

# ANTIDIABETIKUS KEZELÉS, MINT ÚJABB LEHETŐSÉG A DAGANATOK KOMPLEX TERÁPIÁJÁBAN

Bánhegyi Róbert János<sup>1</sup>, Rus-Gal Paul Ovidiu<sup>1</sup>, Nagy Ágnes Krisztina<sup>1</sup>, Martyin Tibor<sup>2</sup>,  
Wagner Róbert<sup>4</sup>, Varga Richárd<sup>3</sup>, Pikó Béla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Megyei Onkológiai Központ, <sup>2</sup>Infektológiai (Hepatológia és Immunológia) Osztály, <sup>3</sup>I. sz. Belgyógyászati Osztály, Pándy Kálmán Kórház, Gyula; <sup>4</sup>Kreiskrankenhaus Sigmaringen, Innere Abteilung, Sigmaringen, Németország

Napjaink modern életformájának terjedése nemcsak az elhízás, a 2-es típusú diabétesz és a kardiovaszkuláris kórképek kialakulásának kedvez, hanem a malignus tumoros betegségek számának rohamos növekedésével is jár. Ma már egyre több, elsősorban epidemiológiai jellegű vizsgálat bizonyítja, hogy a 2-es típusú cukorbetegség és a legtöbb daganat kialakulása között összefüggés van, melynek oka a kórfolyamatok közös részleteiben keresendő. Az egyik ilyen részlet a szervezet kezdeti hyperinsulinaemiával és kései hyperglycaemiával kísért inzulinrezisztens állapotának létrejötte. Ezt daganatos betegekben a tumorszövet fokozott inzulinérzékenysége és gliukózfelvétele egészíti ki. A tumoros szervezetben tehát a daganat számára előnyös, a 2-es típusú diabéteszre jellemző szénhidrát-anyagcsere zavar alakul ki. Ennek megfelelően logikusnak tűnik orális inzulinszenzitizáló antidiabetikumok alkalmazási lehetőségének felvetése tumorelles indikációban is. Az irodalmi adatok túlnyomó része alátámasztja ezt az elgondolást, mind a biguanid típusú metformin, mind a tiazolidindionok (TZD) esetében. Kedvezőek az előzetes eredmények az inzulinszerű növekedési faktor receptor (IGFR) elleni monoklonális antitest-készítmények daganatellenes alkalmazásának terén is. A cukorbetegség és a malignus tumorok komplex anyagcserekontroll részeként történő, együttes kezelése tehát újabb lehetőségeket adhat az onkológiai terápiák körében, melyek révén nemcsak a szervezetet erősítjük a tumor ellenében, hanem a daganatot is gyengítjük a szervezet védelmében. Magyar Onkológia 54: 315–323, 2010

**Kulcsszavak:** 2-es típusú diabétesz, inzulinrezisztencia, metformin, IGFR elleni monoklonális antitestek, komplex anyagcserekontroll

Nowadays the lack of exercise and improper feeding are the main characteristics of modern life style. This favors not only formation of type 2 diabetes or cardiovascular diseases, but also increases the incidence and prevalence of malignant tumors. Today there are many epidemiologic trials that demonstrate the connection between type 2 diabetes and formation of several malignomas. Its cause should be searched in common paths of pathologic processes. One of this is the birth of hyperinsulinemia, which accompanies insulin resistance. Hyperinsulinemia of the host leads to increased glucose uptake in the highly insulin sensitive tumor cells which supports tumor growth. This makes type 2 diabetes a metabolic state favoring tumor formation, suggesting a potential application of oral insulin sensitizers in cancer therapy. Currently several international trials are testing the anti-tumor activity of metformin and thiazolidinediones (TZD). Besides this, encouraging results were obtained with the use of anti-IGFR antibodies in the treatment of tumors. A common therapy of diabetes and tumor may lead to new possibilities in the treatment of malignant tumor diseases. By doing this we could be able to weaken the tumor and strengthen the body, enabling it to fight against cancer. Bánhegyi RJ, Rus-Gal PO, Nagy AK, Martyin T, Varga R, Pikó B. Correlation between type 2 diabetes and malignant tumors – new possibilities in the complex therapy of cancers? Hungarian Oncology 54: 315–323, 2010

**Keywords:** type 2 diabetes, insulin resistance, metformin, anti-IGFR monoclonal antibodies, complex metabolic control

Közlésre érkezett: 2010. május 13.

Elfogadva: 2010. június 28.

Levelezési cím:

Dr. Bánhegyi Róbert János  
Békés Megyei Képviselőtestület  
Pándy Kálmán Kórháza  
Megyei Onkológiai Központ  
5700 Gyula  
Simmelweis u. 1.  
Telefon: (06-70) 949-1956  
Fax: (06-66) 561-650  
E-mail: dr.banhegyi.robert@gmail.com

## BEVEZETÉS

Korunk „nyugati” típusú életformája, azaz a mozgásszegénység, valamint a fokozott tápanyag- és energia-bevitel (a magas glikémiás indexű cukrok és a telített zsírok túlzott fogyasztása) közismerten kedvez az elhíz-

zás, a metabolikus szindróma, illetve ezeknek mintegy a következményeként kialakuló 2-es típusú cukorbetegség egyre riasztóbb mértékű elterjedésének (31). Ezzel egyidejűleg világszerte észlelhető a rosszindulatú daganatos betegségek vészjósló térnyerése is. A világban, illetve Európában Magyarország mind az elhízás, a me-

tabolikus szindróma és a 2-es típusú diabetesz (41), mind a malignus tumorok incidenciája és prevalenciája tekintetében az élen jár (75, 76). A 2-es típusú diabetesz a hazai cukorbeteg-populáció mintegy 90%-át teszi ki. Manifeszt formájának gyakorisága ma hazánkban 5% körül van, de körülbelül ugyanennyire tehető a látens diabeteszesek aránya is. Az utóbbi években a megbetegedés egyre fiatalabb életkorban jelentkezik. Terjedésének legfőbb oka a fokozott inzulinrezisztenciával járó, zsigeri típusú elhízás és metabolikus szindróma gyakoriságának növekedése.

