

Az insulinresistentia és a daganat összefüggései

„Hódoló tisztelettel szeressétek azokat a mestereket, akik előttetek jártak” – Rodin

Suba Zsuzsanna, Ujpál Márta

Semmelweis Egyetem, Arc-, Állcsont-, Szájsebészeti és Fogászati Klinika, Budapest

Az insulinresistentia kockázati tényezője az emberiség két legelterjedtebb és legveszedelmesebb betegségcsoportjának, nevezetesen a cardiovascularis kórképeknek és a malignus daganatoknak. Az insulinresistentia-szindróma jól körülhatárolt tünetcsoport, melynek a hyperglycaemia, a zsigeri obesitas, az emelkedett szérumszén-dioxid szint, a csökkent HDL-koleszterinszint (dyslipidaemia), és hypertonia az alapvető kritériumai. Ezek a tényezők többé-kevésbé önmagukban is a daganatos betegségek rizikófaktorai, együttes előfordulásuk azonban halmozott kockázatot jelent. A máj, a vázizomzat és a zsírszövet insulinresistentiája a β -sejtek fokozott aktivitása útján reaktív hyperinsulinaemiához vezet. Az insulin, számos anyagcserehatása mellett, egyúttal növekedési faktor, és fokozza más, insulinszerű növekedési faktorok termelését és mitogén aktivitását, így a hyperinsulinaemia patológiás sejtburjánzást provokálhat. Az insulinresistentia dekompenzált fázisának legfontosabb lelete a hyperglycaemia, amely többféle mechanizmussal vezethet tumorpromócióhoz. Előnyös a daganatsejtek fokozott DNS-szintéziséhez, és fokozza a szabadgyökök felszabadulását, ami károsítja a DNS-t és a repair mechanizmusokban szereplő enzimeket egyaránt. A szérumszén-dioxid magas glükózszintje a fehérjék nem enzimatis glikációjához vezet, és a glikált termékek fokozzák a szabad gyökök, citokinek és növekedési faktorok termelését. Az insulinresistentia fokozott kockázatot jelent emlő-, pancreas-, máj-, vastagbél-, hólyag-, prosztata- és szájüregi rákok vonatkozásában. A mérsékelt emelkedett éhomi plazma-glükózszint diabetes nélkül is emlő-, gyomor- és vastagbél-carcinómák kockázati tényezőjének bizonyult. Az insulinresistentia a daganatok progresszióját is elősegíti. Hyperglycaemiás, illetve diabeteses rákos betegekben magasabb a recidívák és metastasisok aránya és kedvezőtlenebbek a halálozási mutatók is a nem cukorbeteg tumorosokkal összehasonlítva. Az insulinresistentia és a daganatpromóció kapcsolata számos új lehetőséget vet fel a daganatok megelőzése és kezelése terén. Az egészséges táplálkozás, a fizikai aktivitás és a fogyás az insulinérzékenységet javítja, és csökkenti a cardiovascularis és daganatos kockázatot egyaránt. *Magyar Onkológia* 50:127–135, 2006

Insulin resistance is a worldwide risk factor for the two most dangerous human disease groups; namely, for cardiovascular lesions and malignancies. The insulin resistance syndrome have five basic criteria: hyperglycemia, visceral obesity, elevated serum triglyceride level, low HDL-cholesterol level (dyslipidemia) and hypertension. Each of these criteria alone are risk factors for cancer, and they mean together a multiple risk. Insulin resistance of the liver, skeletal muscles, and fatty tissue leads to a reactive hyperinsulinemia by the increased secretory activity of the β -cells. Insulin has diverse metabolic effects, and at the same time is a growth factor. It enhances the production and mitogenic activity of other, insulin-like growth factors, and leads to pathological cell proliferation. In the uncompensated phase of insulin resistance hyperglycemia appears, which promotes tumor genesis by several pathways. The elevated serum glucose level is advantageous for the increased DNA synthesis of the tumor cells. It provokes deliberation of free radicals, which will cause derangement of both the DNA and the enzymes having a role in the repair mechanisms. Hyperglycemia leads to a non-enzymatic glycation of protein structures, and the glycated products enhance the deliberation of free radicals, cytokines and growth factors. Insulin resistance means an enhanced risk for breast, pancreas, liver, colon, bladder, prostate and oral cavity cancers. The moderately increased fasting glucose level is also a risk factor for breast, stomach and colon cancers, even without manifestation of type 2 diabetes. Insulin resistance promotes tumor progression as well. In cancer patients with hyperglycemia or type 2 diabetes, the rate of tumor recurrence, metastatic spread and fatal outcome is higher as compared with the tumor patients without metabolic disease. The correlation between insulin resistance and tumor promotion reveals new possibilities in the prevention and treatment of cancer. The healthy diet, physical activity and weight loss increase insulin sensitivity, and decrease the risk for both cardiovascular diseases and malignancies. *Suba Z, Ujpál M. Correlations of the insulin resistance and tumor. Hungarian Oncology* 50:127–135, 2006

Közlésre érkezett: 2006. május 16.

Elfogadva: 2006. május 25.

Levelezési cím: Dr. Suba Zsuzsanna, Semmelweis Egyetem, Arc-, Állcsont-, Szájsebészeti és Fogászati Klinika, 1085 Budapest, Mária u. 52., Tel.: 1-266-0457, Fax: 1-266-0456, E-mail: suba@szajseb.sote.hu

Történeti áttekintés

Reaven 1988-ban ismertette hipotézisét, melynek lényege, hogy az insulinresistentiát (IR) és a hyperinsulinismust (HI) ok-okozati kapcsolatba állította, és megállapította, hogy ezek számos emberi betegség alapját képezik (62). Korábban a 2-es típusú diabetes szövődményének tartották a cardiovascularis kórképeket, az új teória szerint viszont mindkettő közös talajból sarjad, az insulinresistentiára vezethető vissza.

Az insulin a szervezet csaknem minden sejtjére igen sokoldalú hatást gyakorol. Legfontosabb funkciója a szervezet anabolikus folyamatainak serkentése (36). A pancreas β -sejtjeiben termelődik, és nagy információtartalmú hormonszignálként jut a keringésbe. Transzportrendszeret aktivál a glükóz-, fehérje- és zsírsanyagcserében, és egyúttal gátolja a katabolikus folyamatokat, amelyeket az ellenregulációs hormonok irányítanak. A glükózhomoeosztázis elsősorban a glükózt raktározó és mobilizáló máj, és a glükózt felhasználó insulindependens szövetek (zsír- és izomszövet) működésének egyensúlyától függ (64).

