.05$).

Conclusions: The difference in polyp distribution between the T2D+ and T2D- groups may have important clinical implications, highlighting the necessity of performing a full colonoscopy in patients with diabetes. Independent associations with obesity, insulin resistance, and dyslipidemia suggest metabolic dysfunction, rather than diabetes itself, drives polyp risk. (Clin Diabetol 2025; 14, 4: 229–236)

Keywords: colorectal polyps, type 2 diabetes, adenomatous polyps, risk factor, trigger

Introduction

Type 2 diabetes (T2D) is correlated with a markedly increased risk of various tumors, including colorectal cancer. T2D and colorectal cancer have shared risk factors, such as age, obesity, diet, and sedentary lifestyle [1, 2]. Numerous studies have indicated that T2D is associated with an approximate 30% heightened risk of colorectal cancer [3–6]. It is theorized that the amplified colorectal cancer risk in diabetics stems from metabolic imbalances, including hyperglycemia, insulin resistance,

hyperinsulinemia, and elevated levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1).

Most colorectal cancers evolve from adenomas, which can form throughout the colon and rectum. Between 60% and 70% of colorectal cancers arise from adenomas, with the transformation from adenoma to carcinoma typically spanning about 10 years [7–10]. Limited research has explored the connection between metabolic disorders and colorectal polyps [11–14]. In a Polish study, one-third of patients who underwent a diagnostic colonoscopy had colon polyps, with 5% exhibiting advanced neoplastic changes [15]. Early detection and removal of adenomas remain the most effective strategies for colorectal cancer prevention [16], achieving a 69% reduction in colorectal cancer incidence [17].

The primary objective of this cross-sectional study was to evaluate clinical risk factors for colorectal polyps (CRP) in patients with T2D. Additionally, we examined the relationships between the type of T2D treatment

Address for correspondence:

Monika Storman

Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases, and Allergy
Medical University of Warsaw

Banacha 1a, 02-304 Warsaw, Poland

Phone: 22-599-10-69; fax: +48 22 599 15 60

E-mail: monika.storman@wum.edu.pl

Clinical Diabetology 2025, 14, 4: 229–236

DOI: 10.5603/cd.104909

Received: 12.02.2025 Accepted: 19.05.2025

Early publication date: 14.06.2025

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

(oral medication vs. insulin), the degree of glycemic control (i.e., hemoglobin A1c [HbA1c] level), lipid and IGF-1 levels, statin therapy, family history of colorectal cancer, and the prevalence of adenomatous polyps. We hypothesized that T2D patients have a higher prevalence of adenomatous polyps than non-T2D individuals

Material and methods

Study design and study population

A cross-sectional study was executed from February 2019 to March 2020 at the Central Teaching Clinical Hospital UCC MUW in Warsaw, Poland. All patients scheduled for a colonoscopy for clinical reasons were recruited. Participants were thoroughly briefed about the study's objectives. The research adhered to the Guidelines for Good Clinical Practice. Every participant provided written consent for the colonoscopy, sample collection for histopathological analysis, blood sampling for standard plasma laboratory tests, and the storage of blood samples for potential future genetic testing related to diabetes and colon cancer susceptibility.

Eligible participants were aged 18 years or older. Exclusion criteria encompassed all forms of T2D except type 2, acromegaly, a history of colorectal cancer or colorectal surgery within the past five years, chronic inflammatory bowel diseases (e.g., Crohn's disease, ulcerative colitis, eosinophilic colitis, microscopic colitis), and clinically significant cardiovascular diseases (acute coronary syndromes in the preceding year or heart failure in NYHA class III–IV).

Ethical approval

The study protocol received approval from the Committee on Bioethics at the Medical University of Warsaw, KB/42/2018.

Data collection

Before undergoing colonoscopy, all participants filled out a structured questionnaire with a physician, detailing medical history, medication usage, family medical history, and lifestyle factors (smoking habits, physical activity, and alcohol consumption). Subsequently, each participant underwent a physical examination, during which a physician took anthropometric measurements. Blood samples (glucose, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein [HDL], low-density lipoprotein [LDL], HbA1c%, insulin, peptide C, IGF-1) were then drawn via venipuncture.

An experienced gastroenterologist performed the colonoscopy using an EVIS EXERA III CF-HQ190L. The Boston Bowel Preparation Scale (BBPS) assessed the quality of colonoscopy preparation, accepting scores > 6 on the BBPS.

Patients were grouped into two categories: those with T2D (T2D+) and those without (T2D–). These groups were further divided based on the presence (CRP+) or absence (CRP–) of colorectal polyps.

Statistical analysis

Results are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) for continuous variables and frequencies (numbers, percentages, medians with interquartile ranges) for categorical variables. The Mann-Whitney U-test and a chi-square test were employed to compare baseline characteristics between groups. Group differences were assessed using analysis of variance (ANOVA with post hoc Tukey test) for parametric data and the Kruskal-Wallis test for non-parametric data. Stepwise multivariate logistic regression analyses were conducted to evaluate the association of clinical and laboratory markers with the binary presence of diabetes (yes/no). Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals were computed. Differences were deemed statistically significant when $p < .05$. All statistical evaluations were conducted using Statistica 13.3 — StatSoft Poland.

Results

Participant characteristics

The study encompassed 83 patients with adequate colonoscopy preparation (> 6 points on BBPS), comprising 38 patients with T2D (T2D+ group) and 45 non-diabetic controls (T2D– group). The mean age of participants was 64 years ($12.7 \pm \text{SD}$), and 58% were women with an average body mass index (BMI) of 28.7 kg/m^2 ($7.2 \pm \text{SD}$). As expected, the study group (T2D+) was notably older ($p < 0.05$) and had higher body weight, body mass index, waist circumference, waist-hip ratio, and neck circumference ($p < 0.05$). T2D+ patients also had significantly elevated metabolic indices: mean fasting glucose was $153 \pm 50 \text{ mg/dL}$ in T2D+ vs. $93 \pm 11 \text{ mg/dL}$ in controls ($p < 0.001$), and mean HOMA-IR was 3.0 ± 1.9 vs. 1.9 ± 1.0 ($p < 0.001$), consistent with greater insulin resistance in the diabetic group. Likewise, lipid profiles differed: T2D patients had higher triglyceride levels (165 ± 67 vs. $109 \pm 35 \text{ mg/dL}$, $p < 0.001$) and lower HDL levels (45 ± 10 vs. $56 \pm 14 \text{ mg/dL}$, $p < 0.001$) on average, resulting in a markedly higher atherogenic index of plasma (AIP) (0.50 ± 0.2 for T2D+ vs. 0.28 ± 0.2 for T2D–, $p < 0.001$).

There were no significant differences in family history of colorectal cancer (10% vs. 8%) between the T2D+ and T2D– groups. The T2D+ group also more frequently utilized lipid-lowering therapies and had ceased smoking ($p < 0.05$).

The primary reasons for undergoing colonoscopy were alterations in bowel movement patterns (31%),

Table 1. Characteristics of the Study and Control Groups Divided into Subgroups

Clinical risk factors	Study group (n = 38)				Control Group (n = 45)				P-values***
	CRP+ (n = 20)	CRP- (n = 18)	P-values*	All	CRP+ (n = 24)	CRP- (n = 21)	P-values**		
All									
Age [years] (mean $\pm$ SD)	68.2 $\pm$ 10.2	70 $\pm$ 9	67 $\pm$ 11	.588	59.6 $\pm$ 13.5	63 $\pm$ 12	55 $\pm$ 14	.078	.002
Women (n)	19	9	10	.373	29	16	13	.739	.134
BMI [kg/m ²] (mean $\pm$ SD)	31.7 $\pm$ 8.0	31 $\pm$ 8	32 $\pm$ 8	.965	26.1 $\pm$ 5.36	26 $\pm$ 6	26 $\pm$ 5	.955	.001
WHR	0.63 $\pm$ 0.09	0.63 $\pm$ 0.11	0.64 $\pm$ 0.09	.672	0.54 $\pm$ 0.08	0.54 $\pm$ 0.09	0.55 $\pm$ 0.08	.562	< .001
Neck circumference	42.8 $\pm$ 5.14	42.8 $\pm$ 5.01	42.9 $\pm$ 5.35	1	38.6 $\pm$ 4.44	38.5 $\pm$ 4.05	38.7 $\pm$ 4.75	.991	< .001
Never smoked (n)	10	3	7	.095	19	10	9	.587	.123
Ex-smoker (n)	27	11	11	1	15	8	7	.735	.034
ex-pack year	14.6 $\pm$ 21.4	14.8 $\pm$ 19.5	13.2 $\pm$ 23.3	.832	5.24 $\pm$ 12.4	7.5 $\pm$ 15.7	2.7 $\pm$ 5.3	.625	.006
Active smoker (n)	4	4	0	.045	10	5	5	.790	.156
Pack year	2.65 $\pm$ 8.39	5.6 $\pm$ 11.3	0	.051	6.10 $\pm$ 14.3	5.8 $\pm$ 14.7	6.5 $\pm$ 13.4	.811	.159
Alcohol (n)	18	10	8	.732	27	14	13	.807	.250
Moderate regular physical activity (n)	13	6	7	.564	17	8	9	.511	.736
Family history of T2D (n)	23	10	13	.145	15	7	8	.526	.013
Family history of cancer (n)	21	11	10	.615	23	14	9	.300	.706
Family history of colorectal cancer (n)	4	3	1	.344	9	6	3	.370	.237
Reported symptoms									
Diarrhea (n)	11	5	6	.572	9	4	5	.550	.342
Constipation (n)	9	5	4	.841	12	6	6	.787	.756
Red blood/ /mucus in the stool (n)	6	4	2	.453	11	4	7	.194	.330
Black stools (n)	1	1	0	.336	3	1	2	.472	.392
Abdominal pains (n)	9	7	2	.084	24	12	12	.632	.006
Weight loss (n)	7	4	3	.791	10	8	2	.055	.669
Fatigue (n)	11	4	7	.120	19	12	7	.259	.2101

*P-value for CRP+ vs. CRP- in study group; The p-values < 0.05 are bolded

**P-value for CRP+ vs CRP- in control group; The p-values < 0.05 are bolded

***P-value for study group (all patients) vs. control group (all patients); The p-values < 0.05 are bolded

BMI — body mass index; CRP — colorectal polyp; HbA1c — hemoglobin A1c; SD — standard deviation; T2D — type 2 diabetes; WHR — waist to hip ratio

anemia (22%), and cancer screening (22%). The T2D-group reported abdominal pain more frequently than the study group ($p < 0.05$). Among all patients with T2D, a colonoscopy revealed diverticula in 11 patients, hemorrhoidal disease in 11, and a rectal ulcer in one.

Table 1 presents characteristics of the study and control groups divided into subgroups.

Polyp characteristics and distribution

Overall, 43 out of 83 patients (51.8%) were found to have one or more colorectal polyps on colonoscopy. A total of 128 polyps were identified (68 in T2D+ patients,

60 in T2D-). The proportion of adenomatous polyps was slightly higher in the control group (T2D-) than in the study group (T2D+) (88.3% vs. 85.3%, $p > 0.005$).

CR adenomas were present in 20 (53%) of the T2D+ group and 24 (53%) of the control (T2D-) group ($p > 0.001$). Polyps with dysplasia were more prevalent in patients with diabetes compared to non-diabetics: 85% vs. 75% for low-grade dysplasia and 15% vs. 4% for high-grade dysplasia.

The average number of adenomas per patient, prevalence of advanced adenomas, and histopathological type of polyp (adenomas [$p = 0.66$], adenocarcinomas

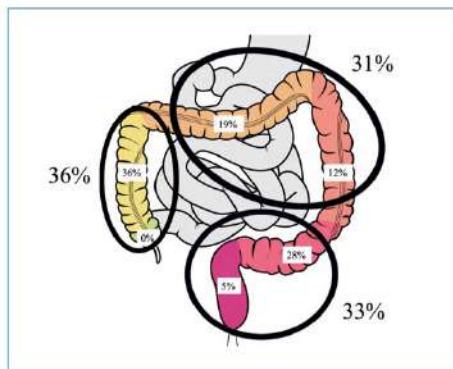


Figure 1. Study Group with Adenomas Polyps

[$p = 0.055$], or hyperplastic polyps [$p = 0.19$]) did not significantly differ between groups. Adenoma characteristics are detailed in Supplementary Table 1.

The distribution of polyps within the colon differed between the groups (Fig. 1 and 2). In patients with T2D, colorectal polyps were evenly distributed throughout the entire colon, whereas in individuals without T2D, lesions were predominantly located in the distal colon.

Besides adenomas, the study group (T2D+) also identified serrated polyps (in 2 patients) and hyperplastic polyps (in 3 patients), whereas hyperplastic polyps were found in 8 patients in the control group (T2D-). Cancer was diagnosed in 13% of the study group ($n = 5$) and 2% of the control group ($n = 1$).