## EPIDEMIOLOGIAI ADATOK A RÁK ÉS AZ INZULINREZISZTENCIA KAPCSOLATÁNAK ALÁTÁMASZTÁSÁRA

Ma már számos daganatféleség kialakulásában tulajdonítanak kóros szerepet a 2-es típusú diabetesznek és a kóros mértékű perifériás inzulinrezisztenciának (8, 14, 38, 77, 81, 100). Legszorosabbnak látszik az összefüggés az endometrialis (32), az emlő- (25, 44, 101) és a colorectalis daganatok tekintetében (40, 47, 57). Ezen kívül a cukorbetegség fokozottan hajlamosít férfiakban a hasnyálmirigyrák (1), nőkben a gyomorrák kialakulására (109) és jelentős kockázati tényező máj-, húgyhólyag- és szájüregi rákok esetében is (90, 91, 93, 97–100). A magas éhomi vércukorszint jelentősen fokozza a daganatok kialakulásának valószínűségét, illetve a meglévő daganatok progresszióját. Már a prediabetesz (kóros éhomi vércukorszint és csökkent cukortolerancia) állapota is az emlő-, gyomor- és colorectalis rák kockázati tényezőjének bizonyult (66, 68, 109). A cukorbetegség és a daganatok közötti összefüggést számos metaanalízis is alátámasztja (10), így például a primer hepatocellularis carcinoma (28), az endometriumcarcinoma (32), a méhnyakrák, a hasnyálmirigyrák (1, 33, 46), a colorectalis daganat (61), az emlőrák (60), a melanoma malignum vagy a veserák (102) esetén. Mindezek alapján, illetve az elmúlt 10–15 év epidemiológiai jellegű kutatási eredményeit látva, ma már egyértelműen állíthatjuk, hogy a diabetesz és a rákkockázat között összefüggés van (IA szintű evidencia). Ezt a kapcsolatot látszik igazolni az a tény is, hogy a cukorbeteg rákos mortalitása 50%-kal nagyobb, mint a diabeteszben nem szenvedő egyéneké. Jellemző adat, hogy daganatos cukorbetegekben a recidívák és áttétek aránya jelentősen magasabb, a prognózis rosszabb és a túlélési idő is szignifikánsan rövidebb, mint a diabeteszben nem szenvedő malignus tumoros betegek esetén (4, 6, 66, 68). Természetesen itt meg kell jegyezni, hogy a diabeteszes daganatos betegek mortalitását a cukorbetegség szövődményei (pl. akut érkatasztrófák) és az antidiabetikus terápia nemkívánatos mellékhatásai (így a szulfanilureák adásával gyakran együtt járó hypoglycaemia) is nagyban befolyásolják.

## A DAGANATKELETKEZÉS ÉS AZ INZULINREZISZTENCIA PATOMECHANIZMUSÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSEI

A látszólag különböző két kórkép kapcsolatának alapja a patomechanizmusaik közös részleteiben keresendő. Az egyik ilyen és talán legfontosabb tényező, a kezdeti kompenzatorikus hyperinsulinaemiával és a későbbi hyperglycaemiával jellemezhető inzulinrezisztens állapot kialakulása a 2-es típusú diabeteszes és/vagy daganatos beteg szervezetében. Saját meghatározásunk szerint az ún. tumoros inzulinrezisztencia az onkogenezis fontos eleme, amely részben a daganatos megbetegedést megelőző, részben a tumoros szervezetben már meglévő metabolikus tényezőként, elsődlegesen a reaktív hyperinsulinaemia révén létrejövő mitogén állapotnak felel meg. Ez a klinikum szempontjából egyrészt azt jelenti, hogy a 2-es típusú cukorbetegségben, a prediabeteszben, a metabolikus szindrómában szenvedő és/vagy abdominálisan elhízott beteg szervezetében – elsődlegesen a vázizom-, zsír- és májszövetben – ma már egyre ismertebb mechanizmussal inzulinrezisztens állapot jön létre, amely kedvez a daganatos betegség kialakulásának (41). Másrészt azt is jelenti, hogy a tumoros beteg szervezetében maga a daganat idéz elő olyan változásokat, amelyek a perifériás inzulinrezisztencia kialakulását eredményezve, gyakorlatilag a 2-es típusú diabeteszre jellemző kóros szénhidrát-anyagcsere állapot létrejöttéhez vezetnek (83, 95). A kórosan fokozott perifériás inzulinrezisztencia tehát a teljes tumorpromóciót serkenti, azaz nemcsak tumorképződésre hajlamosít, hanem a már meglévő daganatok progresszióját is elősegíti. Emellett bizonyítottan már önmagában is fontos közös rizikófaktor a kardiovaszkuláris kórképek és malignus daganatok kialakulásában (7, 18, 30, 92). Az „inzulinrezisztencia-szindróma”, a „metabolikus szindróma”, illetve legújabb nevén a „globális kardiometabolikus kockázati állapot” (69) részeként azonban még fokozottabb rákkockázattal jár, különösen emlő-, vastagbél-, pancreas-, máj-, húgyhólyag- és szájüregi rákok esetében (41, 90, 91). A prosztatarák tekintetében az utóbbi években egymásnak ellentmondó adatok váltak ismertté, aminek valószínű oka az lehet, hogy az inzulinrezisztencia, illetve a 2-es típusú diabetesz korai fázisában az inzulin magas plazmakoncentrációja csökkenti a tesztoszteronszintet és ezáltal kezdetben lassítja a tumornövekedést. Ezzel ellentétben a késői fázisban az inzulinszint csökkenésével egyrészt ez a hatás mérséklődik, másrészt a fokozódó hyperglycaemia tumorpromóciót elősegítő effektusa is megjelenik (4, 42, 55, 82). Az inzulinrezisztencia, a tumorpromóció és a hormonrendszer közötti összefüggések bonyolultságára utal például azon irodalmi megállapítás is, hogy az emlőrák hormonális kezelése során mesterségesen előidézett tartós ösztrogénhiány az IGF1 sejtfelszíni expresszióját fokozza, ami hosszú távon sze-