Az insulinresistentia egy komplex kóreléttani állapot, amely nemcsak a csökkent glükózfelvételre vonatkozik, hanem zavarokat okoz a lipid- és fehérjeanyagcserében, a haemostasisban és a kationtranszportban is. Az insulinresistentia a késői posztreceptor-szintű folyamatok zavarával a sejtnövekedést és a sejtosztódást is befolyásolja (37, 38). Reaven látszólag szerteágazó klinikai tüneteket és leleteket vezetett vissza az insulinresistentiára, mint közös etiológiai tényezőre, és az új klinikai entitást metabolicus X-szindrómának nevezte el (63).

Az eredeti koncepció a szénhidrátanyagcsere zavarát, a dyslipidaemiát, az emelkedett húgysavszintet és a hypertoniát foglalta magában, az elhízást a későbbiekben csatolták a szindróma alapvető tüneteikhez. Ez a komplex anyagcserezavar a szív- és érrendszeri betegségek jelentős rizikófaktorának bizonyult (8).

Csaknem két évtized telt el az insulinresistentia felfedezése óta, de kóroki szerepe máig is érvényes, bár az összefüggések egyre bonyolultabbnak tűnnek. A metabolicus szindrómát jéghegyhez szokták hasonlítani, melynek döntő tömege, az insulinresistentia-hyperinsulinaemia, a tenger mélyén rejtőzik, és kiemelkedő, jeges csúcsai az egyes tüneteket képviselik (18).

Az ezredforduló táján további összefüggéseket fedeztek fel az insulin-stimulálta glükózfelvétel zavara és az immunrendszer defektusai között (17, 60). Széleskörű klinikai, epidemiológiai és kísérletes vizsgálatok során kiderült, hogy az insulinresistentia nemcsak a 2-es típusú diabetes és a cardiovascularis kórképek előfutára, hanem kapcsolatot mutat a daganatok keletkezésével és terjedésével is (9).

Mindezek alapján megállapítható, hogy a metabolicus szindróma egy folyamatosan progrediáló komplex anyagcserezavar, melynek során az egyes komponensek száma és súlyossága fokozódik (8). Idővel különféle betegségekbe torkollik:

elsősorban 2-es típusú diabetes, cardiovascularis betegség, daganat, vagy ezek kombinálódása a klinikai manifesztáció jelen ismereteink szerint (21). Hogy melyik kórkép mutatkozik először a szindróma talaján, az feltehetőleg számos egyéb tényező (pl. környezeti ártalmak, genetikai adottságok) kölcsönhatásán múlik (16).

Manapság a metabolicus szindróma igen nagy jelentőséggel bír, tekintettel arra, hogy a fejlett országokban járványszerűen terjed. A „nyugati életstílus” (mozgásszegénység, fokozott szénhidrát- és zsírfogyasztás, elhízás) terjedése kedvez a súlyos következményekkel járó insulinresistentia kialakulásának (23). A metabolicus szindróma és a 2-es típusú diabetes közös kockázati tényezője az emberiség két legelterjedtebb és legveszedelmesebb betegségcsoportjának, nevezetesen a cardiovascularis kórképeknek és a malignus daganatoknak (16). Ebből következik, hogy világszerte rendkívüli erőfeszítések történnek az insulinresistentia pontos mechanizmusának tisztázására, és a megelőzés lehetőségeinek felderítésére.

Az insulinresistentia és a tumorgenezis kapcsolata közel 10 éve foglalkoztatja a klinikusokat és a kutatókat világszerte. A magyar szakirodalomból ez a téma csaknem teljesen hiányzik, annak ellenére, hogy a diabétesssel és a metabolicus szindrómával számos magyar nyelvű könyv, monográfia és közlemény foglalkozik (31, 32, 58, 59, 73, 75, 78). Ezt a hiányt szeretnénk némiképp pótolni egy átfogó irodalmi áttekintéssel.

Az insulinresistentia és a daganatok kockázata

A metabolicus szindróma (szinonimák: insulinresistentia-szindróma, praediabetes) ma már jól körülhatárolt tünetcsoport, melynek a hyperglycaemia, a zsigeri obesitas, az emelkedett szérumszénhidrogén-szint, a csökkent HDL-koleszterinszint (dyslipidaemia), és a hypertonia az alapvető kritériumai (30). Ezek a tényezők többé-kevésbé önmagukban is a daganatos betegségek rizikófaktorai, együttes előfordulásuk azonban halmozott kockázatot jelent.

A hyperinsulinaemia és a malignus daganat

Az insulinresistentia első, részlegesen kompenzált fázisában a β -sejtek fokozott aktivitása reaktív hyperinsulinaemia útján törekszik arra, hogy a plazma glükózsztíve fiziológiás maradjon. Ennek a kompenzációs mechanizmusnak azonban nagy ára van (38).

Az insulinreceptor bizonyos mutációi következtében elvesz az insulin glükóztanszportot és glikogénszintézist serkentő hatása, mitogén effektusa viszont megmarad (36). Ez azt jelzi, hogy az insulin meglehetősen divergáló folyamatokat indukál celluláris szinten, és ezek sérülékenysége nem párhuzamosan alakul (39). Tumorindukció lehetősége merül fel azért, hogy a perifériás glükózfelvételre vonatkozó insulinresistentia mellett az insulin sejtproliferációs hatása meg-

marad, és a reaktív hyperinsulinaemia patológiás sejtburjánzást provokál (37, 53).

A klinikai adatok ellentmondásosak a hyperinsulinaemia daganatkeltő hatását illetően. Az insulin, számos anyagcserehatása mellett, egyúttal növekedési faktor, amely fokozza más, insulin-szerű növekedési faktorok (IGF-ek) termelődését és mitogén aktivitását (39, 54).

Számos adatunk van arra vonatkozóan, hogy a hyperinsulinaemiával járó obesitas és 2-es típusú diabetes fokozott kockázatot jelent emlőrák, endometriális carcinoma és colorectalis tumorok vonatkozásában (19, 34, 40). Az insulin-mediált tumorigenezis pontos mechanizmusa nem tisztázott, de feltehetőleg a fokozott DNS-szintézis, az apoptózis gátlása és a nemi hormonok egyensúlyának felborulása szerepet játszik a tumorsejt-proliferációban.

Az insulinszint csökkentését többféle módszerrel érhetjük el. A fizikai aktivitás, a fogyás és a rostdús étrend mérsékli az insulinszintet, és egyúttal a daganatos kockázatot is (30, 50, 52). Az insulinérzékenység ma már gyógyszeresen is fokozható, és ezáltal csökken a hyperinsulinaemia. Ez a lehetőség a daganatok megelőzésében is ígéretesnek tűnik.