Metabolic factors and polyp risk

We observed significant associations between metabolic parameters and the presence of colorectal polyps. Among patients with adenomas (CRP+), differences were observed between the study (T2D+) and control (T2D-) groups concerning body weight (86 kg vs. 80 kg [82.5; 101.5] $p < 0.05$), waist circumference (108 cm vs. 80 cm [99.5; 117] $p < 0.05$), fasting glucose (130 mg/dL vs. 93.5 mg/dL [108; 175.5] $p < 0.05$), triglyceride concentration (125 mg/dL vs. 94.5 mg/dL [113; 227.5] $p < 0.05$), atherogenic index of plasma (0.52 vs. 0.25 [0, 30; 0.67] $p < 0.05$), and adenocarcinoma ($p < 0.05$). A significant correlation was found between the use of lipid-lowering therapy ($p = 0.02$) and non-smoking ($p = 0.037$) in each group (T2D+ and T2D-) concerning the likelihood of colorectal adenoma occurrence.

Supplementary Table 2 presents the clinical parameters for the various groups.

After adjusting for differences in blood parameter levels and CRP characteristics based on sex, age, BMI, and waist-to-hip ratio (WHR), no significant relationship

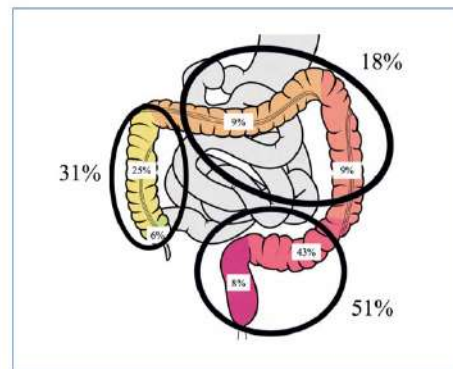


Figure 2. Control Group with Adenomas Polyps

was found between diabetes and colon polyp attributes, except for a difference in the presence of polyps in the transverse colon (Suppl. Tab. 3).

Logistic regression analysis revealed that age, body weight, HOMA-IR, and the AIP were independently associated with CRP. After accounting for multiple confounding variables, T2D was not significantly linked to CRP (Tab. 2).

Subgroup analysis: diabetes treatment and complications

Thirty-eight patients (46%) were being treated for T2D, with an average T2D duration of 14 years (ranging from 1 to 39 years). Thirteen of these (34%) had diabetes-related complications. Diabetes treatments were as follows: 45% were on metformin only, 39.5% on a combination of metformin and insulin, 13% on other medications (four individuals on sulfonylurea derivatives and one on an SGLT-2 inhibitor), and 2.5% on insulin alone. However, the type of antihyperglycemic therapy in patients with T2D did not significantly influence this ($p > 0.05$).

Discussion

Summary and interpretation of results

In our cross-sectional study, colorectal polyps were equally prevalent in patients with or without T2D. Importantly, we observed a difference in polyp distribution: T2D+ patients had polyps distributed evenly between the proximal and distal colon, whereas non-diabetic patients showed a distal colon predominance of polyps. Moreover, we identified a higher incidence of colorectal cancer in T2D patients with CRP. This underscores the importance of thorough colonoscopy preparation and a detailed examination of the entire large intestine in clinical practice, especially for patients with T2D.

Table 2. Risk of Polyps — Logistic Regression Analysis

	Variable	P-value	OR	CI -95%	CI +95%
Model 1 — for all patients	Sex	.542	1.41	.464	4.31
	Age	.003	1.09	1.03	1.16
	Body weight	.042	1.07	1.00	1.13
	Waist circumference	.169	.947	.876	1.02
	T2D+	.111	.316	.077	1.30
	HOMA-IR	.014	.521	.310	.876
	API	.004	56.3	3.63	873
Model 2 — for control group	Age	.010	1.12	1.03	1.21
	BMI	.656	.966	.829	1.13
	HOMA-IR	.108	.518	.232	1.15
	API	.015	142	2.62	7750
	IGF-1	.107	1.02	.996	1.04
Model 3 — study group	Age	.036	1.12	1.01	1.25
	Body weight	.047	1.06	1.00	1.13
	HOMA-IR	.035	.388	.161	.934
	API	.073	37.0	.718	1908
	HbA1c	.818	.947	.596	1.51

The p-values < 0.05 are bolded; API — atherogenic index of plasma; BMI — body mass index; CI — confidence interval; HbA1c — hemoglobin A1c; HOMA-IR — homeostatic model assessment of insulin resistance; OR — odds ratio; T2D — diabetes mellitus type 2

Model 1: $p < 0.001$; Nagelkerke R-square .354, -2 log-likelihood 89.186, Hosmer-Lemeshow test: $p .472$

Model 2: $p < 0.012$; Nagelkerke R-square .371, -2 log-likelihood 47.557, Hosmer-Lemeshow test: $p .294$

Model 3: $p < 0.031$; Nagelkerke R-square .370, -2 log-likelihood 40.245, Hosmer-Lemeshow test: $p .728$

Comparison with other studies

The literature offers conflicting data regarding the relationship between T2D and the incidence of colorectal polyps. Some studies have identified a connection between diabetes and colorectal polyps. For instance, a retrospective study of 3505 Korean T2D patients found T2D, male gender, age, and BMI as independent risk factors for multiple polyps [4]. Another study involving 282 patients suggested that T2D was linked to an increased adenoma detection rate, along with smoking, older age, higher BMI, and male gender [18]. Conversely, other research has reported higher rates of colorectal adenomas among T2D women compared to their lean and non-diabetic counterparts [19]. A similar outcome was observed in another retrospective cross-sectional analysis of 405 T2D patients [20].

In a study using data from 2014–2015 at our hospital, polyps with high-grade dysplasia, and carcinoma were more common among T2D patients than non-T2D patients [21]. A retrospective cohort study found an association between T2D and a higher risk of colorectal adenomas among 375 patients aged 40–49 years, compared to patients aged 50–59 years without T2D [22]. Yet another study, involving 2306 T2D patients, found no significant association between the type or duration

of T2D treatment, HbA1c levels, and adenomatous polyps after adjusting for confounding factors [23].

Colorectal polyps are typically more prevalent on the left side of the intestine [24]. One factor influencing dysplasia in colon polyps is their location. Our results indicate that CRP in the T2D– group was predominantly located in the distal colon, while patients with T2D had an even distribution of polyps between the proximal and distal colon and demonstrated a higher degree of polyp dysplasia.

Qumseya et al. [25] performed colonoscopies on 2400 patients, finding that 54% (1636) had right-sided polyps and 46% (1409) had left-sided polyps, aligning with our findings. Our findings, consistent with previous studies, suggest that insulin resistance and diabetes may predispose individuals to right-sided colonic lesions [26, 27]. Clinically, the even distribution of polyps highlights the need for complete colonoscopic evaluation in T2D patients, especially for right-sided lesions. To eliminate the potential bias associated with inadequate bowel preparation, our protocol excluded colonoscopies with suboptimal prep and employed intensified preparation for T2D patients at risk of poor cleansing. Therefore, the uniform polyp distribution in this cohort likely reflects a genuine biological phenomenon rather

than detection bias. This may relate to systemic insulin resistance and hyperinsulinemia, which affect the entire colonic mucosa, partly via insulin and IGF-1-driven pathways [28]. Supporting this, poor glycemic control has been linked to a higher prevalence of right-sided lesions [29], and elevated serum insulin correlates with increased proximal adenoma risk.

Detection of right-sided polyps is inherently challenging due to colonic anatomy and the technical demands of complete colonoscopy [30, 31]. Moreover, right-sided lesions are associated with higher recurrence rates of advanced adenomas [27, 32]. Diabetic autonomic neuropathy, a frequent complication, can impair bowel motility and affect preparation quality, especially in the proximal colon, potentially leading to missed lesions [22].

Given these factors, thorough surveillance with full-length colonoscopy is warranted for T2D patients to avoid under-detection of proximal lesions.

Another key observation was the strong association between metabolic abnormalities — particularly insulin resistance and dyslipidemia — and colorectal polyps. After adjusting for confounders, diabetes itself was no longer an independent risk factor, suggesting that metabolic disturbances largely explain the link between T2D and polyps. Our multivariate analysis identified both HOMA-IR and AIP as independent predictors of polyp risk, which is biologically plausible given that insulin resistance promotes hyperinsulinemia, driving colonic epithelial proliferation via insulin and IGF-1 receptors [28]. Hyperinsulinemia also fosters low-grade inflammation and may alter gut microbiota, further promoting neoplasia.

AIP, which integrates triglyceride and HDL levels, reflects an atherogenic lipid profile and systemic inflammation [33]. Its elevation among polyp-bearing patients suggests that an adverse lipid environment may facilitate polyp development. This is supported by prior studies linking high triglyceride levels to increased colorectal adenoma risk [34, 35], as well as recent evidence showing both TyG index and AIP predict colorectal neoplasms [33].

Our results align with these data, reinforcing the role of metabolic syndrome components in colorectal carcinogenesis. Interventions aimed at improving insulin sensitivity — whether lifestyle-based or pharmacologic — might reduce polyp risk, as supported by studies showing lower adenoma incidence in association with weight loss and metformin therapy [28].

Although inflammatory markers were not directly measured, the pro-inflammatory state induced by insulin resistance is well-documented. Adipose tissue-derived cytokines, such as TNF- α and IL-6, are implicated

in colonic tumorigenesis. Hence, the combined effects of inflammation, oxidative stress, and insulin/IGF signaling may underlie polyp formation in T2D [36]. Future research could address the role of circulating inflammatory markers and adipokines in this context.

While our study was not designed to assess treatment effects, the relationship between diabetes management and colorectal neoplasia warrants further prospective investigation, particularly regarding the impact of glycemic control and specific antidiabetic medications.

Clinically, our findings emphasize the importance of vigilant colonoscopic screening in T2D patients, given their higher prevalence of polyps and the tendency for proximal lesions. Although current guidelines do not differentiate screening protocols based on diabetes status, accumulating evidence suggests that diabetes is a significant risk factor for colorectal neoplasia [22]. Some authors have proposed earlier screening in this population [22]. Our data, showing that over 50% of T2D patients had polyps and 18% had high-grade dysplasia, underscore the need for proactive surveillance. Additionally, aggressive management of insulin resistance and dyslipidemia may offer benefits beyond cardiovascular protection, potentially reducing colorectal cancer risk through comprehensive, multidisciplinary care.

Strengths and limitations of the study

A key strength of this study is the direct data collection from patients and medical records, rather than reliance on archives. We accounted for potential confounders including NSAID (aspirin) and statin use, other medications, smoking, alcohol, physical activity, T2D duration, and family history of colorectal cancer. Polyp and colorectal cancer diagnoses were confirmed through colonoscopy pathology. Additionally, two cases of pre-diabetes were identified and referred for further care. To reduce bias, patients with inadequate bowel preparation (BBPS $\leq$ 6) were excluded from analysis, and blood samples were preserved for future biomarker or genetic testing.

Study limitations include the absence of follow-up, small sample size, single-center recruitment, and insufficient colorectal cancer cases to assess cancer risk directly.

Conclusions

Colonic polyps are equally prevalent in patients with and without T2D; however, in T2D patients, polyps are more uniformly distributed across the colon, reinforcing the need for complete colonoscopic screening in this group.

Our findings highlight modifiable risk factors — obesity, insulin resistance (HOMA-IR), and dyslipidemia (AIP) — as key contributors to polyp risk. This suggests that metabolic disturbances, rather than diabetes itself, underlie the elevated risk of colorectal neoplasia. Clinicians should recognize the higher prevalence and right-sided distribution of polyps in T2D and ensure thorough endoscopic evaluation.

Preventive strategies should emphasize rigorous control of metabolic risk factors — including obesity, hyperglycemia, and hypertriglyceridemia — because these may mitigate the risk of polyp formation. Further studies are warranted to assess whether improving insulin sensitivity can lower polyp recurrence in diabetic and metabolic syndrome patients.

In conclusion, our data emphasize the broader clinical importance of optimizing metabolic health, not only for cardiovascular prevention but also as a potential strategy to reduce colorectal cancer risk in the growing T2D population. These findings support the development of tailored colorectal cancer screening protocols for diabetic patients, providing both primary care and public health systems with actionable strategies to reduce colorectal cancer incidence and mortality in this high-risk group.

Article information

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, [Monika Storman] upon reasonable request.

Author contributions

Monika Storman — designed the study, recruited patients, conducted the research, entered data, and performed statistical analysis; wrote the main manuscript text, prepared figures, and reviewed the manuscript. Adam Przybyłowski — provided substantive support and reviewed the manuscript. Leszek Czapryniak — designed the study, wrote the main manuscript text, prepared figures, and reviewed the manuscript.

Funding

This research was funded by the Scientific Grant of the Polish Diabetes Association (PDA) as part of the “Competition for the Scientific Grant of the Polish Diabetes Association” program.