repet játszhat a keringő IGF-I szervezetben „megbúvó” tumorsejtekre gyakorolt mitogén hatásának fokozott érvényesülése révén a kései tumoros relapszus bekövetkezésében (88). Ezzel összhangban álló adat, hogy az anti-IGFR antitestek in vitro parciálisan megakadályozzák a sejtek növekedését (88).

## AZ INZULINREZISZTENCIA ÉS A MALIGNUS TUMOROK MOLEKULÁRIS SZINTŰ ÖSSZEFÜGGÉSEI

Az inzulinrezisztencia és malignus tumorok közötti kapcsolat molekuláris alapjának legfontosabb eleme, hogy inzulinrezisztens állapotban bizonyos intracelluláris tirozinkinázok serkentik az inzulin és az inzulin-szerű növekedési faktorok termelését, melyek a specifikus inzulin- és IGF-receptoraikon keresztül szinte minden szerv működésére hatást gyakorolnak. Az inzulin és IGF, valamint a receptoraikhoz való kötődéssel létrejövő receptor-ligand komplexek – bizonyos feltételek mellett – képesek felgyorsítani a daganatos sejtburjánzást. Egyes kutatók szerint azoknak az emlőrákos egyéneknek, akiknek kóros mértékben magasabb az éhomi inzulinszintje, kétszer nagyobb esélye van a tumoros relapszusra, mint normális inzulinszint mellett (9). Daganatos betegekben a fokozott glükózképződés és a gazdaszervezet glükóztoleranciáján túl inzulinrezisztencia alakul ki a vázizomzatban, a zsírszövetben és a májban. A máj inzulinrezisztenciája a glükoneogenezisre ható gátló tényező hiánya miatt a hepatikus glükóz felszaporodásához, ezáltal hyperglycaemiához vezet. Ehhez adódik az ellenreguláló hormonok (glükokortikoidok, glukagon) szintjének emelkedése is, ami további vércukorszint-emelkedést eredményez. A testsúlyukból vesztő rákbetegeknél gyakran mutatható ki inzulinrezisztencia, amelyet GH (növekedési hormon) rezisztencia, hypogonadismus, emelkedett szérumkortizolszint, jelentősen megnövekedett kortizol/inzulin arány és esetenként emelkedett IL-6-koncentráció kísér (5). A rákos sejtek számos citokint (pl. TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , PIF stb.) termelhetnek, melyek révén egyrészt a szervezet izom- és zsírszövetének inzulinrezisztenciáját közvetlenül is fokozhatják, másrészt a májban akutfázis-fehérje reakciót indukálhatnak (71, 106, 107). A TNF-gén overexpresszióját találták diabéteszesek vázizomzatában, ami arra utal, hogy a citokinek közvetlenül is képesek inzulinrezisztenciát indukálni (83).

Az inzulinrezisztenciára kezdetben jellemző, részlegesen kompenzált hyperinsulinaemia által biztosított közel normoglycaemiás állapotnak „súlyos ára” van, ugyanis az inzulinreceptor bizonyos mutációi következtében ilyenkor gyakran elvész az inzulin transzmembrán glükóztranszportot és glikogénszintézist serkentő hatása, viszont mitogén effektusa megmarad (51, 53), vagyis az inzulin meglehetősen szerteágazó folya-

matokat indukál (56). A tumorpromóció lehetősége tehát a reaktív hyperinsulinaemia sejtproliferációs hatása miatt merül fel (52, 72). A 2-es típusú diabétesz korai fázisában, a prediabéteszben és a metabolikus szindrómában a malignus tumorokkal való kapcsolat és a hyperinsulinaemia mértéke is kifejezettebb. Emellett a magasabb inzulinszinthez gyakran magasabb proinzulin/inzulin arány is társul. A proinzulin az inzulinnál is intenzívebb sejtproliferációt serkentő hatással bír, így lehetséges, hogy a fenti esetekben a felszaporodott proinzulin is felelős a fokozott tumorpromócióért. Egy vizsgálatban az éhomi C-peptid-szint szignifikánsan magasabb volt a colorectalis carcinómában szenvedő egyéneknél, mint egészségesekben, ami a hyperinsulinaemia lehetséges kóros szerepére utalt (47). A colorectalis rák előfordulása, valószínűleg a jelentősebb hyperinsulinaemiával magyarázhatóan, a frissen kórismézett diabéteszesekben gyakoribbnak bizonyult, mint a régóta cukorbeteg egyéneknél. Az inzulin mitogén hatásával már számos metaanalízis foglalkozott. Egy vizsgálat szerint az inzulinmentességhez képest a humán inzulin egy évnél rövidebb alkalmazása 1,67-szeresre, 1 évnél hosszabb használata 6–9-szeresre növeli a daganatriskót (12). A diabéteszesek rákkockázata különösen a máj-, a hasnyálmirigy- és a petefészekrák esetén bizonyult idő- és dózisfüggőnek. Az inzulin-mediált tumorigenezis pontos mechanizmusa azonban még ma sem tisztázott, de feltehetőleg a fokozott DNS-szintézis, az apoptózis gátlása és a nemi hormonok egyensúlyának felborulása kap elsődleges szerepet benne.