A daganatok progressziója, az áttétképzés és a mortalitás is fokozódik hyperinsulinaemia hatására. Egyes szerzők szerint mirigyhám-eredetű malignus tumorok (májrák, pancreascarcinoma, prostatocarcinoma) progressziója végzetesen felgyorsul a magas insulinszint hatására, ugyanakkor ilyen összefüggést garat- és gégedaganatok esetében nem találtak (5). A diabeteshez csatlakozó malignus daganatok általában rosszabb prognózisúak, bár ezekben az esetekben az insulinszint nagyon eltérő lehet. Colon- és emlőcarcinomák esetében figyelték meg, hogy a tumorok főleg 8-10 éve fennálló 2-es típusú diabetes talán jelentkeznek, ami arra utal, hogy korábbi, hosszadalmas hyperinsulinaemiás állapotok provokálják a malignus folyamat kialakulását (49, 51). Prostatocarcinomák prospektív vizsgálata során kimutatták, hogy a hyperinsulinaemia kedvezőtlen prognózist jelent, a daganatok agresszivitása fokozódik, és a mortalitás is magasabb (33).

Az insulinszerű növekedési faktorok (IGF-ek) és a malignus daganat

Az insulin fokozza a növekedési faktorok felszabadulását és azok mitogén aktivitását. Az insulinresistentia és a következményeként kialakuló hyperinsulinaemia egyúttal az IGF-szint emelkedésével jár.

Az insulinszerű növekedési faktorok elsődleges szerepe a prae- és postnatalis növekedés és az öregedési folyamat szabályozása. Irányítják a sejtek növekedését, proliferációját, differenciálódását és olykor malignus elfajulását (12, 55, 87). Számos epidemiológiai megfigyelés utal arra, hogy a keringésben az IGF-I, és az IGF-I-kötő protein szintje szoros kapcsolatban áll a karcinogenezissel (29, 46, 52, 90). A tumorigenezis szempontjából a biológiailag hozzáférhető, proteinkö-

tés nélküli IGF-I-szint a meghatározó. Emelkedett IGF-I-szint, illetve csökkent IGF-I-kötő proteinszint esetén fokozott az emlő-, prosztata-, és coloncarcinomák kockázata (69).

A keringő IGF-I-szint alakulása genetikai tényezők és környezeti hatások kölcsönhatásán múlik. Jelentős hatása van az étkezésnek és az életmódnak az IGF-I-szintre. A kizárólag növényeket tartalmazó vega-, és a növény-, tojás-, tejtermék összetételű, húsmentes vegetáriánus étrend kifejezetten csökkenti a cirkuláló IGF-I-szintet, és ezáltal a daganatok kockázatát is (2). Az energiadús táplálkozás fokozza a biológiailag aktív IGF-I szintjét, és egyúttal daganatos betegségre hajlamosít (28). A magas glycaemiás indexű édességek fogyasztása feltehetőleg a mobilizálódó insulin és IGF-I együttes hatása miatt jelent fokozott daganatkockázatot (3, 81).

Az életmód szintén meghatározó tényező az IGF-I-szint alakulása szempontjából. A mozgásszegény, ún. „nyugati életforma” hatására emelkedik, az aktív, sportos egyéneknél csökken a növekedésifaktor-koncentráció. Epidemiológiai megfigyelések szerint a fizikai aktivitás jótékony hatású az emlő-, a colon- és a prostatadaganatok rizikójának csökkentésére, sőt a már kialakult daganatok prognózisát is javítja (30, 50, 52). Ez, legalábbis részben a szérumbiologikailag aktív IGF-I-szintjének csökkenésével magyarázható.

Az IGF-rendszer és az insulin szoros kölcsönhatásban van egymással. Az IGF-I kémiai szerkezete az insulinéhoz hasonló, mindkettőnek mitogén és antiapoptotikus hatásai vannak. Az IGF-I képes az insulinreceptorhoz kapcsolódni, bár kisebb affinitással és kisebb hatásfokkal. A fentiek alapján felmerül a lehetőség, hogy az IGF-I-receptorok blokkolásával új terápiás lehetőségek nyílnak meg a daganatok kezelésében (68).

A hyperglycaemia és a malignus daganat

Az insulinresistentia második, dekompenzált fázisának legfontosabb lelete a hyperglycaemia. A hosszasan fennálló hyperinsulinaemiát követően a β -sejtek secretiós kapacitása kimerül, és a plazma-glükózsztint emelkedésével kialakul a 2-es típusú diabetes.

A hyperglycaemia többféle mechanizmussal vezethet tumorpromócióhoz. A bőséges glükózkínálal nagyon előnyös a daganatsejtek fokozott DNS-szintéziséhez. A glükóz pentóz-foszfát irányú metabolizmusa a malignus tumorok anyagcseréjének egyik legjellemzőbb sajátossága. A hyperglycaemia következtében fokozódik a szabadgyökök felszabadulása, és oxidatív stressz alakul ki, ami károsítja a DNS-t és a repair mechanizmusokban szereplő enzimeket egyaránt (35, 58, 67, 83). A magas vércukorszint hatására fokozódik a citokintermelés, ami szintén károsan befolyásolja a sejtciklust. A diabeteses microangiopathia és a következményes szöveti hypoxia kedvez a daganatsejtek anaerob glikolízisének.

A szérumbiologikailag magas glükózsztintje a fehérjék nem enzimatisz glikációjához vezet (6). Felszaporodnak a glikációs végtermékek (advanced glycation

end products, AGE-k), melyek fokozzák a szabad gyökök, citokinek és növekedési faktorok képződését (6, 86). Károsítják az extracelluláris matrix-struktúrákat, ami fokozott basális membrán-permeabilitáshoz vezet, és ezáltal kedvez a tumorok terjedésének (11). A diabeteses anyagcserezavar hatására a szövetekben emelkedik a matrix metalloproteináz (MMP) szintje, ami elősegíti a tumorok terjedését és az áttétképzést is (13). Az AGE végtermékek fokozzák speciális szöveti receptoraik (RAGE) expresszióját, ezek újabb ismereteink szerint a rákos sejtek invázióját is elősegítik. A RAGE-expresszió szoros kapcsolatot mutat oralis carcinomák progressziójával (7, 70).

Az aktivált glükóztanszport serkentése az insulin egyik legfontosabb hatása (14). A glükóztanszportáló rendszer (GLUT) fehérjei a sejtmembrán integráns részének tekinthetők, feladatuk a glükózmolekula bejuttatása a sejtbe a kettős lipidrétegen keresztül (41). A magasabb GLUT-szint fokozott intracelluláris glükózkonzentrációt eredményez, és ez kedvez a daganatok növekedésének és terjedésének (43).