Acknowledgments

Beata Kur was used to collect blood samples and analyze the Gal-3 concentration.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010; 33(7): 1674–1685, doi: 10.2337/dc10-0666, indexed in Pubmed: 20587728.
- Chang CK, Ulrich CM. Hyperinsulinaemia and hyperglycaemia: possible risk factors of colorectal cancer among diabetic patients. *Diabetologia*. 2003; 46(5): 595–607, doi: 10.1007/s00125-003-1109-5, indexed in Pubmed: 12764580.
- Deng L, Gui Z, Zhao L, et al. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012; 57(6): 1576–1585, doi: 10.1007/s10620-012-2055-1, indexed in Pubmed: 22350783.
- Suh S, Kang M, Kim MY, et al. Korean type 2 diabetes patients have multiple adenomatous polyps compared to non-diabetic controls. *J Korean Med Sci*. 2011; 26(9): 1196–1200, doi: 10.3346/jkms.2011.26.9.1196, indexed in Pubmed: 21935276.
- Wu L, Yu C, Jiang H, et al. Diabetes mellitus and the occurrence of colorectal cancer: an updated meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 15(5): 419–427, doi: 10.1089/dia.2012.0263, indexed in Pubmed: 23540566.
- 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): 1911–21; quiz 1922, doi: 10.1038/ajg.2011.301, indexed in Pubmed: 21912438.
- Conteduca V, Sansonno D, Russi S, et al. Precancerous colorectal lesions (Review). *Int J Oncol*. 2013; 43(4): 973–984, doi: 10.3892/ijo.2013.2041, indexed in Pubmed: 23900573.
- Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clin Colon Rectal Surg*. 2005; 18(3): 133–140, doi: 10.1055/s-2005-916274, indexed in Pubmed: 20011296.
- Shinya H, Wolff WJ. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Ann Surg*. 1979; 190(6): 679–683, doi: 10.1097/0000658-197912000-00001, indexed in Pubmed: 518167.
- Yamane L, Scapulatempo-Neto C, Reis RM, et al. Serrated pathway in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(10): 2634–2640, doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2634, indexed in Pubmed: 24627599.
- de Kort S, Bouwens MWE, Weijenberg MP, et al. Significantly higher rates of multiple and proximally located adenomas among patients with diabetes mellitus: A cross-sectional population-based study. *United European Gastroenterol J*. 2017; 5(3): 415–423, doi: 10.1177/2050640616664271, indexed in Pubmed: 28507754.
- Eddi R, Karki A, Shah A, et al. Association of type 2 diabetes and colon adenomas. *J Gastrointest Cancer*. 2012; 43(1): 87–92, doi: 10.1007/s12029-011-9316-7, indexed in Pubmed: 21894459.
- Grahn SW, Varma MG. Factors that increase risk of colon polyps. *Clin Colon Rectal Surg*. 2008; 21(4): 247–255, doi: 10.1055/s-0028-1089939, indexed in Pubmed: 20011435.
- Tal S, Melzer E, Chsherbakov T, et al. Metabolic syndrome is associated with increased prevalence of advanced colorectal polyps. *J Nutr Health Aging*. 2014; 18(1): 22–25, doi: 10.1007/s12603-013-0360-9, indexed in Pubmed: 24402384.
- Kobus G, Lagoda K, Tyniewicka I, et al. The incidence of cancer and colon polyps in patients scheduled for diagnostic colonoscopy. *Probl Hig Epidemiol*. 2012; 93(2): 327–333.
- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993; 329(27): 1977–1981, doi: 10.1056/NEJM199312303292701, indexed in Pubmed: 8247072.
- Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2014; 348: g2467, doi: 10.1136/bmj.g2467, indexed in Pubmed: 24922745.

18. Ottaviano LF, Li X, Murray M, et al. Type 2 diabetes impacts colorectal adenoma detection in screening colonoscopy. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 7793, doi: 10.1038/s41598-020-64344-2, indexed in Pubmed: 32385343.
19. Elwing JE, Gao F, Davidson NO, et al. Type 2 diabetes mellitus: the impact on colorectal adenoma risk in women. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(8): 1866–1871, doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00651.x, indexed in Pubmed: 16790036.
20. Kanadiya MK, Gohel TD, Sanaka MR, et al. Relationship between type-2 diabetes and use of metformin with risk of colorectal adenoma in an American population receiving colonoscopy. *J Diabetes Complications*. 2013; 27(5): 463–466, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.04.010, indexed in Pubmed: 23755906.
21. Milek T, Forsyński K, Myrcha P, et al. Diabetes association of polyps and colon cancer. *Pol Przegl Chir*. 2019; 91(4): 9–12, doi: 10.5604/01.3001.0013.2588, indexed in Pubmed: 31481646.
22. Vu HT, Ufere N, Yan Y, et al. Diabetes mellitus increases risk for colorectal adenomas in younger patients. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(22): 6946–6952, doi: 10.3748/wjg.v20.i22.6946, indexed in Pubmed: 24944487.
23. Budzynska K, Passerman D, White-Perkins D, et al. Diabetes mellitus and hyperglycemia control on the risk of colorectal adenomatous polyps: a retrospective cohort study. *BMC Fam Pract*. 2018; 19(1): 145, doi: 10.1186/s12875-018-0835-1, indexed in Pubmed: 30157768.
24. American Cancer Society. Colorectal Cancer Risk Factors. <https://cancer.org> (7.07.2023).
25. Qumseya BJ, Coe S, Wallace MB. The effect of polyp location and patient gender on the presence of dysplasia in colonic polyps. *Clin Transl Gastroenterol*. 2012; 3(7): e20, doi: 10.1038/ctg.2012.14, indexed in Pubmed: 23238292.
26. Niederseer D, Bracher I, Stadlmayr A, et al. Association between Cardiovascular Risk and Diabetes with Colorectal Neoplasia: A Site-Specific Analysis. *J Clin Med*. 2018; 7(12), doi: 10.3390/jcm7120484, indexed in Pubmed: 30486335.
27. Yoshida I, Suzuki A, Vallée M, et al. Serum insulin levels and the prevalence of adenomatous and hyperplastic polyps in the proximal colon. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(10): 1225–1231, doi: 10.1016/j.cgh.2006.07.002, indexed in Pubmed: 16979948.
28. Cho YH, Ko BM, Kim SH, et al. Does metformin affect the incidence of colonic polyps and adenomas in patients with type 2 diabetes mellitus? *Intest Res*. 2014; 12(2): 139–145, doi: 10.5217/ir.2014.12.2.139, indexed in Pubmed: 25349581.
29. Siddiqui AA, Maddur H, Naik S, et al. The association of elevated HbA1c on the behavior of adenomatous polyps in patients with type-II diabetes mellitus. *Dig Dis Sci*. 2008; 53(4): 1042–1047, doi: 10.1007/s10620-007-9970-6, indexed in Pubmed: 17939046.
30. Rex DK. Maximizing detection of adenomas and cancers during colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(12): 2866–2877, doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00905.x, indexed in Pubmed: 17227527.
31. Rex DK. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc*. 2000; 51(1): 33–36, doi: 10.1016/s0016-5107(00)70383-x, indexed in Pubmed: 10625792.
32. Hsu PK, Huang JY, Su WW, et al. Type 2 diabetes and the risk of colorectal polyps: A retrospective nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(19): e25933, doi: 10.1097/MD.00000000000025933, indexed in Pubmed: 34106663.
33. Han M, Wang H, Yang S, et al. Triglyceride glucose index and Atherogenic index of plasma for predicting colorectal neoplasms in patients without cardiovascular diseases. *Front Oncol*. 2022; 12: 1031259, doi: 10.3389/fonc.2022.1031259, indexed in Pubmed: 36452491.
34. Coppola JA, Shrubsole MJ, Cai Q, et al. Plasma lipid levels and colorectal adenoma risk. *Cancer Causes Control*. 2015; 26(4): 635–643, doi: 10.1007/s10552-015-0555-y, indexed in Pubmed: 25761410.
35. Liu B, Wen P, Gu X, et al. Elevated serum triglyceride predicts recurrence of colorectal polyps in patients with advanced adenomas. *Lipids Health Dis*. 2020; 19(1): 211, doi: 10.1186/s12944-020-01388-3, indexed in Pubmed: 32967679.
36. Wei J, Lu P. Study on the Correlation between Metabolic Syndrome and Colorectal. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2024; 12(07): 9–16, doi: 10.4236/jbm.2024.127002.



Article

Cross-Sectional Study of Serum Galectin-3 Levels in Patients with Type 2 Diabetes and Colorectal Polyps

Monika Storman ^{1,*}, Adam Przybyłkowski ² and Leszek Czupryniak ^{3,*}¹ Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw, Banacha 1a, 02-304 Warsaw, Poland² Department of Gastroenterology and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Banacha 1a, 02-304 Warsaw, Poland; adam.przybylowski@wum.edu.pl³ Department of Diabetology and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Banacha 1a, 02-304 Warsaw, Poland

* Correspondence: monika.storman@wum.edu.pl (M.S.); leszek.czupryniak@wum.edu.pl (L.C.); Tel.: +48-22-599-10-69 (M.S.); +48-22-599-25-83 (L.C.)

Abstract

Galectin-3 (Gal-3) secreted by activated macrophages is involved in inflammation, fibrosis, and tumorigenesis. It is considered a potential biomarker and therapeutic target. This study assessed the association between serum Gal-3, type 2 diabetes (T2D), and colorectal polyps (CRPs). In this cross-sectional study, 80 non-cancer patients undergoing colonoscopy were divided into four subgroups based on T2D and CRP status. Serum Gal-3 and metabolic parameters were measured. All patients' mean serum Gal-3 level was 13.63 ng/mL. Gal-3 levels were significantly higher in T2D+ than in the T2D− group (14.93 ng/mL, $p = 0.02$). Gal-3 concentration correlated significantly with age ($\rho = 0.281$; $p = 0.012$), gender ($\rho = 0.220$; $p = 0.049$), serum peptide C levels ($\rho = 0.957$; $p = 0.006$), and serum IGF-1 levels ($\rho = -0.417$; $p < 0.001$) in all patients, and for patients T2D−, it also correlated significantly with fasting plasma glucose levels ($\rho = -0.406$; $p = 0.009$). A logistic regression analysis of the risk of polyps was conducted (CRP+ vs. CRP−) considering factors such as gender, age, body weight, waist circumference, T2D, HOMA-IR, insulin, API, IGF-1, total cholesterol, and Gal-3. Gal-3 serum was shown to be a strong independent predictor of CRPs regardless of the presence of T2D+ ($p = 0.031$). Gal-3 may correlate with the development of CRPs and might be a candidate biomarker of CRPs/cancer development.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; galectin-3; colorectal polyps; metabolic factor

Academic Editor: Jean-François Tanti

Received: 7 July 2025

Revised: 2 August 2025

Accepted: 5 August 2025

Published: 8 August 2025

Citation: Storman, M.;

Przybyłkowski, A.; Czupryniak, L.

Cross-Sectional Study of Serum

Galectin-3 Levels in Patients with Type

2 Diabetes and Colorectal Polyps. *Int.**J. Mol. Sci.* **2025**, *26*, 7662. <https://doi.org/10.3390/ijms26167662><https://doi.org/10.3390/ijms26167662>**Copyright:** © 2025 by the authors.

Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

This article is an open access article

distributed under the terms and

conditions of the Creative Commons

Attribution (CC BY) license

(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Type 2 diabetes (T2D) is now recognised as a pandemic-level public health concern, as evidenced by the increase in the number of patients with T2D from approximately 200 million in 1990 to over 800 million by 2022 [1]. T2D is associated with microvascular and macrovascular complications but also increases the risk of certain cancers, including colorectal cancer (CRC). Epidemiological studies indicate that the incidence of CRC is approximately 20–30% higher in patients with T2D compared to those without T2D [2]. Moreover, T2D has been shown to hurt cancer prognosis; for example, CRC patients with pre-existing T2D show poorer long-term survival than patients without T2D [2]. Therefore, identifying a biomarker linking diabetes to pre-cancer lesions is of great clinical and research importance.

Chronic inflammation is a key link between T2D and its related complications. T2D is now recognised as a pro-inflammatory condition that contributes to insulin resistance and tissue damage [3]. In this context, galectin-3 (Gal-3)—a β -galactoside-binding lectin secreted by macrophages and other cells—may be considered a potential biomarker connecting metabolic dysfunction with inflammatory responses [4]. Gal-3 has been implicated in regulating glucose metabolism, fat accumulation, and immune activation [4]. Serum Gal-3 levels were significantly higher in T2D patients than those in healthy controls and showed positive correlations with glycated haemoglobin (HbA1c) and C-reactive protein, linking Gal-3 to poor glycaemic control and systemic inflammation [5]. Gal-3 has also been associated with the development of T2D complications. Recent clinical studies report that T2D patients with advanced microvascular complications (such as nephropathy) tend to have higher serum Gal-3 concentrations than patient groups without such complications [6]. Another study has shown that Gal-3 can serve as a prognostic marker for cardiovascular events and heart failure in individuals with metabolic risk profiles, including those with T2D [3].