## A HYPERINSULINAEMIA ÉS A DAGANATKOCKÁZAT

Az inzulin a hasnyálmirigyben termelődő hormon, amely a szervezet csaknem minden sejtjére hatást gyakorol. Legfontosabb funkciója a szervezet anabolikus folyamatainak serkentése (51). Anyagcserehatásai mellett növekedési faktor is, de feltételezhetően önmagában nem onkogén, azaz fiziológiás körülmények között valószínűleg közvetlenül nem idézi elő a normális sejtek rákos elfajulását, viszont mitogén, azaz serkenti a már daganatosan átalakult sejtek proliferációját (87). Ezen kívül fokozza más, inzulin-szerű növekedési faktorok termelődését és mitogén aktivitását is (50, 56, 72). Az inzulin-szerű növekedési faktorok elsődleges szerepe a növekedési és az öregedési folyamatok szabályozása. A sejtek proliferációjának és differenciálódásának irányítói, valamint anti-apoptotikus hatásuk révén olykor befolyásolják azok malignus elfajulását is (15, 73, 104, 105). Az IGF-rendszer és az inzulin szoros kölcsönhatásban van egymással. Az IGF-I fiziológiásan a májban termelődik és kémiai szerkezete az inzulinéhoz (főleg a proinzulinéhoz) hasonló. Mindkettőnek mitogén és anti-apoptotikus hatásai vannak. Az IGF mitogén hatása emlő- és tüdőrák, valamint neuroblastoma esetén régóta ismert adat (27, 34, 54, 74). Az IGF-ek vércukor-

szintet csökkentő hatása ugyan sokkal gyengébb, mint az inzuliné, de bizonyos tumoreretek esetén (pl. mesothelioma, kissejtes tüdő-, hasnyálmirigy- és primer hepatocellularis carcinoma) extrém mennyiségben termelődve már súlyos, gyakran görcsökkel és kómával járó, ún. paraneoplasziás hypoglycaemiát okozhatnak. Az inzulin- és IGF-szint együttes emelkedésének jelentős robortáló hatása van, amely a tumoros gazdaszervezet inzulinrezisztenciája miatt elsődlegesen a tumorszöveten érvényesül, így következményesen fokozódik a tumor-növekedés, az áttétképzés és természetesen a mortalitás is. Egyesek szerint a primer hepatocellularis carcinoma és a mirigyhám-eredetű malignus tumoreretek (pl. pancreas- és prosztatarák) progressziója végzetesen felgyorsul a magas inzulin- és IGF-szint hatására, ugyanakkor ilyen összefüggést garat- és gégedaganatok esetében nem találtak (4). Cachexiában az IGF-I szintje csökken, miközben a miosztatinté emelkedik. Az IGF-I csökkent képződése bonyolult, de már nagyrészt ismert mechanizmusokon keresztül fokozza a vázizmok atrofiját (89). Ezek alapján a cachexia kezelési lehetőségeként felmerülő IGF-I-szintemelést azonban bonyolítja a mellékhatásként fenyegető, tumorprogressziót elősegítő efekttus, így az extrém inzulinrezisztens betegek hyperglycaemiájának csökkentését célzó, rekombináns humán IGF-I-kezelés is messzemenő óvatosságot igényel (84). Számos epidemiológiai megfigyelés utal arra, hogy a keringésben az IGF-I és az IGF-I-kötő proteint (IGFBP) szintje szoros kapcsolatban áll a tumorképződéssel (39, 62, 70, 110). Emelkedett szabad IGF-I-szint, illetve csökkent IGF-I-kötő proteinszint esetén igazoltan fokozott az emlő-, a colorectalis és a prosztatarák kockázata (85). Ismeretes, hogy a magas széruminzulin-koncentráció gátolja az IGF-et kötő fehérjék termelését, ezáltal a szabad IGF-szint jelentősen megemelkedik, ami kedvez a daganatok növekedésének. Mivel az inzulin és az IGF-I szerkezetében nagyon hasonló, ezért kölcsönösen kapcsolódnak egymás receptoraihoz (IR, IGF-IR). Az IGF-I általában kisebb affinitással és kisebb határfokkal kapcsolódik az inzulinreceptorhoz, míg az inzulin kötődése az IGF-I-receptorhoz erőteljesebb. Hyperinsulinaemiában az IGF-I receptora még könnyebben köt inzulint, így inzulinrezisztencia esetén a sejtnövekedést segítő IGF-IR útvonal válik dominánssá a sejtek glükózfelvételeit elősegítő IR útvonallal szemben. Az IR és az IGF-IR, valamint a tirozinkináz osztályba tartozó onkogének közötti homológia már évtizedek óta ismert tény, de csak az utóbbi években sikerült kimutatni IGF-receptorokat humán daganatsejtek felszínén (65). A szabad IGF-I-nek vagy az inzulinnak a tumorsejtek felszínén expresszált inzulin- vagy IGF-I-receptorhoz való kapcsolódását követően az intracelluláris oldalon tirozinkináz-aktivitás alakul ki, amely a foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K), valamint a p38 mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) útvonalakon keresztül fejti ki a sejtciklust stimuláló hatását (65). A keringő szabad IGF-I-szint alakulása genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatásán múlik, s így azt befolyásolja az étrend