A diabetes mellitus fokozott kockázatot jelent emlő-, pancreas-, máj-, vastagbél-, hólyag-, prosztata- és szájüregi rákok vonatkozásában (49, 51, 76, 82, 84, 85). A mérsékelten emelkedett éhomi plazma-glükózszt diabetes nélkül is emlő-, gyomor- és vastagbél-carcinomák kockázati tényezőjének bizonyult több klinikai tanulmány szerint (49, 51, 89). Újabban a gyakori édességfogyasztáshoz társuló glycaemiás terhelést is bizonyos tumorok rizikófaktorának tartják (3, 81).

Az emelkedett vércukorszint a daganatok progresszióját is elősegíti. Hyperglycaemiás, illetve diabeteses rákos betegekben magasabb a recidívák és metastasisok aránya és kedvezőtlenebbek a halálozási mutatók is a nem cukorbeteg tumorosokkal összehasonlítva (65). Ez arra utal, hogy diabeteses tumoros betegek esetében a vércukorszint szigorú kontrollja javítja az életkilátásokat. Figyelemre méltó, hogy nem diabeteses, rákos betegek adjuváns kezelésére vércukorszint-csökkentő szereket is sikerrel alkalmaznak (42).

A centrális (zsigeri típusú) elhízás és a malignus daganat

Az elhízás a metabolicus syndroma egyik lényeges komponense. Elsősorban a hasi, zsigeri elhízás áll szoros kapcsolatban az anyagcsere rendellenességeivel. A hasi zsírtömeg felszaporodása az insulinresistentia jelentős rizikótényezője (30). Prediktív tényezője az örökös triászoknak; a 2-es típusú diabetesnek, a cardiovascularis kórképeknek és a malignus daganatoknak.

Az obesitas folyamánként dyslipidaemia hypertonia és glükóztolerancia alakul ki, amelyek a metabolicus syndroma további komponensei (47).

A visceralis zsírtömeg csökkent insulinérzékenysége és a hyperinsulinaemia miatt fokozott a lipolysis. A hasi zsírszövetből nagy mennyiségű szabad zsírsav (FFA) és lipoprotein áramlik a portalis keringésbe. Ez a többlet gátolja a glükózfelhasználást és -raktározást a májban, így tovább

fokozza az insulinresistentiát (74). Mivel a szabad zsírsavak csökkentik a máj insulinérzékenységet, a szisztémás keringésben emelkedik a glükóz- és az insulin szint egyaránt. Ez lehet az alapja a fokozott diabeteskockázatnak és az atherogen cardiovascularis betegségek kialakulásának. Mivel a szérumban emelkedett glükóz-, insulin- és IGF-szintje a daganatok keletkezésében is jelentős szerepet játszik, érthető, hogy a centrális elhízás fokozza a tumorkockázatot.

Az elhízás, az insulinresistentia és a tumorge-nezis kapcsolatában a szabad zsírsavak és a dyslipidaemia káros hatása mellett a zsírszövet endokrin funkciója is nagy szerepet játszik (48). A nagy tömegű zsírszövetben fokozott az adipocitokinek termelése (TNF- α , leptin, resistin, adiponectin, IL-6 stb.) (88). Az adipocitokinek befolyásolják a szövetek insulinérzékenységet és a glükózanyagcserét, így kapcsolatot teremtenek az elhízás és az insulinresistentia között (61). A citokinek ezenkívül elhúzódó gyulladásos folyamatokat tartanak fenn, és némelyik (pl. a TNF- α) jelentős szerepet játszik a perifériás szövetek insulinresistentiájának kialakulásában és közreműködik bizonyos daganatok keletkezésében és terjedésében is (1, 83).

Az obesitas gyakran évekkal megelőzi a diabetes mellitus, a cardiovascularis betegségek és a daganatok kialakulását. A testsúly idejekorán való csökkentése megelőzheti azt insulinresistentia kialakulását, azáltal, hogy kedvezően alakulnak a lipidszintek, csökken a glycaemia és a hyperinsulinaemia, és visszaszorul a gyulladásos citokinek termelése.

Kanadai epidemiológiai vizsgálatok igazolták, hogy a jelentős súlyfölség a malignus daganatok 7,7%-ának kialakulásában szerepet játszott. Az elhízáshoz társuló tumorok között szerepeltek a nyirok- és vérképző szervek daganatai, valamint a gastrointestinalis tractus, a vese, az emlő, a pancreas, az ovarium és a prostata carcinomái (57).

Az elhízás a daganatok progresszióját is jelentősen befolyásolja. Obese emlő- és coloncarcinomás betegeknél megfigyelték, hogy a fizikai aktivitás és a fogyás csökkenti a recidívák és metastasisok esélyét, és javítja az életkilátásokat (15).

A dyslipidaemia és a daganatos kockázat

Az insulinresistentia/hyperinsulinaemia a lipidanyagcsere komplex zavarával társul, amit dyslipidaemiának nevezünk (78). Az insulinresistentia a lipolyticus folyamatok zavarát okozza, csökken a lipoprotein-lipáz, és nő a hepaticus lipáz aktivitása. Metabolicus syndromában típusos lelet a VLDL-, az LDL- és a triglicerid-szintemelkedés, valamint a HDL-csökkenés (79).

Az insulin fiziológiásan gátolja az FFA felszabadulását, csökkenti a plazma glükózszt, így csökken a hepaticus VLDL-secretio. Insulinresistentia esetén fokozódik az FFA-felszabadulás, emelkedik a szérumban glükózszt és fokozódik a VLDL-képződés. A HDL-koleszterinszt csökkenése szintén a VLDL-anyagcsere zavarával kapcsolatos (27, 74).

Diabetes mellitusban és metabolicus syndromában a lipoproteinek trigliceridtartalma magas, és a szérum trigliceridszintje párhuzamosan alakul az insulinresistentia mértékével, a szérum-insulinszinttel és a testtömegindexszel, és fordítottan arányos a HDL-szinttel. Ebből adódik, hogy a magas trigliceridszint az insulinresistentia egyik legmegbízhatóbb indikátora (59). A hypertriglyceridaemia részben a szükséges szubsztátok túlkínálatának, részben a lipoproteinlipáz-aktivitás csökkenésének következménye. Insulinresistens egyénben lipidterhelést követően a magas trigliceridszint tartós, akár 12 óráig is fennmarad. Nő a VLDL-szintézis és lassul a triglicerid eltűnése az érpályából (75).

A dyslipidaemia és a malignus daganatok kapcsolatát vastagbél- és emlőrákok esetében figyelték meg. A túlzott telített zsír-fogyasztás és a következményes insulinresistentia kockázati tényezőnek tekinthető. A hypertriglyceridaemia és a daganatok kapcsolatát epidemiológiai és klinikai vizsgálatok is igazolták (49, 51).