Recent studies suggest that Gal-3 plays a key role in tumour biology. Gal-3 can promote processes such as tumour cell adhesion, invasion, evasion of apoptosis, and immune suppression, thereby facilitating tumour progression and metastasis [7]. In CRC, higher serum Gal-3 concentrations were observed in patients with more advanced TNM stages and Duke's stages, as well as higher carcinoembryonic antigen (CEA) levels and venous invasion [8]. Elevated Gal-3 was also associated with the presence of metastasis and poorer prognosis [9–12]. However, Gal-3 expression was not significantly correlated with gender, age, the degree of pathological differentiation, tumour location or size, or the presence of distant or lymph node metastases [8]. While the relationship between Gal-3 and colorectal polyps (CRPs) has not yet been fully explored, it is well-established that 95% of colorectal cancers arise from adenomatous polyps. This process follows the so-called adenoma–carcinoma sequence, which describes the gradual accumulation of genetic mutations (including *APC*, *KRAS*, *TP53*) leading from normal mucosa to precursor lesions (CRPs) and eventually to malignant tumours in approximately 10–15 years [13]. The second mechanism of colorectal carcinogenesis is the so-called serrated pathway, which involves hyperplastic serrated CRP, traditional serrated adenomas, and sessile serrated adenomas. These lesions may also undergo malignant transformation, primarily through mechanisms involving microsatellite instability. They are estimated to account for approximately 15–30% of CRC cases [14].

Malignant potential is present in all adenomas, and risk is determined according to some features of individual colorectal polyps (CRPs) [15], like diameter greater than 10 mm, histology type (villous), and high-grade dysplasia. Given the risk of malignancy, all identified CRPs should be endoscopically resected and subjected to histopathological evaluation. The removal of premalignant lesions has been demonstrated to significantly reduce both the incidence and mortality of colorectal cancer (CRC) [14]. Colonoscopy remains the gold standard modality for both diagnosis and therapeutic intervention [16].

Our study aimed to investigate the association between serum Gal-3 levels and insulin resistance and to explore whether this relationship contributes to the increased prevalence of CRPs in patients with T2D. Furthermore, we wanted to evaluate whether Gal-3 holds promise as a prognostic biomarker in this context.

2. Results

2.1. Study Groups

A total of 80 patients were analysed: 36 patients with T2D (T2D+) and 44 patients without T2D (T2D−). The mean age of all study participants was 63 years ($9.9 \pm \text{SD}$), and

the mean body mass index (BMI) was 28.7 kg/m^2 ($5.4 \pm \text{SD}$). Women constituted 58.75% of patients. There are differences between the T2D+ and T2D− groups regarding age, BMI, waist-to-height ratio (WHTR), and being an ex-smoker. The mean duration of T2D was 13 years, ranging from 1 to 39 years. The mean HbA1c in the T2D+ group was 7.47% (58 mmol/mol). One-third of T2D+ patients had at least one vascular diabetes complication. Almost half of the patients with diabetes were treated with metformin alone (47%), 42% with metformin and insulin, 5% with sulfonylurea only, 3% with an SGLT-2 inhibitor only, and 3% with diet only.

In contrast, the CRP+ (41 patients) and CRP− (39 patients) groups were comparable regarding socio-demographics. A total of 57.5% are women, with a mean age of 64 years, a BMI of 29 kg/m^2 , and a mean WHTR of 0.6 m.

2.2. Colonoscopy Results

No abnormalities were discovered in 30% ($n = 11$) of T2D+ and 23% ($n = 10$) T2D− patients. More than one CRP was found in 19% of T2D+ and 27% of T2D− patients. Hyperplastic polyps were found in 8% ($n = 3$) of T2D+ and 18% ($n = 8$) of T2D− patients. Colorectal adenomas were found in 50% ($n = 18$) of T2D+ and 52% ($n = 23$) of T2D− patients. CRPs with dysplasia were found more frequently in patients with diabetes compared to those without diabetes: in 42% vs. 39% of cases for low-grade dysplasia and 8% vs. 2% of patients for high-grade dysplasia. Most cases of colorectal cancer in individuals with CRPs (5/6) were found in the T2D+ group.

2.3. Gal-3, Clinical Variables

The mean serum Gal-3 level in all patients was 13.63 ng/mL ($\pm 4.53 \text{ SD}$). In all patients, the serum Gal-3 level was higher in women than in men (13.63 vs. 11.80 , $p < 0.05$), and it showed a statistically significant positive correlation with age ($\rho = 0.281$; $p = 0.012$), gender ($\rho = 0.220$; $p = 0.049$), serum peptide C levels ($\rho = 0.957$; $p = 0.006$), and serum IGF-1 levels ($\rho = -0.417$; $p < 0.001$, Supplementary Materials Figure S1) in all patients, and for patients without T2D (T2D−), it also showed a statistically significant positive correlation with fasting plasma glucose ($\rho = -0.406$; $p = 0.009$) (Table 1).

Table 1. Correlation coefficients between serum galectin-3 concentrations and other parameters.

Correlation of Gal-3 with	All Patients (N = 80)		CRP+ (N = 41)		CRP− (N = 39)		T2D+ (N = 36)		T2D− (N = 44)	
	Spearman Correlation	p Value	Spearman Correlation	p Value	Spearman Correlation	p Value	Spearman Correlation	p Value	Spearman Correlation	p Value
FPG (mg/dL)	0.201	0.740	0.191	0.232	0.252	0.122	0.286 *	0.112 *	−0.406 *	0.009 *
CH (mg/dL)	−0.142	0.208	−0.319	0.042	0.006	0.970	0.121 *	0.509 *	−0.210 *	0.194 *
TG (mg/dL)	0.060	0.594	0.030	0.852	0.107	0.518	−0.011 *	0.954 *	0.075 *	0.646 *
HDL (mg/dL)	−0.184	0.102	−0.177	0.267	−0.192	0.242	−0.093 *	0.613 *	−0.296 *	0.064 *
HOMA-IR	−0.117	0.303	−0.016	0.919	−0.192	0.241	−0.315 *	0.079 *	−0.119 *	0.463 *
API	0.141	0.211	0.116	0.470	0.168	0.305	0.015 *	0.936 *	0.211 *	0.192 *
Fasting insulin (uIU/mL)	−0.171	0.128	−0.068	0.671	−0.232	0.155	−0.301 *	0.094 *	−0.137 *	0.399 *
PEPTIDE C (ng/mL)	0.957	0.006	0.048	0.764	−0.043	0.796	−0.313 *	0.081 *	0.100 *	0.537 *
IGF-1 (ng/mL)	−0.417	<0.001	−0.450	0.003	−0.433	0.006	−0.342 *	0.055 *	0.319 *	0.045 *
SEX	0.220	0.049	0.326	0.037	0.102	0.537	0.531 *	0.020 *	0.110 *	0.944 *
AGE (years)	0.281	0.012	0.311	0.048	0.249	0.127	− *	− *	− *	− *

Table 1. Cont.

Correlation of Gal-3 with	All Patients (N = 80)		CRP+ (N = 41)		CRP− (N = 39)		T2D+ (N = 36)		T2D− (N = 44)	
	Spearman Correlation	p Value	Spearman Correlation	p Value	Spearman Correlation	p Value	Spearman Correlation	p Value	Spearman Correlation	p Value
Body weight	−0.010	0.931	−0.018	0.910	−0.038	0.818	− *	− *	− *	− *
BMI (kg/m ²)	0.128	0.259	0.210	0.188	0.020	0.991	− *	− *	− *	− *
WHTR	0.158	0.161	0.193	0.226	0.086	0.602	− *	− *	− *	− *
Lipid-lowering therapy	−0.058	0.610	−0.111	0.491	0.066	0.688	−0.230	0.205	−0.189	0.267
Duration of T2D (years)			0.750 *	0.794 *	0.183 *	0.532 *	0.160 *	0.383 *		
Duration of metformin (years)			0.272 *	0.347 *	0.393 *	0.164 *	0.234 *	0.197 *		
Duration of insulin (years)			0.124 *	0.673 *	0.317 *	0.270 *	0.157 *	0.384 *		
Dose of insulin (IU/d)			−0.096 *	0.744 *	0.411 *	0.144 *	0.159 *	0.384 *		

T2D, type 2 diabetes; CRPs, colorectal polyps; FPG, fasting plasma glucose; CH, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; API, atherogenic index of plasma; IGF-1, insulin-like growth factor I; BMI, body mass index; WHTR, waist-to-height ratio; IU/d, international units per day. * Adjusted for the following confounders: age, BMI, WHTR, smoking status.

Serum Gal-3 levels were significantly higher in T2D+ than T2D− patients (14.93 ng/mL vs. 12.57; $p = 0.02$) (Figure 1). In the T2D+ group, the median serum Gal-3 level in women was 17.21 (13.30–21.47) ng/mL, while in men, it was 12.08 (9.82–12.26) ng/mL. In the T2D+ group, Gal-3 concentration did not differ significantly between patients treated with metformin only ($n = 16$) and those treated with insulin ± another oral drug other than metformin ($n = 15$) (median 12.68, IQR 5.40 vs. median 11.37, IQR 8.22, $p = 0.363$). There is no relationship between serum Gal-3 and lipid-lowering therapy (Table 1).

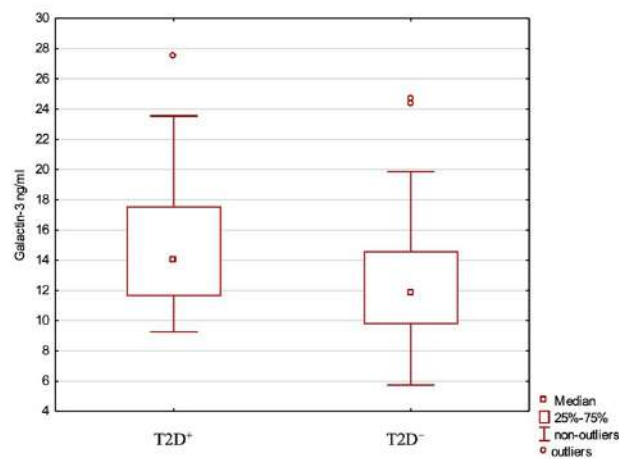


Figure 1. Galectin-3 levels in the T2D+ and T2D− groups.

In the CRP + group, the mean serum Gal-3 level was not statistically significantly higher than that in the CRP− group (13.6 ng/mL (± 4.35 SD) vs. 12.6 (± 3.77 SD)) (Figure 2).

There were no correlations of serum Gal-3 with anthropometric or laboratory variables for the CRP+ and CRP− groups.

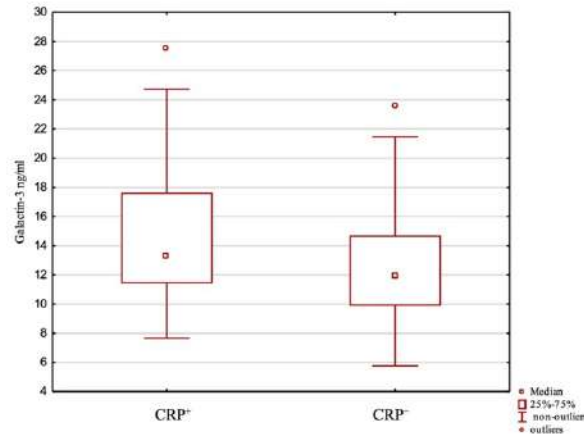


Figure 2. Galectin-3 levels for CRP+ and CRP− patients.

Multiple regression analysis was used to assess factors influencing serum Gal-3 levels in all patients and the CRP+ group (Table 2). The standardised partial regression coefficient for body weight was -0.355 ($p = 0.004$) across the entire patient cohort.

Table 2. Multiple regression analysis to examine influencing factors of galectin-3.

	All Patients, N = 80 ($R^2 = 0.3$; $R = 0.678$)				CRP+, N = 41 ($R^2 = 0.011$; $R = 0.584$)			
	Standardised Coefficients	Partial Correlation	t	p Value	Standardised Coefficients	Partial Correlation	t	p Value
AGE	−0.05	−0.04	−0.31	0.75	0.02	0.01	0.07	0.94
BMI	1.00	0.29	2.37	0.21	0.34	0.20	0.67	0.51
WHTR	0.16	0.09	0.69	0.50	0.20	0.25	0.29	0.78
Body weight	−1.21	−0.36	−2.97	0.00	−0.07	−0.02	−0.11	0.91
Duration of T2D	0.20	0.12	0.93	0.36	0.39	0.17	1.68	0.10
FPG	0.01	0.01	0.05	0.96	−0.15	−0.01	−0.82	0.42
CH	−0.20	−0.19	−1.50	0.14	0.12	0.01	0.55	0.9
TG	0.37	0.10	0.82	0.42	−0.15	−0.01	−0.29	0.77
HDL	−0.36	−0.13	−1.04	0.31	0.04	0.01	0.11	0.91
HOMA-IR	0.56	0.08	0.61	0.54	−1.31	−0.69	−1.40	0.17
AIP	−0.54	−0.10	−0.82	0.42	0.11	1.69	0.17	0.87
Fasting insulin	−0.75	−0.11	−0.87	0.39	0.63	0.72	0.72	0.48
PEPTIDE C	0.18	0.13	0.99	0.32	0.41	1.89	1.57	0.13
IGF-1	−0.16	−0.16	−1.30	0.20	−0.03	−0.00	−0.14	0.89

CRPs, colorectal polyps; BMI, body mass index; WHTR, waist-to-height ratio; T2D, type 2 diabetes; FPG, fasting plasma glucose; CH, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; AIP, atherogenic index of plasma; IGF-1, insulin-like growth factor 1.