és az életmód is. Az energiaszegény, vegetáriánus, vitamindús, rostgazdag, mediterrán jellegű étrend kifejezetten csökkenti a szabad IGF-I-szintet és ezáltal a daganatok kockázatát is mérsékli (2, 35, 67, 70). A magas glikémiás indexű, finomított cukrok fogyasztása feltehetőleg a mobilizálódó inzulin és IGF-I együttes hatása miatt jelent fokozott daganatkockázatot (3, 94). A mozgásszegény életmód és elhízás hatására emelkedik, míg a sportosan aktív életvitel és fogyás következtében csökken a szabad IGF-I-koncentráció. Ezzel lehet összefüggésben, hogy epidemiológiai megfigyelések szerint a fizikai aktivitás jótékony hatású az emlő-, a colon- és a prosztata-daganatok rizikója tekintetében, sőt a már kialakult daganatok prognózisát is javítja (67, 70).

## A DIABÉTESZ TERÁPIÁJÁBAN ALKALMAZOTT INZULINKÉSZÍTMÉNYEK ÉS A DAGANATVESZÉLY

A hyperinsulinaemia lehetséges tumorsejt-proliferációt serkentő hatásának felvetődésével napjainkra fontossá vált, hogy kiderüljön, van-e különbség az egyes inzulin-készítmények mitogenitása (esetleges onkogenitása) között. 2009-ben számos európai tanulmány készült a humán inzulinnal vagy inzulinanalógokkal kezelt cukorbeteg rákkockázatának felmérésére. Egy skót és egy svéd tanulmány szerint kapcsolatot találtak a glargin inzulin monoterápiában történő alkalmazása és a rosszindulatú emlődaganatok előfordulása között, míg a glargin inzulint más inzulinnal együtt adva nem volt ilyen összefüggés. Érdekes és kissé ellentmondásos módon azt is megállapították, hogy az inzulinanalógok igazolhatóan nem növelik az összes tumorelőfordulást és – az emlőrákon kívül – más rosszindulatú daganattípussal sincs kimutatható összefüggés. E két vizsgálat nem foglalkozott a dóziszfüggőség kérdésével (19, 49). Egy német elemzés ugyan dóziszfüggő kapcsolatot talált a glargin inzulin alkalmazása és a rosszindulatú daganatos megbetegedések előfordulása között, de a tumor-kockázat csak az igen magas inzulindózis esetében emelkedett meg valamelyest. A kialakuló rosszindulatú daganatok típusáról viszont nem szolgáltatott semmilyen információt (43). A témában végzett brit vizsgálat egyáltalán nem mutatott ki értékelhető összefüggést a glargin vagy bármilyen más inzulin alkalmazása és a rosszindulatú daganatos megbetegedések (emlő, vastag- és végbél-, hasnyálmirigy- vagy prosztatarák) előfordulása között (20). Tehát a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a glargin inzulin és a rosszindulatú daganatos megbetegedések előfordulása közötti kapcsolat nem bizonyítható, de nem is zárható ki. Egy másik inzulinanalóg, a detemir alkalmazása a humán inzulinnal összehasonlítva szignifikánsan alacsonyabb rákelőfordulást eredményez, ugyanakkor a detemir és glargin direkt összevetése nem mutatott ki szignifikáns

különbséget a malignitás előfordulásában (24). Egyéb-ként az inzulinanalógok rákeltő hatása kétféle módon érvényesülhet: vagy hosszabb ideig (ez az összes inzulinanalógnál azonos a humán inzulinnal), vagy megnövekedett affinitással kapcsolódnak az inzulin- és IGF-I-receptorokhoz. A detemir receptoraffinitása hasonlóan bizonyult a humán inzulinéhoz, a glarginé viszont nagyobb. Összességében a detemir minden sejtvonalon alacsonyabb mitogenitást mutatott, mint a humán inzulin, azonban az esetszám alacsony volta miatt egyelőre nem lehet végleges következtetéseket levonni (24, 86). Az eddig rendelkezésre álló vizsgálati eredmények szerint a mesterséges inzulinkészítmények mitogenitása valószínűleg elmarad a humán inzulin sejtproliferációt serkentő hatásától, illetve a témában eddig végzett vizsgálatok metodikája és a viszonylag kis betegszámok sokak számára megkérdőjelezzik az eredmények használhatóságát. Emellett szükséges figyelembe venni azt a tényt is, hogy egy inzulindependens cukorbeteg inzulinjának elhagyása minden bizonnyal jóval rövidebb túlélést eredményezne, mint egy időközben esetleg kialakuló tumoros betegségnek az inzulinkészítmény lehetséges mitogenitásával elméleti összefüggésbe hozható, s az egyén vonatkozásában nem kalkulálható kockázatú fokozott progressziója.