A lipidek által szabályozott jelátviteli utak, ezen belül a peroxisoma proliferátor-aktivált receptorok (PPAR) szerepet játszanak az insulinresistentia, a lipoproteinanyagcsere-zavar, és a következményes betegségek kialakulásában. Az aktivált PPAR egy másik, jóval sokrétűbb nukleáris receptorral, a retinoid-X-receptorral (RXR) együtt egy heterodimer komplexet alkot és ennek tagjaként vesz részt a transzkripció szabályozásában. Feltételezhető, hogy a peroxisomák fokozott zsírsavoxidációs aktivitása DNS-károsodást eredményez, és ezáltal malignus transzformációt indukál (26).

Az insulinresistentia, a hipertonia és a malignus daganat

A hipertonia patológiája nem egységes, többféle mechanizmus talaján alakulhat ki. Rendszerint szoros kapcsolatot mutat az insulinresistentiával és a hyperinsulinaemiával (4, 44).

Az insulinresistentia és a következményes hyperinsulinaemia a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitásával társul, ami vasoconstrictor hatású. Csökken a vasodilatátor prosztaglandinok szintézise, és a nitrogénoxid-felszabadulás. Fokozódik a renin-angiotensin rendszer aktivitása. Fokozódik a vesetubulusokban a nátriumreabszorpció, ami a plazmavolumen növeli. Mindezek az érszűkítő és plazmavolumen-növelő mechanizmusok hypertoniához vezetnek (62).

A hipertonia és a daganatpromóció kapcsolatáról nincs sok adatunk, de vannak tanulmányok, amelyek alátámasztják, hogy hypertoniás egyéneknél nemcsak a cardiovascularis betegségek, hanem a daganatok kockázata is fokozott. Saját vizsgálataink során epidemiológiai összefüggést találtunk a nyálmirigydaganatok és a hipertonia előfordulása között (77). Hormonfüggő női daganatok esetében megállapították, hogy a menopausa után a hipertonia az obesitástól független kockázati tényező (72).

Mindezek alapján feltételezhető, hogy a hipertonia és a malignus daganat az insulinresistentia jéghegyének különálló csúcsai.

Az életmód hatása a metabolikus és daganatos kockázatra

Az étrend és a malignus daganat

A táplálkozás meghatározó szerepet játszik az energiaegyensúly és az anyagcsere-folyamatok alakulásában. Az étkezési szokások az insulinresistentiát és a daganatos kockázatot egyaránt jelentősen befolyásolják (45).

Az antioxidáns vitaminokat (A, E, C) tartalmazó étrend jótékony hatású, közömbösíti a reaktív oxigén- és nitrogéntartalmú szabad gyököket (10). A szabad gyökök és gyökfogók egyensúlya a szervezetben azért fontos, mert csökkenti a cardiovascularis szövődemények és a daganatok esélyét egyaránt. A telített zsírokban gazdag, energiadús táplálék hatására emelkedik a szérum szabadzsírsav-, koleszterin- és trigliceridszintje, ami fokozza az insulinresistentiát, emeli az insulin- és IGF-szinteket, és ezáltal az atherosclerosis és a malignus daganatok kockázati tényezője (74). A magas glycaemiás indexű szénhidrátok fogyasztása a következményes hyperglycaemia és hyperinsulinaemia útján vezethet tumorok kialakulásához (3, 81).

La Vecchia és mtsai elsősorban szájjüregi- és felső légúti carcinomák esetében mutatták ki, hogy a bőséges zöldség-, gyümölcs-, sárgarépa- és olívaolaj-fogyasztással járó ún. mediterrán diéta jelentős védő hatást fejt ki. Csökkenti a cardiovascularis és daganatos kockázatot egyaránt (45). Az étrend jótékony hatása egyes déli országokban még a dohányzás daganatkeltő hatását is ellensúlyozza.

Az étkezés nemcsak a szájjüregben és az emésztőtraktusban (oesophagus, gyomor, rectum) fejt ki lokális hatását, hanem az anyagcsere befolyásolása útján szisztémás hatásai is vannak. Emlő-, prosztata- és ovariumcarcinomák esetében is megfigyelték, hogy az energiadús táplálkozás fokozza a tumorkockázatot, és a már kialakult daganatok növekedését és terjedését is hátrányosan befolyásolja (28). A túlzott édességfogyasztás emlő-, gyomor- és orális carcinomák rizikófaktórának bizonyult (3).

Az alkohol szerepe az insulinresistentia és a daganatok kialakulásában

Epidemiológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy a mérsékelt, rendszeres alkoholfogyasztás fokozza az insulinérzékenységet, és csökkenti a 2-es típusú diabetes és a cardiovascularis betegségek kockázatát (25). Ezzel szemben a két véglet, a teljes absztinencia és a mértéktelen ivás egyaránt fokozza az insulinresistentia esélyét.

Az alkoholfogyasztás sokrétűen befolyásolja az anyagcsere-folyamatokat, különös tekintettel a lipidmetabolizmusra. A mértékletes alkoholfogyasztás (napi 20 g alatt) javítja a lipidprofilot, fokozza az insulinérzékenységet, csökkenti a derékterfogatot és a szérum insulinszintjét. Az elfogyasztott alkohol mennyiségével párhuzamosan, dóziszfüggően nő a szérum HDL-koleszterinszintje.

A szérumszint trigliceridszint a mértékletes ivóknál előnyösen csökken, a nagyivóknál pedig magasabb a nem alkoholizálókkal összehasonlítva. Ismeretes a mérsékelt mennyiségű alkohol cardio-protectív hatása, ami azzal magyarázható, hogy csökkenti a vér alvadákonyságát, javítja a dyslipidaemiás rendellenességeket, és antioxidáns hatása révén a lipoxidációt is csökkenti (66).

Az adiponectin a zsírszövetben termelődő, hormonszerű anyag. Az adiponectinszint párhuzamosan alakul az insulinérzékenységgel és fordítottan arányos az elhízással (22). Úgy tűnik, hogy fontos endogén tényezőként az insulin hatását fokozó szerepe van. Középkorú férfiakon végzett klinikai vizsgálatok során igazolták, hogy a mérsékelt alkoholfogyasztás fokozza az adiponectinszintet és mérsékli a TNF-alfa-szintet, így csökkenti az insulinresistencia rizikóját (71).

Az elhízás és az alkoholfogyasztás kapcsolatát nehéz megítélni, mivel a zsírlerakódásban az életmód és az étrend is jelentős szerepet játszik. Egy-két deci bor előnyös metabolikus hatású, de jelentősebb mennyiség már olyan többletenergiaforrás, ami hízáshoz vezethet.