An optimal Gal-3 cutoff value of ≥ 13.92 ng/mL for diabetes detection was established, corresponding to a sensitivity of 52.78% and specificity of 70.45% (AUC = 0.643; 95% confidence interval, 0.523–0.764). The two logistic regression models with serum Gal-3 level and, in the first case, classical risk factors for T2D development and, in the second case, age, BMI, HDL, CH, AIP, and FPG did not confirm that the Gal-3 level is an independent risk factor of T2D (Table 3).

Table 3. Risk of diabetes—logistic regression analysis.

	Variable	p Value	OR	CI –95%	CI +95%
Model 1.	Gender	0.62	0.72	0.20	2.64
	Age	0.00	1.13	1.05	1.21
	BMI	0.02	1.14	1.02	1.27
	HOMA-IR	0.77	0.95	0.69	1.32
	TG	0.03	1.02	1.00	1.03
	HDL	0.09	0.96	0.91	1.01
	Gal-3	0.31	1.08	0.93	1.26
For the model: $p < 0.001$; Nagelkerke R-square 0.557, –2 log-likelihood 67.025, Hosmer–Lemeshow test: p 0.928					
Model 2.	Age	0.02	1.12	1.02	1.24
	BMI	0.02	1.20	1.03	1.40
	HOMA-IR	0.13	0.65	0.37	1.14
	HDL	0.02	1.19	1.03	1.38
	CH	0.01	0.95	0.91	0.99
	API	0.01	98,504	21.8	444,516,456
	FPG	0.01	1.07	1.02	1.12
	Gal-3	0.58	1.06	0.88	1.27
For the model: $p < 0.001$; Nagelkerke R-square 0.557, –2 log-likelihood 67.025, Hosmer–Lemeshow test: p 0.928					

OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; API, atherogenic index of plasma; FPG, fasting plasma glucose; CH, total cholesterol.

The optimal cutoff value for detecting CRPs was a Gal-3 level ≥ 13.92 ng/mL, which corresponded to a sensitivity of 34.15% and a specificity of 89.74% (AUC = 0.623; 95% CI, 0.498–0.749). Logistic regression analysis identified age, body weight, API, and Gal-3 as independent variables significantly associated with CRPs (Table 4). T2D was not a significant predictor in this model.

Table 4. Risk of polyps—logistic regression analysis.

	p Value	OR	CI –95%	CI +95%
Sex	0.291	2.301	0.490	10.819
Age	0.003	1.116	1.038	1.201
Body weight	0.016	1.105	1.019	1.199
Waist circumference	0.153	0.941	0.865	1.023
T2D	0.156	0.350	0.082	1.491
HOMA-IR	0.059	0.049	0.002	1.122
Fasting insulin	0.107	2.002	0.061	4.658
API	0.007	2.743	1.314	5.728
IGF-1	0.059	1.018	0.999	1.037
CH	0.792	0.998	0.982	1.014
Gal-3	0.031	1.178	1.015	1.366

For the model: $p < 0.001$; Nagelkerke R-square 0.453, –2 log-likelihood 77.627, Hosmer–Lemeshow test: p 0.471. OR, odds ratio; CI, confidence interval; T2D, type 2 diabetes; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; API, atherogenic index of plasma; IGF-1, insulin-like growth factor 1; CH, total cholesterol.

3. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to assess serum Gal-3 concentrations in patients with CRPs. Our findings suggest that elevated serum Gal-3 levels (≥ 13.92 ng/mL) might be a candidate biomarker of CRP/cancer development, particularly in the presence of other established factors such as age, body weight, and abdominal obesity, rather than as a standalone discriminator. Additionally, we observed significant positive correlations between Gal-3 levels and age, gender, and peptide C levels and negative correlations with FPG and IGF-1. These results are consistent with those of previous studies. De Boer's study in the general population reported that Gal-3 levels varied with gender and age [15], while Ho's study found a positive association with age but no relationship with gender [16]. Other research has also confirmed a correlation between Gal-3 and body weight [15–17]. Altun observed a positive correlation between Gal-3 levels, BMI (comparing obese and non-obese patients), and CH levels, but found no correlation between Gal-3 and insulin or HOMA-IR [18].

Moreover, both our study and previous research have reported significantly elevated galectin-3 (Gal-3) levels in patients with type 2 diabetes (T2D) compared to individuals without T2D. Gal-3 has been implicated in the development of insulin resistance [19]. In a study by Yilmaz involving 57 diabetic patients, Gal-3 levels were found to correlate with FPG and HOMA-IR, and the protein was identified as a predictor of T2D, even after adjusting for age, BMI, HOMA-IR, and HDL and TG levels [20]. Similarly, in a cohort of 20 diabetic patients, Gal-3 levels showed significant correlations with fasting insulin, HOMA-IR, and the insulin sensitivity index [21]. Zhang also reported an independent association between Gal-3 levels and HOMA-IR [22]. In a study involving 30 patients with T2D, no correlation was found between Gal-3 and BMI, WHTR, FPG, LDL, HDL, or CH; however, Gal-3 levels were negatively correlated with HbA1c [23], a finding that was also reported in studies by Bobronnikova and Seferovic [24,25].

For several years, research has focused on the relationship between Gal-3 levels and carcinogenesis. Our study underscores a potential association between Gal-3 and pre-cancerous CRPs. The literature suggests a possible link between Gal-3 and CRC [8]. Higher Gal-3 concentrations in patients with CRPs have been associated with a greater degree of colonic wall invasion, poorer histological differentiation, and tumour progression [26]. Additionally, elevated Gal-3 levels were linked to shorter survival in CRC patients [27]. However, studies by Wu and Tsuboi found no significant correlation between Gal-3 levels and tumour staging in CRC [28,29]. A study examining both blood and faecal Gal-3 concentrations in 60 CRC patients demonstrated that higher faecal Gal-3 levels were associated with higher nuclear grade, poor tumour tissue differentiation, advanced TNM stage, and metastatic disease [30].

To enhance the clinical relevance of our findings, future studies should address several key issues. Longitudinal designs are needed to assess whether changes in circulating Gal-3 reflect disease progression or therapeutic effects, particularly in metformin-treated patients. Such approaches would help clarify causal relationships and evaluate Gal-3 as a dynamic biomarker in metabolic and inflammatory states. Mechanistic studies using Gal-3 knockout models or specific inhibitors are also essential to define its role in insulin resistance, inflammation, and fibrosis and to explore whether Gal-3 mediates the anti-inflammatory effects of metformin. Additionally, validation in larger, more diverse, ideally multicentre cohorts is necessary to confirm generalizability and account for confounders such as disease duration, glycaemic control, and comorbidities.

Although we found a statistically significant association between elevated Gal-3 levels and the presence of CRPs, the effect size was modest (AUC 0.623; 95% CI 0.520–0.727), limiting its standalone diagnostic value. Gal-3 is more likely to be clinically useful as part

of a multi-analyte panel that reflects overlapping metabolic, inflammatory, and fibrotic pathways involved in colorectal carcinogenesis among patients with T2D. Future research should incorporate complementary biomarkers—such as high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, the adiponectin/leptin ratio, and advanced glycation end products—and apply untargeted metabolomic or transcriptomic profiling to uncover novel mechanisms. The use of multivariate or machine learning models may further clarify the added predictive value of Gal-3 within integrated multi-omics frameworks, ultimately defining its role in personalised risk assessment.

Strengths and Limitations of This Study

One of the strengths of this study is the complete clinical and biochemical characterisation of the subjects. However, the study population cannot be considered entirely homogeneous due to significant differences in BMI and age between patients with T2D and controls. Additionally, recruitment was prematurely halted due to the COVID-19 outbreak, thereby limiting access to elective procedures such as colonoscopy. This resulted in a necessarily limited sample size and the absence of longitudinal follow-up, both of which constrain the generalizability of our findings. The current findings are therefore to be interpreted as hypothesis-generating rather than definitive. Nevertheless, we believe that our observations will provide valuable preliminary data and might provoke further investigation in larger, prospective cohorts.

4. Materials and Methods

4.1. Study Design and Population

A cross-sectional study was conducted from February 2019 to March 2020 in the Central Teaching Clinical Hospital UCC MUW in Warsaw (Poland) on 80 consecutive patients undergoing colonoscopy. The study inclusion criteria were the following: age ≥ 18 years and no history of cancer in the last five years or chronic inflammatory bowel disease or clinically significant cardiovascular disease (acute coronary syndromes during the previous year, heart failure in NYHA class III–IV). The exclusion criteria included acute infection, chronic inflammation, C-reactive protein levels ≥ 10 mg/L, diabetes other than T2D, acromegaly, or CRC or colorectal surgery in the past.

All patients underwent comprehensive medical examinations, including anthropometric measurements. Fasting blood samples were obtained via venipuncture of the antecubital vein. Insulin resistance was estimated using the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) as described by Matthews et al. (1985) [31]. The patients were referred for colonoscopy for the following reasons: changes in bowel movement patterns (31%), anaemia (22%), and cancer screening (22%).

The patients were divided into two subgroups based on the presence of (1) type 2 diabetes (T2D⁺ vs. T2D[−]) and (2) colorectal polyps (CRP⁺ vs. CRP[−]). We did not stratify patients into four groups (i.e., T2D⁺/CRP⁺, T2D⁺/CRP[−], T2D[−]/CRP⁺, T2D[−]/CRP[−]) due to the limited number of patients in each subgroup. The baseline characteristics of the study participants are presented in Table S1 of the Supplementary Materials.

The blood samples for Gal-3 measurement were centrifuged and stored at -70 °C until the assays were conducted. The serum levels of Gal-3 were quantified using a solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) KIT (Catalogue Numbers BMS279-4 and BMS279-4TEN, Thermo Fisher, Vienna, Austria). This assay is highly sensitive (minimum detectable dose: 0.29 ng/mL) and shows no significant cross-reactivity or interference. All measurements were performed in duplicate. Calibration and standardisation were carried out following the manufacturer's protocol. The inter- and intra-assay coefficients of variation were 7.5% and 5.4%, respectively.

This study was conducted according to the Guideline for Good Clinical Practice rules. The Committee on Bioethics approved this study at the Medical University of Warsaw, KB/42/2018 (18 April 2018), and all the patients gave their written informed consent to participate in this study.

4.2. Statistical Analysis

Continuous variables are presented as the mean $\pm$ standard deviation (SD) or median with the interquartile range (IQR), depending on their distribution. Categorical variables are reported as frequencies (numbers and percentages). The normality of the data was assessed using the Shapiro–Wilk test, which indicated a non-normal distribution for the relevant variables. As a result, the Mann–Whitney U-test was used to compare non-normally distributed continuous variables between groups, and the chi-square test was applied to categorical variables.

Spearman's rank correlation was used to examine the relationships between serum Gal-3 levels and clinical or laboratory markers, as the data did not meet the normality assumptions required for Pearson correlation. The ordinal nature of some variables further supported the use of Spearman's method. Correlation coefficients were calculated to assess the association between serum Gal-3 and other markers, as well as binary outcomes for T2D and CRP presence (yes/no).

Logistic regression analyses were conducted to investigate the relationship between clinical and laboratory markers and binary outcomes for T2D and CRPs. Relevant co-variables, such as age, BMI, and lipid profile parameters, were included in the models to adjust for potential confounders. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were reported.

Effect sizes, including ORs and their CIs, were reported alongside *p* values to offer a more comprehensive interpretation of the results. Statistical significance was defined as *p* < 0.05. All statistical analyses were performed using SPSS version 27 for logistic regression, while descriptive and inferential statistics were calculated using Statistica 13.3 (StatSoft, Krakow, Poland).

5. Conclusions

Serum Gal-3 levels are modulated by a range of clinical factors that contribute to the pathogenesis of various conditions, including metabolic disorders of carbohydrate and lipid metabolism, which play a key role in the progression of diabetes and colorectal cancer. The involvement of Gal-3 in these processes underscores its potential as a biomarker for the early detection of both cancerous and pre-cancerous colorectal lesions. Although not disease-specific, galectin-3 (Gal-3) serves as a marker of early pathological changes induced by metabolic alterations within the tumour microenvironment. Furthermore, as a prognostic indicator, elevated Gal-3 levels may signal tumour progression, metastasis, or recurrence through its role in cellular adhesion and angiogenesis. To comprehensively define Gal-3's role in the pathogenesis of CRP, T2D, and CRC, larger cross-sectional and longitudinal studies are required.