## A HYPERGLYCAEMIA ÉS A DAGANATKOCKÁZAT

Az inzulinrezisztencia kései, dekompenzált fázisát jellemző hyperglycaemia a sejtek és szövetek bőséges táplálása, valamint glikációs átépítése (remodelling) révén kedvez a daganatos sejtek képződésének és gyors terjedésének. Hatására a sejtek és szövetek egy részében jellegzetes glikoprotein-kötések alakulnak ki. A sejtszintű remodelling következtében a hyperglycaemia elősegíti a daganatsejtek fokozott DNS-szintézisét, valamint a nem enzimatis glikáció és az oxidatív stressz (toxikus oxigén- és nitrogén-szabadgyökök fokozott képződése) révén előidézi a DNS-repair enzimeinek egyidejű károsodását is. A sejtszintű átépülés szerepet játszik a fehérvérsejtek – különösen a celluláris immunitásért felelős neutrofil granulociták, monociták, makrofágok és NK-sejtek – membránkárosodásának létrejöttében is, ami elsősorban a fagocita-funkció és a leukociták mobilitásának zavarához vezetve felelős a diabétesz okozta szekunder immundefektus kialakulásáért. Ezen immunhiányos állapot pedig érthetően már önmagában is fontos rákkockázati tényező. A szöveti szintű glikációs remodelling leginkább a gazdaszervezet ereinek működését befolyásolja kedvezőtlenül, mivel azok merevebbé, rugalmatlanabbakká válnak. A diabéteszes microangiopathia és a következményes szöveti hypoxia a glükózanyagcserét az anaerob glikolízis irányába tolva kedvez a daganatsejtek „pazarló” glükózfelhasználásának. Felszaporodnak a glikációs végtermékek, melyek fokozzák a szabadgyökök, citokinek és növekedési fak-

torok képződését, illetve károsítják az extracelluláris mátrix-struktúrákat, ami fokozott bazálismembrán-permeabilitáshoz vezetve kedvez a tumorpromóciónak (13). A mátrix metalloproteázok szintjének megemelkedése szintén az extracelluláris mátrix szerkezetének lebomlásával segíti elő a tumorok terjedését és áttétképzését (16). A magas vércukorszint perzisztálása számos vérfehérje nem-enzimatis glikációját eredményezve elektrolit- és véralvadási zavarokhoz is vezethet. A citokinek és növekedési faktorok fokozott termelődését előidéző a hyperglycaemia szerepet játszik a szervezet enyhe, klinikailag nem manifesztálódó mértékű gyulladásos irányba eltolódott, megváltozott állapotának kialakulásában is, ami az inzulinrezisztencia és az immundefektus mellett szintén közös kórfolyamat a 2-es típusú diabétesz és a malignus daganatok létrejöttében, illetve lehetséges közös támadáspont azok kezelésében. Állatkísérletekben bizonyították, hogy a tartósan magas vércukorszint olyan kóros növekedési faktorokat aktivál, melyek elindítják a veseráksejtek képződését (26). Ezzel cseng egybe az a tény, hogy emberben a vércukorszint csökkentése mérsékli a vese-, emlő-, colorectalis és gyomorrák kialakulásának kockázatát. Tehát diabéteszes tumoros betegek esetében a vércukorszint szigorú kontrollja javítja az életkilátásokat – nemcsak a cukorbetegség, hanem a rosszindulatú folyamat szempontjából is. A daganat az egyszerű cukrokat előszere-ttel használja fel energianyerésre (1g tumorszövet naponta átlagosan 1,5 g szénhidrátot fogyaszt), így tumoros betegeknek mindenképpen érdemes kerülniük a magas glikémiás indexű, finomított cukrokat tartalmazó ételek és italok fogyasztását (22).

A daganatos cukorbetegség szervezetének fokozott inzulinrezisztenciája mellett a tumor saját mechanizmusok révén is igyekszik elősegíteni önmagának proliferációját. A tumorszövet inzulinszenzitivitása a daganatsejtek felszínén fokozottan expresszált, esetleg kórosan érzékenyített (mutált) IGF-receptoroknak köszönhetően valószínűleg jelentősen megnövekszik, ami az egyidejű hyperinsulinaemia és/vagy hyperglycaemia eredményeként a tumorszöveten érvényesülő intenzív inzulinhatáshoz vezethet (65, 88). A daganat tehát a saját növekedése érdekében gyakorlatilag egy ún. inzulin- és glükóz-„steal” mechanizmust alakít ki a gazdaszervezetben, azaz mindenáron igyekszik megszerezni magának a lehető legtöbb inzulint és glükózt. A daganat mérete a szervezet egészéhez képest általában kicsi, ugyanakkor a fenti effektus révén aránytalanul sok glükózt és egyéb tápanyagot képes elvonni a gazdaszervezettől, annak senyvedését előidéző. Különösképpen igaz ez, ha a tumoros folyamat az anyagcserében szerepet játszó hormontermelő szövetet is érint. Erőteljesen megváltoztatja, felgyorsítja az anyagcserét, így a szervezetnek a megszokotthoz képest megnő az energiaigénye. Eközben megváltozik a tumorsejtek fő energiaforrását jelentő szénhidrátok anyagcseréje is. Mivel a tumor saját lipidszintézise minimális, így fokozza a gazdaszervezet zsírraktárainak katabolizmusát, illetve

a zsírszövetből a szabad zsírsavak (FFA) felszabadulását. Amikor a tumor az izomzatból aminosavakat von el, károsodik a gazdaszervezet fehérjeszintézise és izomsorvadás alakul ki. A maradék aminosavakkal patológiás glükoneogenezis indul be, tehát a daganatos beteg szénhidrát-metabolizmusa ilyen módon is félresiklik. Következésképpen a daganat nagy mennyiségű glükózt használ fel, ami a máj kompenzatorikus folyamatainak beindításával akár hypoglycaemiát és acidózist is okozhat (22). A cachexiás folyamatok egyre jobb megismerése is új terápiás lehetőségeket hozhat a klinikai gyakorlatba. Mindezekből jól látszik, hogy az inzulinrezisztencia igen bonyolult kóreléttani állapot, amely nemcsak a szövetek csökkent glükózfelvétele jelenti, hanem zavarokat okoz a zsír- és fehérje-anyagcserében, az iontranszportokban, a vérárvadásban és az immunrendszer működésében is (21, 80), valamint összetett módon befolyásolja a sejtproliferációt (53).