Az alkohol hatása a tumorgenezisre kevésbé tisztázott. A tiszta ethanol nem karcinogén, de a metabolizálása során keletkező acetaldehid és a különféle italokban előforduló adalékanyagok szerepet játszhatnak a tumorindukcióban. A tömény italok krónikus irritáló hatást fejtenek ki a tápcsatornában, ami krónikus gyulladáshoz, fokozott regenerációhoz, szabad gyökök és citokinek felszabadulásához vezet (83). Az alkohol jelentős kockázati tényező a szájnyálkahártya, a garat és a gége rákjaira vonatkozóan, különösen dohányzással kombinálva (56). Más régiók nem kerülnek közvetlen kapcsolatba az alkohollal, így elsősorban a posztreszorptív, metabolikus hatások érvényesülnek, pl. a máj esetében.

Figyelembe véve az alkohol sokrétű metabolikus hatását, kétségtelen, hogy a túlzott alkoholfogyasztás a lipidanyagcsere kedvezőtlen alakulásával és az insulinresistencia provokálásával a tumorok kockázati tényezője lehet. A mérsékelt alkoholfogyasztás és a daganatok kapcsolata a jövőben tisztázásra vár.

A dohányzás, az insulinresistencia és a malignus daganat

A dohányzás jól ismert etiológiai tényezője a cardiovascularis betegségeknek és a malignus daganatoknak egyaránt.

A tartós dohányzás többféle mechanizmussal csökkenti az insulinérzékenységet, ami részben megmagyarázhatja, hogy mindkét betegségecsoport kialakulásában jelentős szerepet játszik (20). A dohányzás, feltehetőleg a nikotin és CO hatása eredményeként, vasoconstrictiót okoz, gátolja a nitrogénoxid-felszabadulást, emeli a vérnyomást, és csökkenti a vérátáramlást az izmokban. Ennek hatására perifériás insulinresistencia jön létre. A szövetek oxigenizációját a dohányfüsttel belélegzett szénmonoxidból keletkező karboxihemoglobin is csökkenti. Dohányos betegekben jellemző

lelet a dyslipidaemia, kialakul az insulinresistencia jellemző magas triglicerid- és alacsony HDL-koleszterinszint.

A dohányzás a legfontosabb exogén tényező, amely a szabadgyökös reakciókat fokozza. A túlzott mértékű szabadgyök-képződés és az antioxidáns rendszer csökkent aktivitása jellemző az insulinresistens állapotra. Az oxidatív stressz hyperglycaemiában a glükóz autooxidációja és a proteinglikáció következtében lép fel (73).

A dohány és égéstermékai világszerte a legfontosabb rákkeltő anyagoknak tekinthetők. Szerepet játszanak a szájüreg, a felső légutak, a tüdő, az emésztőtraktus és a húgyhólyag rákjainak kialakulásában, de további szervek daganatos betegségeiben is szóba jön karcinogén hatásuk (24). Nem vitás, hogy a dohányfüst közvetlen hatást gyakorol a légutakra és az emésztőrendszer felső szakaszára. Figyelemre méltó viszont a dohányzás insulinresistentiát és oxidatív stresszt provokáló aktivitása, amely indirekt úton számos szervben elősegítheti daganatok kialakulását.

Az öregedés szerepe a metabolikus és a daganatos kockázatban

Az öregedés olyan fiziológiai állapot, amely az insulinérzékenység fokozatos csökkenésével jár. Az öregedéssel megváltozik a sejtek anyagcseréjének, növekedésének és osztódásának mechanizmusa (80).

Az öregedéssel fokozódik az oxidatív stressz és a fehérjék nem enzimatisz glikációja, ami károsítja a sejtek növekedését és proliferációját. Az idős ember sejteinek a genetikai állománya sérülékenyebb, és a reparáló mechanizmusok is könnyebben kisiklanak.

Az öregedés számos betegség prediktív tényezője. A hypertonia, a szívkoszorúér-betegség, a stroke, a 2-es típusú diabetes és a daganat prevalenciája a korrallal növekszik. Prospektív vizsgálatok során kimutatták, hogy megtartott insulinérzékenységű idős betegekben a korrallal járó betegségek jóval ritkábban fordulnak elő, míg a hasonló korú insulinresistens csoportban halmozódott a cardiovascularis betegség, a hypertonia, a 2-es típusú diabetes és a rák (21). Úgy tűnik, hogy az időskori insulinresistencia jelentős szerepet játszik a korrallal járó betegségek kialakulásában.

Az insulinresistens állapotok és a daganatok megelőzésének összefüggése

A rosszindulatú daganatos megbetegedések hazai halálozási aránya nagyon kedvezőtlen. Az európai statisztikai adatok szerint rákmortalitás és -incidencia tekintetében férfiaknál az első, nőknél a második helyet foglaljuk el (56). Mivel a daganatos betegségek Magyarországon különlegesen súlyos népegészségügyi problémát jelentenek, minden lehetőséget meg kell ragadni annak érdekében, hogy a kedvezőtlen tendenciát megfékezzük.

Az insulinresistencia és a daganatpromóció kapcsolata számos új lehetőséget vet fel a daganatok megelőzése és kezelése területén.

A daganatok megelőzésében egyre inkább teret nyer az életmód és a táplálkozás kérdése. A fizikai aktivitás és a fogyás az insulinérzékenységet javítja, és csökkenti a cardiovascularis és daganatos kockázatot egyaránt (15). Az energiadús, bőséges, telített zsírt és szénhidrátot tartalmazó diéta insulinresistentiához, és áttételesen daganatos betegséghez vezet. Az anyagcserefolyamatokat kedvezően befolyásoló antioxidáns vitaminok, rostos zöldséfék és gyümölcsök fogyasztása a rákprevencióban is szerepet játszik (10, 45). Sajnos hazánkban a hosszú tél, és a zöldség-gyümölcsárak drágasága széles néprétegeket megfoszt az egészséges táplálkozás lehetőségétől. Finnországban központi ártámogató intézkedésekkel szorgalmazták a zöldségfogyasztást, és ezzel jelentős javulást értek el az egészségügyi mutatókban, különös tekintettel a gyomor-béltraktus rákjaira. Célszerű továbbá a magas glycaemiás indexű édességek fogyasztásának mérséklése, mivel ezek különösen genetikailag prediszponált egyéneknél és idős embereknel elősegítik az insulinresistentia és a daganatok kialakulását (3, 81).