Supplementary Materials: The supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijms26167662/s1>.

Author Contributions: Conceptualization, M.S. and L.C.; methodology, M.S. and L.C.; software, M.S.; validation, M.S.; formal analysis, M.S.; investigation, M.S.; resources, M.S., L.C. and A.P.; data curation, M.S.; writing—original draft preparation, M.S.; writing—review and editing, M.S., L.C. and A.P.; visualisation, M.S.; supervision, L.C.; project administration, M.S.; funding acquisition, M.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Prof. A. Czyżyk competitive research grant award from the Polish Diabetes Association for the project entitled “Metabolic Risk Factors for the Development of Colorectal Polyps” (10.05.2018).

Institutional Review Board Statement: This study was conducted by the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (IRB) of the Medical University of Warsaw, KB/42/2018 (protocol code KB/42/2018), for studies involving humans.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in this study.

Data Availability Statement: Data are available from the authors on reasonable request.

Acknowledgments: We thank the patients who participated in this study and Beata Kur for her assistance in determining the concentration of galectin-3.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of this study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

Abbreviations

The following abbreviations are used in this manuscript:

T2D	type 2 diabetes
CRC	colorectal cancer
Gal-3	galectin-3
HbA1c	glycated haemoglobin
CRPs	colorectal polyps
BMI	body mass index
SD	standard deviation
OR	odds ratio
CI	confidence interval
WHTR	waist-to-height ratio
FPG	fasting plasma glucose
IGF-1	insulin-like growth factor 1
HOMA-IR	homeostatic model assessment for insulin resistance
AIP	atherogenic index of plasma
CH	total cholesterol
TGs	triglycerides
HDL	high-density lipoprotein cholesterol
LDL	low-density lipoprotein cholesterol

References

1. World Health Organization. Diabetes. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (accessed on 10 May 2025).
2. Vekic, J.; Zeljkovic, A.; Stefanovic, A.; Giglio, R.V.; Ciaccio, M.; Rizzo, M. Diabetes and colorectal cancer risk: A new look at molecular mechanisms and potential role of novel antidiabetic agents. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 12409. [CrossRef]
3. Li, Y.; Li, T.; Zhou, Z.; Xiao, Y. Emerging roles of Galectin-3 in diabetes and diabetes complications: A snapshot. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **2022**, *23*, 569–577. [CrossRef] [PubMed]
4. Souza, I.; Rodrigues, K.; Pietrani, N.; Bosco, A.; Gomes, K.; Alves, M. Evaluation of galectin-3 levels in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* **2021**, *57*, e2172021. [CrossRef]
5. Atalar, M.N.; Abuşoğlu, S.; Ünlü, A.; Tok, O.; İpekçi, S.H.; Baldane, S.; Kebapçılar, L. Assessment of serum galectin-3, methylated arginine and Hs-CRP levels in type 2 diabetes and prediabetes. *Life Sci.* **2019**, *231*, 116577. [CrossRef]
6. Guo, Y.; Li, L.; Hu, S. Circulating Galectin-3 levels and diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* **2023**, *24*, 163. [CrossRef]
7. Wu, K.; Huang, E.; Yeh, W.; Hsiao, C.; Kuo, C. Synergistic interaction between galectin-3 and carcinoembryonic antigen promotes colorectal cancer metastasis. *Oncotarget* **2017**, *8*, 61935–61943. [CrossRef] [PubMed]
8. Wang, C.; Zhou, X.; Ma, L.; Zhuang, Y.; Wei, Y.; Zhang, L.; Jin, S.; Liang, W.; Shen, X.; Li, C.; et al. Galectin-3 may serve as a marker for poor prognosis in colorectal cancer: A meta-analysis. *Pathol. Res. Pract.* **2019**, *215*, 152612. [CrossRef]

9. Wang, Y.; Liu, S.; Tian, Y.; Wang, Y.; Zhang, Q.; Zhou, X.; Meng, X.; Song, N. Prognostic role of galectin-3 expression in patients with solid tumors: A meta-analysis of 36 eligible studies. *Cancer Cell Int.* **2018**, *18*, 172. [\[CrossRef\]](#)
10. Lin, T.-W.; Chang, H.-T.; Chen, C.-H.; Chen, C.-H.; Lin, S.-W.; Hsu, T.-L.; Wong, C.-H. Galectin-3 binding protein and galectin-1 interaction in breast cancer cell aggregation and metastasis. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9685–9693. [\[CrossRef\]](#)
11. Xin, M.; Dong, X.-W.; Guo, X.-L. Role of the interaction between galectin-3 and cell adhesion molecules in cancer metastasis. *Biomed. Pharmacother.* **2015**, *69*, 179–185. [\[CrossRef\]](#)
12. Selemetjev, S.A.; Savin, S.B.; Paunovic, I.R.; Tatic, S.B.; Cvejic, D. Changes in the expression pattern of apoptotic molecules (galectin-3, Bcl-2, Bax, survivin) during progression of thyroid malignancy and their clinical significance. *Wien. Klin. Wochenschr.* **2015**, *127*, 337–344. [\[CrossRef\]](#)
13. Delso, J.G.; Larramona, S.F.; Olmo, J.F.; Amezcaga, R.U. Factors associated with missed colorectal cancer after colonoscopy. *Gastrointest. Endosc.* **2019**, *89*, 463–473. [\[CrossRef\]](#)
14. Knudsen, A.B.; Rutter, C.M.; Peterse, E.F.P.; Lietz, A.P.; Seguin, C.L.; Meester, R.G.S.; Perdue, L.A.; Lin, J.S.; Siegel, R.L.; Doria-Rose, V.P.; et al. Screening for colorectal cancer: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* **2021**, *325*, 1978–1998. [\[CrossRef\]](#)
15. De Boer, R.A.; Van Veldhuisen, D.J.; Gansevoort, R.T.; Muller Kobold, A.C.; Van Gilst, W.H.; Hillege HLBakker, S.J.L.; Van der Harst, P. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J. Intern. Med.* **2012**, *272*, 55–64. [\[CrossRef\]](#)
16. Ho, J.E.; Liu, C.; Lyass, A.; Courchesne, P.; Pencina, M.J.; Vasan, R.S.; Larson, M.G.; Levy, D. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2012**, *60*, 1249–1256. [\[CrossRef\]](#)
17. Pang, J.; Nguyen, V.T.; Rhodes, D.H.; Sullivan, M.E.; Braunschweig, C.; Fantuzzi, G. Relationship of galectin-3 with obesity, IL-6, and CRP in women. *J. Endocrinol. Investig.* **2016**, *12*, 1435–1443. [\[CrossRef\]](#)
18. Altun, Ö.; Dikker, O.; Akarsu, M.; Arman, Y.; Yoldemir, Ş.A.; Kutlu, O.; Gümüşkaya, P.Ö.; Tükek, T. The relationship of serum galectin-3 levels with obesity and insulin resistance. *J. Surg. Med.* **2019**, *3*, 564–567. [\[CrossRef\]](#)
19. Li, P.; Liu, S.; Lu, M.; Bandyopadhyay, G.; Oh, D.; Imamura, T.; Johnson, A.M.F.; Sears, D.; Shen, Z.; Cui, B.; et al. Hematopoietic-derived galectin-3 causes cellular and systemic insulin resistance. *Cell* **2016**, *167*, 973–984.e12. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Yilmaz, H.; Cakmak, M.; Inan, O.; Darcin, T.; Akcay, A. Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: New risk factor? *J. Endocrinol. Investig.* **2015**, *38*, 527–533. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Ohkura, T.; Fujioka, Y.; Nakanishi, R.; Shiochi, H.; Sumi, K.; Yamamoto, N.; Matsuzawa, K.; Izawa, S.; Ohkura, H.; Ueta, E.; et al. Low serum galectin-3 concentrations are associated with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol. Metab. Syndr.* **2014**, *6*, 106. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Zhang, Z.; Kang, X.; Guo, Y.; Zhang, J.; Xie, J.; Shao, S.; Xiang, Y.; Chen, G.; Yu, X. Association of circulating galectin-3 with gestational diabetes mellitus, progesterone, and insulin resistance. *J. Diabetes* **2021**, *13*, 54–62. [\[CrossRef\]](#)
23. Weigert, J.; Neumeier, M.; Wanninger, J.; Bauer, S.; Farkas, S.; Scherer, M.N.; Schnitzbauer, A.; Aslanidis, C.; Schölmerich, J.; Buechler, C. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *95*, 1404–1411. [\[CrossRef\]](#)
24. Bobronnikova, L. Galectin-3 as a potential biomarker of metabolic disorders and cardiovascular remodeling in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Vessel. Plus* **2017**, *1*, 61–67. [\[CrossRef\]](#)
25. Seferovic, J.P.; Lalic, N.M.; Floridi, E.; Tesic, M.; Seferovic, P.M.; Giga, V.; Lalic, K.; Jotic, A.; Jovicic, S.; Colak, E.; et al. Structural myocardial alterations in diabetes and hypertension: The role of galectin-3. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2014**, *52*, 1499–1505. [\[CrossRef\]](#)
26. Tao, L.; Jin, L.; Dechun, L.; Hongqiang, Y.; Changhua, K.; Guijun, L. Galectin-3 expression in colorectal cancer and its correlation with clinical pathological characteristics and prognosis. *Open Med.* **2017**, *12*, 226–230. [\[CrossRef\]](#)
27. Lu, W.; Wang, J.; Yang, G.; Yu, N.; Huang, Z.; Xu, H.; Li, J.; Qiu, J.; Zeng, X.; Chen, S.; et al. Posttranscriptional regulation of galectin-3 by miR-128 contributes to colorectal cancer progression. *Oncotarget* **2017**, *8*, 15242–15251. [\[CrossRef\]](#)
28. Wu, K.-L.; Chen, H.-H.; Pen, C.-T.; Yeh, W.-L.; Huang, E.-Y.; Hsiao, C.-C.; Yang, K.D. Circulating galectin-1 and 90K/mac-2BP correlated with the tumor stages of patients with colorectal cancer. *Biomed. Res. Int.* **2015**, *2015*, 306964. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Tsuboi, K.; Shimura, T.; Masuda, N.; Ide, M.; Tsutsumi, S.; Yamaguchi, S.; Asao, T.; Kuwano, H. Galectin-3 expression in colorectal cancer: Relation to invasion and metastasis. *Anticancer Res.* **2007**, *27*, 2289–2296. [\[PubMed\]](#)
30. Jovanovic, M.; Gajovic, N.; Zdravkovic, N.; Jovanovic, M.; Jurisevic, M.; Vojvodic, D.; Maric, V.; Arsenijevic, A.; Jovanovic, I. Galectin-3: A new promising biomarker for severity and progression of colorectal carcinoma. *Mediat. Inflamm.* **2018**, *2018*, 8031328. [\[CrossRef\]](#)
31. Matthews, D.R.; Hosker, J.P.; Rudenski, A.S.; Naylor, B.A.; Treacher, D.F.; Turner, R.C. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **1985**, *28*, 412–419. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

12. Piśmiennictwo

- [1] American Diabetes Association. Standards of care in diabetes—2024. 2024.
- [2] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet*. 2024;404:2077–2093.
- [3] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th ed. 2025.
- [4] Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Raport 2024. (Polish Diabetes Association Report). 2024.
- [5] Narodowy Fundusz Zdrowia. Raport NFZ. (Polish National Health Fund Report). 2024.
- [6] Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Podstawowa opieka zdrowotna. Top 10 problemów zdrowotnych. <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/podstawowa-opieka-zdrowotna/>. Accessed May 8, 2024.
- [7] Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab*. 2022;34(1):11-20. doi:10.1016/j.cmet.2021.12.012
- [8] Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022;55(1):31-55. doi:10.1016/j.immuni.2021.12.013
- [9] Blériot C, Dalmas É, Ginhoux F, Venteclef N. Inflammatory and immune etiology of type 2 diabetes. *Trends Immunol*. 2023;44(2):101-109. doi:10.1016/j.it.2022.12.004
- [10] Diamanti K, et al. Organ-specific metabolic pathways distinguish prediabetes, type 2 diabetes, and normal tissues. *Cell Rep Med*. 2022;3:10076.
- [11] Wagner R, et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med*. 2021;27:49–57.
- [12] Pellegrini V, La Grotta R, Carreras F, et al. Inflammatory Trajectory of Type 2 Diabetes: Novel Opportunities for Early and Late Treatment. *Cells*. 2024;13(19):1662. doi:10.3390/cells13191662
- [13] Cai Z, Huang Y, He B. New insights into adipose tissue macrophages in obesity and insulin resistance. *Cells*. 2022;11(9):1424. doi:10.3390/cells11091424
- [14] Hotamisligil GS, et al. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87–91.
- [15] Solinas G, Karin M. JNK1 and IKKbeta: molecular links between obesity and metabolic dysfunction. *FASEB J*. 2010;24(8):2596-2611. doi:10.1096/fj.09-151340
- [16] Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116:3015–302.