## ÉLETMÓDVÁLTOZÁS ÉS ANTIDIABETIKUMOK SZEREPE AZ ONKOTERÁPIÁBAN

A modern onkológiai szemléletben is mindinkább teret nyer az egészséges életmód (a sportos fizikai aktivitás, a helyes táplálkozás és a testsúly csökkentése) szerepének hangsúlyozása, mivel ezáltal az inzulinrezisztenciát mérsékelve csökkenteni lehet a rákkockázatot (17, 35, 96). Az ún. mediterrán jellegű, energiában szegényebb, telítetlen zsírokban gazdagabb, zöldségeket, gyümölcsöket, halfélétet nagyobb mennyiségben tartalmazó, vitamindús diéta a tumorprevenciónak ma már alapvető eleme (11, 59). A finomított szénhidrátokat tartalmazó, magas glikémiás indexű édességek fogyasztásának csökkentésével a daganatok kialakulására hajlamosító inzulinrezisztencia tovább mérsékelhető (3, 94). Egyébként a tumorpromóciót csökkenti minden olyan beavatkozás, ami az inzulinrezisztenciát is mérsékli, így ajánlatos a hipertónia és a dyslipidaemia megfelelő kezelése, valamint a dohányzás elhagyása is.

Az elmúlt években logikusnak tűnő lehetőségként merült fel az inzulinszenzitizáló antidiabetikumok (23, 58) és a gátló anti-IGFR monoklonális antitestek tumorellenes indikációban való alkalmazása (103). Az orálisan alkalmazott inzulinszenzitizáló antidiabetikumok nem okoznak hypoglycaemiát, így az onkoterápiában való alkalmazásuk biztonságosnak mondható nem diabéteszes tumoros betegek kezelése esetén is. Számos ilyen szerrel végeztek és végeznek ma is megfigyeléseket daganatos betegeken ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). A legkedvezőbb eredményeket a tiazolidindionokkal (pl. pioglitazonnal) és a biguanid típusú metforminnal, valamint e szerek kombinációival tapasztalták. A metformin daganatellenes alkalmazása tekintetében ma már jelentős számú biztató adattal rendelkezünk (29, 36, 37, 63, 64, 108). A vegyület különösen a colorectalis,

az emlő- és endometrialis carcinoma kialakulásának kockázatát csökkenti. Egyes vizsgálati adatok alapján a csak metforminnal kezelt cukorbeteggekhez képest a rákkockázat szulfanilurea-monoterápia esetén 1,36-ra, metformin-szulfanilurea kombinált terápiánál 1,08-ra, humán inzulinnal kezeltéknél 1,42-re növekszik. A szulfanilurea monoterápiához képest a metformin monoterápia 0,81-re, a metformin-TZD kezelés 0,74-re, míg a metformin-szulfanilurea kombináció 0,96-ra csökkenti a daganatrizikót (12). A metformin fő farmakológiai effektusának alapja, hogy az inzulinreceptort megjelölő és az inzulinmolekulát hívó szulfát-szignált létrehozva fokozza a perifériás inzulinreceptorok érzékenységet, növeli az izom- és zsírsejtek glükózfelhasználását, gátolja a májban a glükoneogenezist és lassítja a belekből a glükóz felszívódását, valamint mindezzel együtt szignifikáns testsúlycsökkenést, azaz inzulinrezisztens zsírtömegcsökkenést is okoz. Emellett a sejtproliferációt gátló, apoptózist serkentő, direkt tumorelles hatása ma már közismert tény (48). Az adenzin-monofoszfát-aktivált proteinkináz (AMPK) befolyásolásán keresztül gátolja az mTOR (mammalian target of rapamycin)-utat és a rákos sejteket megcélözva, szelektíven közreműködik abban, hogy a kemoterápia gátolja a tumornövekedést és fenntartsa a remissziót. Ezek alapján napjainkban jogosan merül fel használata nem diabéteszes tumoros betegek esetén is (36, 45, 48, 79). A tiazolidindionok antineoplasztikus hatása is egyre inkább bizonyított nyer (78). E szerek közvetlenül aktiválják a nukleáris PPAR (peroxiszóma proliferátoraktivátor receptor)okat, ezáltal gátolják a sejtproliferációt és serkentik a rákos sejtek apoptózisát. Emellett a metforminhoz hasonlóan aktiválják az AMP-kinázt és így gátolják az mTOR-utat is. A metformin és a tiazolidindionok fentiekben ismertett direkt daganatellenes hatása mellett létező indirekt tumorelles hatásuk pedig értelemszerűen a tumoros gazdaszervezet inzulinrezisztenciájának mérséklésén alapul (41).

A fentiekből következő, a klinikum számára lényeges kérdések – pl. a metformin-kezelés megkezdésének optimális időpontja és alkalmazásának ajánlatos időtartama – is felmerülnek, de ezekre csak a megfelelően szervezett klinikai vizsgálatok eredményei adhatnak választ, melyekre véleményünk szerint hazánkban is lenne mód és igény.

## KÖVETKEZTETÉSEK

A rákos megbetegedések hazai halálozási aránya európai- és világviszonylatban is nagyon kedvezőtlen. Érthetően tehát minden lehetőséget meg kell ragadni annak érdekében, hogy ezt a tendenciát megfékezzük. A 2-es típusú diabétesz és a daganatok, illetve az inzulinrezisztencia és egyéb közös kórfolyamatok (pl. immunhiány, látens gyulladás), valamint a tumorgenezis kapcsolatának egyre alaposabb megismerése újabb lehetőségeket vet fel a daganatprevenció és -terápia területe-

tén. Ezek alapján megállapítható, hogy a tumorpromóciót csökkenti minden olyan beavatkozás, ami az inzulinrezisztenciát is mérsékli. Az egészséges táplálkozás és a fizikai aktivitás, a jól beállított antihipertenzív terápia és a megfelelően kontrollált zsírsavcsere, valamint például a dohányzás elhagyása is az inzulinrezisztenciát befolyásolva csökkenti a rákkockázatot.