A daganatok kezelése területén is számos lehetőség kínálkozik az insulinresistentia és a daganatprogresszió kapcsolatát ismerve. Ma már jól ismert tény, hogy számos daganat (emlőrák, coloncarcinoma, prostatarák) terjedése, és a mortalitás is kedvezően befolyásolható a fizikai aktivitás fokozásával, a fogyással, és a mediterrán diétával (15, 28, 45). Rendelkezésünkre állnak insulinérzékenységet fokozó szerek, amelyek diabeteses rákos betegek kezelésében az euglycaemia fenntartásával a daganatok terjedését is megfékezik (42). Felmerül továbbá, hogy az IGF-I-receptorok blokkolásával további lehetőségek nyílnak meg a daganatok adjuváns kezelésére. Az oxidatív stressz csökkentése érdekében a dohányzás elhagyásán kívül antioxidáns vitaminok bőséges fogyasztása célszerű, ami a daganatok progresszióját mérsékeli.

A daganatterápia terén is figyelemre méltó a mérsékelt alkoholfogyasztás insulinérzékenységet növelő hatása. A vörösbor cardioprotectiv hatását régóta ismerjük. Újabban felmerül, hogy a teljes absztinenciával szemben a mértékletes alkoholfogyasztás előnyösebb, mert mérsékli az insulinresistentiát, és ezáltal a daganatos beteg életkilátásait javítja (66, 71).

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy az egészséges életmód, a fizikai aktivitás és a korszerű táplálkozás jelentős szerepet játszik mind a cardiovascularis, mind a daganatos betegségek megelőzésében. Daganatos betegek esetében fel kell deríteni, és kezelni kell a latens insulinresistentiát. Az étrend és az életmód megváltoztatásával és az insulinérzékenység javításával mérsékelhető a tumor progressziója és csökkenthető a mortalitás.

Irodalom

- Agarwall GB, Natarajan, K. Tumor necrosis factors: developments during the last decade. *Eur Cytokine Netw* 7:93-124, 1996
- Allen NE, Appleby PN, Davey GK, et al. The associations of diet with serum insulin-like growth factor I and its main binding proteins in 292 women: meat-eaters, vegetarians, and vegans. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 11:1441-1448, 2002
- Augustin LS, Galeone C, Dal Maso L, et al. Glycemic index, glycemic load and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 112:446-450, 2004
- Barna I. Hypertonia és metabolikus szindróma kapcsolata. *Metabolizmus* 1:220-225, 2003
- Balkau B, Kahn H, Courbon D, et al. Hyperinsulinemia predicts fatal liver cancer but is inversely associated with fatal cancer at some other sites: The Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 24:843-849, 2001
- Beisswenger PJ, Szwergold BS, Yeo KT. Glycated proteins in diabetes. *Clin Lab Med* 21:53-58, 2001
- Bhawal UK, Ozaki Y, Nishimura M. Association of expression of receptor for advanced glycation end products and invasive activity of oral squamous cell carcinoma. *Oncology* 69:246-255, 2005
- Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 27:824-830, 2004
- Bloomgarden ZT. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: Mediators, pediatric insulin resistance, the polycystic ovary syndrome, and malignancy. *Diabetes Care* 28:1821-1830, 2005
- Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, et al. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 12:1091-1094, 2003
- Brownlee M. Negative consequences of glycation. *Metabolism* 49(Suppl 1):9-13, 2000
- Carboni JM, Lee AV, Hadsell DL, et al. Tumor development by transgenic expression of a constitutively active insulin-like growth factor I receptor. *Cancer Res* 65: 3781-3787, 2005
- Chambers AF, Matrisian LM. Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst* 89:1260-1270, 1997
- Charron MJ, Lodish HF. Molecular physiology of glucose transporters. *Diabetes Care* 13:209-218, 1990
- Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer management. *J Clin Oncol* 20:1128-1143, 2002
- Clark AM, Raine K, Raphael D. The American Cancer Society, American Diabetes Association, and American Heart Association joint statement on preventing cancer, cardiovascular disease and diabetes: Where are the social determinants? *Diabetes Care* 27:3024, 2004
- Cseh K, Baranyi É, Winkler G. The role of cytokines of the innate and adaptive immune system in the regulation of insulin resistance. *Diabetologia* 42:497-498, 1999
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14:173-194, 1991
- Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S, et al. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 47:111-120, 1998
- Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 339:1128-1130, 1992
- Facchini FS, Hua N, Abbasi F, et al. Insulin resistance as a predictor of age related diseases. *J Clin Endocrinol Metabol* 86:3574-3578, 2001
- Fasshauer M, Paschke R. Regulation adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 46:1594-1603, 2003
- Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 27:2444-2449, 2004
- Franceschi S, Talamini R, Barra S, et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx and esophagus in Northern Italy. *Cancer Res* 50:6502-6507, 1990
- Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC. Alcohol consumption and the prevalence of the metabolic syndrome in the U.S.: A cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 27:2954-2959, 2004
- Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-