- [17] Karamitsos K, Oikonomou E, Theofilis P, et al. The Role of NLRP3 Inflammasome in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Macrovascular Complications. *J Clin Med*. 2025;14(13):4606. doi:10.3390/jcm14134606
- [18] Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13:465–476.
- [19] Prattichizzo F, Matacchione G, Giuliani A, et al. Extracellular vesicle-shuttled miRNAs: a critical appraisal of their potential as nano-diagnostics and nano-therapeutics in type 2 diabetes mellitus and its cardiovascular complications. *Theranostics*. 2021;11(3):1031–1045. doi:10.7150/thno.51605
- [20] Jankauskas SS, Gambardella J, Sardu C, et al. Functional role of miR-155 in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. *Non-coding RNA*. 2021;7(3):39. doi:10.3390/ncrna7030039
- [21] Ding Y, Zhong J, Wang Y, Xie W. Proteomic and microRNA-omic profiles and potential mechanisms of dysfunction in pancreatic islet cells primed by inflammation. *Exp Ther Med*. 2021;21(2):122. doi:10.3892/etm.2020.9554
- [22] Choudhury RP, Edgar L, Rydén M, Fisher EA. Diabetes and Metabolic Drivers of Trained Immunity: New Therapeutic Targets Beyond Glucose. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(4):1284–1290. doi:10.1161/ATVBAHA.120.314211
- [23] Li Y, Guo Y, Tang J, Jiang J, Chen Z. New insights into the roles of CHOP-induced apoptosis in ER stress. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2014;46(8):629–640. doi:10.1093/abbs/gmu048
- [24] Raport „Nowotwory złośliwe w Polsce w 2022 roku”.
- [25] Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*. 2015;350:g7607. doi:10.1136/bmj.g7607
- [26] Huang Y, Cai X, Qiu M, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57:2261–2269. doi:10.1007/s00125-014-3361-2
- [27] Lawler T, Walts ZL, Steinwandel M, et al. Type 2 Diabetes and Colorectal Cancer Risk. *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2343333. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.43333
- [28] Thomas A, Jinto EG, Jacob JS, George PS, Mathew A. Association between Type 2 diabetes mellitus and gastrointestinal cancers: A meta-analysis. *Cancer Plus*. 2023;5(2):2548. doi:10.36922/cp.2548
- [29] Amadou A, Freisling H, Jenab M, et al. Prevalent diabetes and risk of total, colorectal, prostate and breast cancers in an ageing population: meta-analysis of individual

- participant data from cohorts of the CHANCES consortium. *Br J Cancer*. 2021;124(11):1882-1890. doi:10.1038/s41416-021-01347-4
- [30] Vella V, Lappano R, Bonavita E, et al. Insulin/IGF axis and the Receptor for Advanced Glycation End Products: role in meta-inflammation and potential in cancer therapy. *Endocr Rev*. 2023;44(4):693–725. doi:10.1210/endrev/bnad005
 - [31] Szukiewicz D. Molecular mechanisms for the vicious cycle between insulin resistance and the inflammatory response in obesity. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):9818. doi:10.3390/ijms24129818
 - [32] Tilg H, Moschen AR. Mechanisms behind the link between obesity and gastrointestinal cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4):599–610. doi:10.1016/j.bpg.2014.07.006
 - [33] Amin MN, Hussain MS, Sarwar MS, et al. How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(3):2105–2112. doi:10.1016/j.dsx.2019.04.024
 - [34] Kasprzak A. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) signaling in glucose metabolism in colorectal cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6434. doi:10.3390/ijms22126434
 - [35] Moodi M, Tavakoli T, Tahergorabi Z. Crossroad between obesity and gastrointestinal cancers: a review of molecular mechanisms. *Int J Prev Med*. 2021;12:18. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_528_19
 - [36] Chen B, Li J, Chi D, et al. Non-coding RNAs in IGF-1R signaling regulation: the underlying pathophysiological link between diabetes and cancer. *Cells*. 2019;8(12):1638. doi:10.3390/cells8121638
 - [37] Miłek T, Forysiński K, Myrcha P, Ciostek P. Diabetes association of polyps and colon cancer. *Pol Przegl Chir*. 2019;91(4):9-12. doi:10.5604/01.3001.0013.2588
 - [38] Pang Y, Kartsonaki C, Guo Y, et al. Diabetes, plasma glucose and incidence of colorectal cancer in Chinese adults: a prospective study of 0.5 million people. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72:919-925.
 - [39] Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(1):1-15. doi:10.1093/gastro/got041
 - [40] Chen TH, Wang YT, Wu CH, et al. A colonial serrated polyp classification model using white-light ordinary endoscopy images with an artificial intelligence model and TensorFlow chart. *BMC Gastroenterol*. 2024;24:99. doi:10.1186/s12876-024-03181-3

- [41] Eric R. Fearon, Bert Vogelstein, A genetic model for colorectal tumorigenesis, *Cell*, Volume 61, Issue 5, 1990, Pages 759-767, ISSN 0092-8674, [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90186-I](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-I)
- [42] Evelien Dekker, Pieter J Tanis, Jasper L A Vleugels, Pashtoon M Kasi, Michael B Wallace, Colorectal cancer, *The Lancet*, Volume 394, Issue 10207, 2019, Pages 1467-1480, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
- [43] McKechnie T, Talwar G, Eskicioglu C, Reguła J, Bugajski M, Wysocki WM, Bartnik W. Adenomatous Polyps. *McMaster Textbook of Internal Medicine*. Kraków: Medycyna Praktyczna. <https://empendium.com/mcmtextbook/chapter/B31.II.4.72.6.1>. Accessed July 13, 2025
- [44] Kohut M, Nowak A. Czy można poprawić wyniki leczenia raka jelita grubego? *Przew Lek* 2002, 5: 58-63
- [45] Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med*. 1993;329:1977–81
- [46] C. K. Chang et al. Hyperinsulinaemia and hyperglycaemia: possible risk factors of colorectal cancer among diabetic patients. *Diabetologia* (2003) 46:595–607
- [47] González N et al. 2017 update on the relationship between diabetes and colorectal cancer: epidemiology, potential molecular mechanisms and therapeutic implications. *Oncotarget*. 2017 Mar 14; 8(11): 18456–18485
- [48] Janiak A et al. Insulin, insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 serum concentrations in patients with adenomatous colon polyps. *Prz Gastroenterol* 2013; 8 (5): 308–314
- [49] Pingping L et al. Hematopoietic-Derived Galectin-3 Causes Cellular and Systemic Insulin Resistance. *Cell* 2016, Volume 167, Issue 4
- [50] Johnson AMF et al. Inflammation and insulin resistance. *Bioessays*. 2017 Jul 28
- [51] NFZ o zdrowiu. Otyłość i jej konsekwencje. 2024; dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/19636>, 8 maja 2025
- [52] Zhang N, Liu Q, Wang D, et al. Multifaceted roles of Galectins: from carbohydrate binding to targeted cancer therapy. *Biomark Res*. 2025;13(1):49. Published 2025 Mar 25. doi:10.1186/s40364-025-00759-1
- [53] Kim SJ, Chun KH. Non-classical role of Galectin-3 in cancer progression: translocation to nucleus by carbohydrate-recognition independent manner. *BMB Rep*. 2020;53(4):173-180. doi:10.5483/BMBRep.2020.53.4.020; 52

- [54] Mohtasham Kia Y, Cannavo A, Bahiraie P, et al. Insights into the Role of Galectin-3 as a Diagnostic and Prognostic Biomarker of Atrial Fibrillation. *Dis Markers*. 2023;2023:2097012. Published 2023 Oct 9. doi:10.1155/2023/2097012
- [55] Pugliese G, Iacobini C, Pesce CM, Menini S. Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications. *Glycobiology*. 2015;25(2):136-150. doi:10.1093/glycob/cwu111
- [56] Menini S, Iacobini C, Blasetti Fantauzzi C, Pesce CM, Pugliese G. Role of Galectin-3 in Obesity and Impaired Glucose Homeostasis. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:9618092. doi:10.1155/2016/9618092
- [57] de Boer R. A., van Veldhuisen D. J., Gansevoort R. T., et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *Journal of Internal Medicine*. 2012;272(1):55–64. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x
- [58] Ho J. E., Liu C., Lyass A., et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(14):1249–1256. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.053
- [59] Weigert J., Neumeier M., Wanninger J., et al. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(3):1404–1411. doi: 10.1210/jc.2009-1619
- [60] Guo Y, Li L, Hu S (2023) Circulating Galectin-3 levels and diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 24:163. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03226-x>
- [61] Li Y, Li T, Zhou Z et al (2022) Emerging roles of Galectin-3 in diabetes and diabetes complications: a snapshot. *Rev Endocr Metab Disord* 23:569–577. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09704-7>
- [62] Pugliese G, Pricci F, Iacobini C, Leto G, Amadio L, Barsotti P, Frigeri L, Hsu DK, Vlassara H, Liu F-T, et al. 2001. Accelerated diabetic glomerulopathy in galectin-3/AGE-receptor-3 knockout mice. *FASEB J*.15:2471–2479
- [63] Iacobini C, Oddi G, Menini S, Amadio L, Ricci C, Barsotti P, Di Pippo C, Sorcini M, Pricci F, Pugliese F, et al. 2005. Development of age-dependent glomerular lesions in galectin-3/AGE-receptor-3 knockout and wild type mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 289:F611–F621
- [64] Butscheid M, Hauptvogel P, Fritz P, Klotz U, Alscher D. 2007. Hepatic expression of Galectin-3 and RAGE in patients with liver disease. *J Clin Pathol*.60:415–418

- [65] Pugliese G, Pricci F, Iacobini C, Leto G, Amadio L, Barsotti P, Frigeri L, Hsu DK, Vlassara H, Liu F-T, et al. 2001. Accelerated diabetic glomerulopathy in galectin-3/AGE-receptor-3 knockout mice. *FASEB J*.15:2471–2479
- [66] Świącki P. i wsp., *Folia Cardiologica* (2018) – Galektyna-3 jako marker w kardiologii
- [67] Wu K, Huang E, Yeh W, Hsiao C, Kuo C (2017) Synergistic interaction between galectin-3 and carcinoembryonic antigen promotes colorectal cancer metastasis. *Oncotarget* 8:61935–61943. <https://www.oncotarget.com/article/18721/text/>
- [68] Wang C et al (2019) Galectin-3 may serve as a marker for poor prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Pathol Res Pract* 215:152612. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152612>
- [69] Wang Y et al (2018) Prognostic role of galectin-3 expression in patients with solid tumors: a meta-analysis of 36 eligible studies. *Cancer Cell Int* 18:172. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0668-y>
- [70] Lin TW et al (2015) Galectin-3 binding protein and galectin-1 interaction in breast cancer cell aggregation and metastasis. *J Am Chem Soc* 137:9685–9693. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b04744>
- [71] Xin M et al (2015) Role of the interaction between galectin-3 and cell adhesion molecules in cancer metastasis. *Biomed Pharmacother* 69:179–185. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.11.024>
- [72] Selemetjev SA et al (2015) Changes in the expression pattern of apoptotic molecules (galectin-3, Bcl-2, Bax, survivin) during progression of thyroid malignancy and their clinical significance. *Wien Klin Wochenschr* 127:337–344. <https://doi.org/10.1007/s00508-014-0674-6>
- [73] Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y and Yuan H: Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med* 41: 599-614, 2018
- [74] Zaborska B, Sikora-Frąc M, Smarż K, Pilichowska-Paszkiet E, Budaj A, Sitkiewicz D, Sygitowicz G. The Role of Galectin-3 in Heart Failure—The Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Potential—Where Do We Stand? *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(17):13111. <https://doi.org/10.3390/ijms241713111>
- [75] Kram M. Galectin-3 inhibition as a potential therapeutic target in non-alcoholic steatohepatitis liver fibrosis. *World J Hepatol*. 2023;15(2):201-207. doi:10.4254/wjh.v15.i2.201

- [76] Tang W, Huang C, Tang C, Xu J, Wang H. Galectin-3 may serve as a potential marker for diagnosis and prognosis in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2016;9:455-460. Published 2016 Jan 22. doi:10.2147/OTT.S94514
- [77] Sven Saussez, Francois Lorfevre, Thomas Lequeux, Guy Laurent, Gilbert Chantrain, Françoise Vertongen, Gérard Toubreau, Christine Decaestecker, Robert Kiss, The determination of the levels of circulating galectin-1 and -3 in HNSCC patients could be used to monitor tumor progression and/or responses to therapy, *Oral Oncology*, Volume 44, Issue 1, 2008, Pages 86-93, ISSN 1368-8375, <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.12.014>
- [78] Lei Wang, Xiu-Li Guo, Molecular regulation of galectin-3 expression and therapeutic implication in cancer progression, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 78, 2016, Pages 165-171, ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.01.014>.]
- [79] World Health Organization. Diabetes. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Accessed 10 May 2025
- [80] Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Giglio RV, Ciaccio M, Rizzo M (2021) Diabetes and colorectal cancer risk: a new look at molecular mechanisms and potential role of novel antidiabetic agents. *Int J Mol Sci* 22:12409. <https://doi.org/10.3390/ijms222212409>
- [81] Yu F, Guo Y, Wang H, et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of colorectal adenoma: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer.* 2016;16:642. Published 2016 Aug 17. doi:10.1186/s12885-016-2685-3
- [82] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.*1985;28(7):412-419. doi:10.1007/BF00280883
- [83] Peng Zheng, Yunxiao Xiao, Zhenghao Wu, Qianheng Wang, Yibing Lv, Wenhao Niu, Yirui Zhang, Junyi Xiao, Jing Cao, Mingxuan Li, Ping Lei, Tao Huang - Tumor-secreted galectin-3 suppresses antitumor response by inducing IL-10+ B cells: *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2025;13:e011445
- [84] Budzynska, K.; Passerman, D.; White-Perkins, D.; Rees, D.A.; Xu, J.; Lamerato, L.; Schooley, S. Diabetes mellitus and hyperglycemia control on the risk of colorectal adenomatous polyps: a retrospective cohort study. *BMC Fam Pract.* 2018, 19(1), 145; DOI:10.1186/s12875-018-0835-1

- [85] Suh, S.; Kang, M.; Kim, M.Y.; Chung, H.S.; Kim, S.K.; Hur, K.Y.; Kim, J.H.; Lee, M.S.; Lee, M.K.; Kim, K.W. Korean type 2 diabetes patients have multiple adenomatous polyps compared to non-diabetic controls. *J Korean Med Sci.* 2011, 26(9), 1196-1200; DOI:10.3346/jkms.2011.26.9.1196
- [86] Vu, H.T.; Ufere, N.; Yan, Y.; Wang, J.S.; Early, D.S.; Elwing, J.E. Diabetes mellitus increases risk for colorectal adenomas in younger patients. *World J Gastroenterol.* 2014, 20(22), 6946-6952; DOI:10.3748/wjg.v20.i22.6946
- [87] Ottaviano, L.F.; Li, X.; Murray, M.; Frye, J.T.; Lung, B.E.; Zhang, Y.Y.; Yang, J.; Taub, E.M.; Bucobo, J.C.; Buscaglia, J.M.; Li, E.; Miller, J.D. Type 2 diabetes impacts colorectal adenoma detection in screening colonoscopy. *Sci Rep.* 2020, 10(1), 7793; DOI:10.1038/s41598-020-64344-2
- [88] Qumseya, B.J.; Coe, S.; Wallace, M.B. The effect of polyp location and patient gender on the presence of dysplasia in colonic polyps. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2012, 3(7), e20
- [89] Niederseer, D., Bracher, I., Stadlmayr, A., Huber-Schönauer, U., Plöderl, M., Obeid, S., Schmied, C., Hammerl, S., Stickel, F., Lederer, D., Patsch, W., Aigner, E., & Datz, C. (2018). Association between Cardiovascular Risk and Diabetes with Colorectal Neoplasia: A Site-Specific Analysis. *Journal of clinical medicine*, 7(12), 484. <https://doi.org/10.3390/jcm7120484>
- [90] Yoshida, I., Suzuki, A., Vallée, M., Matano, Y., Masunaga, T., Zenda, T., Shinozaki, K., & Okada, T. (2006). Serum insulin levels and the prevalence of adenomatous and hyperplastic polyps in the proximal colon. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 4(10), 1225–1231. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.07.002>
- [91] Coppola, J. A., Shrubsole, M. J., Cai, Q., Smalley, W. E., Dai, Q., Ness, R. M., Fazio, S., Zheng, W., & Murff, H. J. (2015). Plasma lipid levels and colorectal adenoma risk. *Cancer causes & control : CCC*, 26(4), 635–643. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0555-y>
- [92] Rex, D.K. Maximizing detection of adenomas and cancers during colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2006, 101, 2866–2877; Rex, D.K. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc.* 2000, 51, 33–36
- [93] Hsu, P. K., Huang, J. Y., Su, W. W., & Wei, J. C. (2021). Type 2 diabetes and the risk of colorectal polyps: A retrospective nationwide population-based study. *Medicine*, 100(19), e25933. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025933>

- [94] Cho, Y. H., Ko, B. M., Kim, S. H., Myung, Y. S., Choi, J. H., Han, J. P., Hong, S. J., Jeon, S. R., Kim, H. G., Kim, J. O., & Lee, M. S. (2014). Does metformin affect the incidence of colonic polyps and adenomas in patients with type 2 diabetes mellitus?. *Intestinal research*, 12(2), 139–145. <https://doi.org/10.5217/ir.2014.12.2.139>
- [95] Han, M., Wang, H., Yang, S., Zhu, S., Zhao, G., Shi, H., & Li, P. (2022). Triglyceride glucose index and Atherogenic index of plasma for predicting colorectal neoplasms in patients without cardiovascular diseases. *Frontiers in oncology*, 12, 1031259. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1031259>
- [96] Liu, B., Wen, P., Gu, X. *et al.* Elevated serum triglyceride predicts recurrence of colorectal polyps in patients with advanced adenomas. *Lipids Health Dis* 19, 211 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01388-3>
- [97] Pang J, Nguyen VT, Rhodes DH, Sullivan ME, Braunschweig C, Fantuzzi G. Relationship of galectin-3 with obesity, IL-6, and CRP in women. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(12):1435-1443. doi:10.1007/s40618-016-0515-8
- [98] Altun Ö, Dikker O, Akarsu M, Arman Y, Yoldemir ŞA, Kutlu O, Gümüşkaya PÖ, Tükek T. The relationship of serum galectin-3 levels with obesity and insulin resistance. *J Surg Med*. 2019;3(8):564-567.
- [99] Yilmaz, H., Cakmak, M., Inan, O. et al. Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor?. *J Endocrinol Invest* 38, 527–533 (2015). <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0222-2>
- [100] Ohkura, T., Fujioka, Y., Nakanishi, R. et al. Low serum galectin-3 concentrations are associated with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 6, 106 (2014). <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-106>
- [101] Zhang Z, Xuehui Kang X, Guo Y, Zhang J, Xie J, Shao S, Xiang Y, Chen G, Yu X. Association of circulating galectin-3 with gestational diabetes mellitus, progesterone, and insulin resistance. *J Diabetes* 13:54–62 (2021). <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13088>
- [102] Bobronnikova L. Galectin-3 as a potential biomarker of metabolic disorders and cardiovascular remodeling in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Vessel Plus*. 2017;1:61-7. <http://dx.doi.org/10.20517/2574-1209.2016.10>
- [103] Seferovic, Jelena P., Lalic, Nebojsa M., Floridi, Federico, Tesic, Milorad, Seferovic, Petar M., Giga, Vojislav, Lalic, Katarina, Jotic, Aleksandra, Jovicic, Snezana, Colak, Emina, Salerno, Gerardo, Cardelli, Patrizia and Di Somma, Salvatore. "Structural myocardial alterations in diabetes and hypertension: the role of galectin-3" *Clinical*

Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), vol. 52, no. 10, 2014, pp. 1499-1505.
<https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0265>

- [104] Tao L, Jin L, Dechun L, Hongqiang Y, Changhua K, Guijun L. Galectin-3 Expression in Colorectal Cancer and its Correlation with Clinical Pathological Characteristics and Prognosis. *Open Med (Wars)*. 2017;12:226-230. doi:10.1515/med-2017-0032
- [105] Lu W, Wang J, Yang G, et al. Posttranscriptional regulation of Galectin-3 by miR-128 contributes to colorectal cancer progression. *Oncotarget*. 2017;8(9):15242-15251. doi:10.18632/oncotarget.14839
- [106] Wu KL, Chen HH, Pen CT, Yeh WL, Huang EY, Hsiao CC, Yang KD. Circulating galectin-1 and 90K/Mac-2BP correlated with the tumor stages of patients with colorectal cancer. *Biomed Res Int*. 2015;2015:306964. doi:10.1155/2015/306964
- [107] Tsuboi K, Shimura T, Masuda N, et al. Galectin-3 expression in colorectal cancer: relation to invasion and metastasis. *Anticancer Res*. 2007;27(4B):2289-2296.
- [108] Jovanovic M, Gajovic N, Zdravkovic N, et al. Fecal Galectin-3: A New Promising Biomarker for Severity and Progression of Colorectal Carcinoma. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:8031328. doi:10.1155/2018/8031328

13. Opinia Komisji Bioetycznej



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303

Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/42./2018

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
w dniu 18 kwietnia 2018 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

Dr hab. n. med. Leszek Czupryniak

**Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa**

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt :., Metaboliczne czynniki ryzyka powstawania polipów jelita grubego.”

**wyraża następującą
opinię**

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*

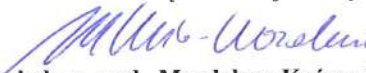
Uwagi Komisji – verte

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

W załączeniu: skład komisji oraz lista obecności

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej


Dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

*niepotrzebne skreślić

14. Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji

Monika Storman

Warszawa, dn. 12.09.2025 r.

Lek. Monika Storman

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. *Cross-Sectional Study of Serum Galectin-3 Levels in Patients with Type 2 Diabetes and Colorectal Polyps*. International Journal of Molecular Sciences. 2025; 26(16):7662. <https://doi.org/10.3390/ijms26167662> oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, przegląd literatury, przeprowadzenie badania, zbieranie danych, statystyka danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu i ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 75 %.
2. Jako współautor pracy pt. *Association between type 2 diabetes and colorectal polyps: a cross-sectional study*. Clin Diabetol 2025;14(4):229-236.doi:10.5603/cd.104909, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, przegląd literatury, przeprowadzenie badania, zbieranie danych, statystyka danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu i ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 75 %.
3. Jako współautor pracy pt. *Type 2 Diabetes and Gastrointestinal Cancers: Risk Associations and Awareness of Screening Challenges*. Cancers 2025, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, przegląd literatury, przeprowadzenie badania, zbieranie danych, statystyka danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu i ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 75 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w prac jako część rozprawy doktorskiej lek. Moniki Storman



(podpis oświadczającego)

Prof. dr hab. n. med. Adam Przybyłkowski

Prof. dr hab. n. med. Adam Przybyłkowski

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. *Cross-Sectional Study of Serum Galectin-3 Levels in Patients with Type 2 Diabetes and Colorectal Polyps*. International Journal of Molecular Sciences. 2025; 26(16):7662. <https://doi.org/10.3390/ijms26167662> oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy i ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 5 %.

Wkład lek. Moniki Storman w powstawanie publikacji określłam jako 75 %, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, przegląd literatury, przeprowadzenie badania, zbieranie danych, statystyka danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu i ostateczne poprawki.

2. Jako współautor pracy pt. *Association between type 2 diabetes and colorectal polyps: a cross-sectional study*. Clin Diabetol 2025;14(4):229-236.doi:10.5603/cd.104909, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy i ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 5 %.

Wkład lek. Moniki Storman w powstawanie publikacji określłam jako 75 %, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, przegląd literatury, przeprowadzenie badania, zbieranie danych, statystyka danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu i ostateczne poprawki.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w prac jako część rozprawy doktorskiej lek. Moniki Storman

**Adam
Przybyłkowski**

Adam Przybyłkowski
2025.09.09 14:44:17 +02'00'

.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, dn. 12.09.2025 r.

Prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. *Cross-Sectional Study of Serum Galectin-3 Levels in Patients with Type 2 Diabetes and Colorectal Polyps*. International Journal of Molecular Sciences. 2025; 26(16):7662. <https://doi.org/10.3390/ijms26167662> oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy i ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15 %.

Wkład lek. Moniki Storman w powstawanie publikacji określam jako 75 %, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, przegląd literatury, przeprowadzenie badania, zbieranie danych, statystyka danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu i ostateczne poprawki.

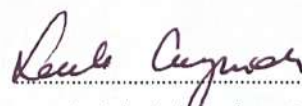
2. Jako współautor pracy pt. *Association between type 2 diabetes and colorectal polyps: a cross-sectional study*. Clin Diabetol 2025;14(4):229-236.doi:10.5603/cd.104909, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy i ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15 %.

Wkład lek. Moniki Storman w powstawanie publikacji określam jako 75 %, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, przegląd literatury, przeprowadzenie badania, zbieranie danych, statystyka danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu i ostateczne poprawki.

3. Jako współautor pracy pt. *Type 2 Diabetes and Gastrointestinal Cancers: Risk Associations and Awareness of Screening Challenges*. Cancers 2025, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy i ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15 %.

Wkład lek. Moniki Storman w powstawanie publikacji określam jako 75 %, obejmował on: przygotowanie zarysu pracy, przegląd literatury, przeprowadzenie badania, zbieranie danych, statystyka danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu i ostateczne poprawki.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w prac jako część rozprawy doktorskiej lek. Moniki Storman



(podpis oświadczającego)