- related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 98:2005-2010, 2001
27. Gerő L. Lipidanyagcsere-zavarok cukorbetegségben I. A diabetesre jellemző lipideltérések és azok mechanizmusa. *Diabetologia Hungarica* 6:766-771, 1998
 28. Giovannucci E, Pollak M, Liu Y, et al. Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships in men. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 12:84-89, 2003
 29. Gupta K, Krishnaswamy G, Karnad A, et al. Insulin: A novel factor in carcinogenesis. *Am J Med Sci* 323:140-145, 2002
 30. Halmos T, Jermendy Gy. Metabolikus X szindróma az ezredfordulón. (Elméleti vonatkozások és gyakorlati teendők). *Orvosi Hetilap* 141:2701-2710, 2000
 31. Halmos T, Jermendy Gy. (szerk.) Diabetes mellitus, elmélet és klinikum. Medicina Budapest, 2002
 32. Halmos T, Kautzky L, Suba I. (szerk.) Metabolicus syndrome. Medicina, Budapest, 2005
 33. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia: A prospective risk factor for lethal clinical prostate cancer. *Eur J Cancer* 41:2887-2895, 2005
 34. Hirose K, Toyama T, Iwata H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-1 and breast cancer risk in Japanese women. *Asian Pac J Cancer Prev* 4:239-246, 2003
 35. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer* 3:276-285, 2003
 36. Kahn CR, Folli F. Molecular determinant of insulin action. *Hormone Res* 39(Suppl 3):93-101, 1993
 37. Kahn CR. Insulin action, diabetogenes and the causes of type II diabetes. *Diabetes* 4:1065-1081, 1994
 38. Kahn CR. Insulin receptors and insulin signalling in normal and disease states. In: Alberti KGM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen, H.(eds): *International Textbook of Diabetes mellitus*. 2nd ed.. John Wiley and Sons, Chichester, 1997 pp. 437-466
 39. Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab* 86:972-979, 2001
 40. Kim YI. Diet, lifestyle, and colorectal cancer: is hyperinsulinemia the missing link? *Nutr Rev* 56:275-279, 1998
 41. Koistinen HA, Zierath JR. Regulation of glucose transport in human skeletal muscle. *Ann Med* 34:410-418, 2003
 42. Krone CA, Ely JTA. Controlling hyperglycemia as an adjunct to cancer therapy. *Integr Cancer Ther* 4:25-31, 2005
 43. Kunkel M, Reichert TE, Benz P. Overexpression of Glut-1 and increased metabolism in tumors are associated with poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 97:1015-1024, 2003
 44. Landsberg L. Insulin mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity related hypertension (or how insulin affects blood pressure and why). *Hypertension* 19:523-528, 2001
 45. La Vecchia C, Chatenoud L, Altieri A, Tavani A. Nutrition and health: epidemiology of diet, cancer and cardiovascular disease in Italy. *Nutr Met Cardiovasc Dis* 11:10-15, 2001
 46. LeRoith D, Baserga R, Helman L, et al. Insulin-like growth factors and cancer. *Ann Intern Med* 122:54-59, 1995
 47. Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, et al. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1302-1304, 1986
 48. Miner JL. The adipocyte as an endocrine cell. *J Anim Sci* 82:935-941, 2004
 49. McKeown-Eyssen G. Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 3:687-695, 1994
 50. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 139:802-809, 2003
 51. Muti P, Quattrin T, Grant BJB, et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 11:1361-1368, 2002
 52. Nilsen TI, Vatten LJ. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *Br J Cancer* 84:417-422, 2001
 53. Olefsky JM. The insulin receptor: a multifunctional protein. *Diabetes* 39:1009-1016, 1990
 54. Olefsky JM. The insulin receptor: its role in insulin resistance of obesity and diabetes. *Diabetes* 25:1154-1162, 1976
 55. Ogihara S, Yamada M, Saito T, et al. Insulin potentiated mitogenic effect of epidermal growth factor on cultured guinea pig gastric mucous cells. *Am J Physiol* 271:104-112, 1996
 56. Ottó Sz, Kásler M. Rákmortalitás és -incidencia hazánkban az európai adatok tükrében. *Magyar Onkológia* 46:111-117, 2002
 57. Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM, et al. Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol* 159:259-268, 2004
 58. Paragh Gy, Harangi M, Balogh Z. Diabetes mellitus és paraoxonáz. *Diabetologia Hungarica* 9:7-12, 2001
 59. Paragh Gy. Az elhízás és a metabolikus rizikófaktorok. *Motesz Magazin* 1:26-30, 2004
 60. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 41:1241-1248, 1998
 61. Rakugi H, Kamide H, Ogihara T. Vascular signaling pathways in metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 4:101111, 2002
 62. Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988
 63. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Ann Rev* 44:121-131, 1993
 64. Reaven GM. The fourth musketeer - from Alexander Dumas to Claude Bernard. *Diabetologia* 38:3-13, 1995
 65. Richardson LC, Pollack LA. Therapy insight: Influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2:48-53, 2005
 66. Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and hemostatic factors. *BMJ* 319:1523-1528, 1999
 67. Salahudeen AK, Kanji V, Reckelhoff JF. Pathogenesis of diabetic nephropathy: a radical approach. *Nephrol Dial Transpl* 12: 664-668, 1997
 68. Schoenle EJ, Zenobi PD, Torresani T, et al. Recombinant human insulin-like growth factor-I (rhIGF I) reduces hyperglycemia in patients with extreme insulin resistance. *Diabetologia* 34:675-679, 1991
 69. Shao L, Huang Q, Luo M, Lai M. Detection of the differentially expressed gene IGF-binding protein-related protein-1 and analysis of its relationship to fasting glucose in Chinese colorectal cancer patients. *Endocr Relat Cancer* 11:141-148, 2004
 70. Schmidt AM, Hori O, Cao R. RAGE, a novel cellular receptor for advanced glycation end products. *Diabetes* 45:77-80, 1996
 71. Sierksma A, Patel H, Ouchi N, et al. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor alpha and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 24:184-189, 2004
 72. Soler M, Chatenoud L, Negri E, et al. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension* 34:320-325, 1999
 73. Somogyi A. Oxidatív stressz diabetes mellitusban. In: *Diabetes mellitus, elmélet és klinikum*. Szerk: Halmos T, Jermendy Gy, Medicina, Budapest, 2002, pp. 179-195
 74. Steinberg HO, Charker H, Leaming R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 97:2601-2610, 1996
 75. Suba I, Halmos T, Kautzky L. Az egyes vizsgálati paraméterek értéke a metabolikus X szindróma diagnosztikájában és felkutatásában. *Orvosi Hetilap* 138:2407-2411, 1997
 76. Suba Z, Barabás J, Szabó G, et al. Increased prevalence of diabetes and obesity in patients with salivary gland tumors. *Diabetes Care* 28:228, 2005

77. Suba Zs, Barabás J, Takács D, et al. Az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydagánatok epidemiológiai összefüggései. *Orvosi Hetilap* 146:1727-1732, 2005
78. Szollár L. (szerk.) A lipidanyagcsere zavarai. In: Kórélet-tan, 4. kiadás, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2001, pp. 211-229
79. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 46:733-749, 2003
80. Tatar M, Bartke A, Antebi A. The endocrine regulation of aging by insulin like signals. *Science* 299:1346-1351, 2003
81. Tavani A, Giordano L, Gallus S, et al. Consumption of sweet foods and breast cancer risk in Italy. *Ann Oncol* 17:341-345, 2006
82. Trombetta M, Splazzi G, Zoppini G, et al. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther* 2:24-27, 2005
83. Tsuji S, Kawai N, Tsuji M, et al. Review article: inflammation-related promotion of gastrointestinal carcinogenesis: a perigenetic pathway. *Aliment Pharmacol Ther* 18(Suppl 1):82-89, 2003
84. Ujjpál M, Matos O, Bibók G, et al. Diabetes and oral tumors in Hungary: Epidemiological correlations. *Diabetes Care* 27:770-774, 2004
85. Verlato G, Zoppini G, Bonora E, et al. Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona. *Diabetes Care* 26:1047-1051, 2003
86. Vlassara H. Recent progress in advanced glycation, end products and diabetic complications. *Diabetes* 46(Suppl 2):S19-S25, 1997
87. Werner H, Katz J. The emerging role of insulin-like growth factors in oral biology. *J Dental Res* 83:832-836, 2004
88. Winkler G, Salamon F, Simon K, et al. Tumor necrosis factor-alfa: az elhízás-inzulinrezisztencia-nem inzulindependens diabetes mellitus kapcsolat lehetséges patogenetikai faktora? *Orvosi Hetilap* 139:1627-1632, 1998
89. Yamagata H, Kiyohara Y, Nakamura S, et al. Impact of fasting glucose levels on gastric cancer incidence in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Diabetes Care* 28:789-794, 2005
90. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 92:1472-1489, 2000