Mivel a diabétesz szoros összefüggést mutató emelő-, méhnyak- és colorectalis rák szűrése a népegészségügyi programban szerepel, a felfedezett daganatos betegekben a cukoranyagcsere esetleges eltéréseinek felmérése értékes klinikai adatokat szolgáltat, illetve a későbbiekben rizikócsoportok meghatározását is eredményezheti. Ugyanakkor a daganatos betegek esetében különösen fontos a látens inzulinrezisztencia és a manifest cukorbetegség minél korábbi felismerése és kezelése. A diabétesz és daganatok kialakulásában szerepet játszó közös kórfolyamatok ismeretében ma már nem meglepő, hogy számos, a cukoranyagcsere hatóanyag – elsősorban inzulinszenzitiváló antidiabetikumok – alkalmazásának elvi lehetősége vetődik fel tumorelles indikációban. Ezen a területen az egyik legfontosabb cél a metformin, valamint a tiazolidindionok vizsgálata és törzskönyvezés esetén, illetve a szükséges engedélyek birtokában esetleges használatuk a nem diabéteszesek onkológiai kezelésében is. Felmerül továbbá, hogy a tumor IGF-I-receptorainak szelektív blokkolásával további opciók nyílhatnak meg a daganatok adjuváns kezelésére. A jövőben, legalábbis bizonyos tumorok esetében, valószínűleg jelentőséget nyer az IGFR-státusznak, vagy a megfelelő gén mutációs státuszának meghatározása és az ezek alapján történő monoklonális anti-IGFR terápia is. A további kutatásoknak tehát az orális antidiabetikumok és inzulin, valamint a különböző orális szerek egymással történő összehasonlítására, továbbá a tumorsejtekre célzott IGFR, esetleg IR elleni terápiák vizsgálatára kell koncentrálni. Végül megállapíthatjuk azt is, hogy az adekvát onkoterápia mellett nem feledkezhetünk meg a szénhidrát-, zsír- és fehérje-anyagcsere, valamint az energiabevitel megfelelő ellenőrzéséről sem, mivel ezzel nemcsak a szervezetet erősítjük a tumor ellenében, hanem a daganatot is gyengítjük a szervezet védelmében.

## IRODALOM

- Algül H, Treiber M, Lesina M, Schmid RM. Mechanism of disease: Chronic inflammation and cancer of the pancreas – A potential role for pancreatic stellate cells? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 4:454–462, 2007
- Allen NE, Appleby PN, Davey GK. 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 Biomarkers Prev* 11:1441–1448, 2002
- Augustin LS, Galeone C, Dal Maso L. Glycemic index, glycemic load and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 112:446–450, 2004
- Balkau B, Kahn H, Courbon D. Hyperinsulinemia predicts fatal liver cancer but is inversely associated with fatal cancer at some other sites: The Paris Prospective Study. *Diab Care* 24:843–849, 2001
- Barber MD, McMillan DC, Wallace AM, et al. The response of leptin, interleukin-6 and fat oxidation to feeding in weight-losing patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 90:1129–1132, 2004
- Bánhegyi RJ, Rus-Gal PO, Martyin T, Pikó B. 2-es típusú diabetes okozta sekunder immunhiány következményei: Daganatok és fertőzések a klinikumban. *Orvostud Ért* 83(Suppl 1):2, 2010
- Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: The First World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diab Care* 27:824–830, 2004
- Bloomgarden ZT. The Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: Mediators, pediatric insulin resistance, the polycystic ovary syndrome and malignancy. *Diab Care* 28:1821–1830, 2005
- Bloomgarden ZT. The Third Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diab Care* 29:2165–2174, 2006
- Bloomgarden ZT. The 6th Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diab Care* 32:127–133, 2009
- Bosetti C, Gallus S, Trichopoulos A. Influence of the mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12:1091–1094, 2003
- Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diab Care* 29:254–258, 2006
- Brownlee M. Negative consequences of glycation. *Metabolism* 49(Suppl 1):9–13, 2000
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U. S. adults. *N Engl J Med* 348:1625–1638, 2003
- Carboni JM, Lee AV, Hadsell DL. 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
- 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? *Diab Care* 27:3024, 2004
- Colhoun HM. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 52:1755–1765, 2009
- Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52:1766–1777, 2009
- 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
- Dank M. A tumoros anorexia cachexia szindróma. *Magyar Onkológia* 45:431–436, 2001
- De Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, et al. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol* 11:193–203, 2010
- Dejgaard A, Lynggaard H, Rastam J, Krogsgaard Thomsen M. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. *Diabetologia* 52:2507–2512, 2009
- Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 47:111–120, 1998
- Dombrowski F, Klotz L, Bannasch P, Evert M. Carcinogenesis in models of diabetes in rats – Metabolic changes are closely related to neoplastic development. *Diabetologia* 50:2580–2590, 2007
- El-Badry O, Helmann LJ, Chatten J, et al. Insulin-like growth factor II-mediated proliferation of human neuroblastoma. *J Clin Invest* 87:648–657, 1991
- Elserag H. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 126:460–468, 2004
- Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 330:1304–1305, 2005

30. Facchini FS, Hua N, Abbasi F. Insulin resistance as a predictor of age related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3574–3578, 2001
31. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U. S. adults. *Diab Care* 27:2444–2449, 2004
32. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 50:1365–1374, 2007
33. Fujii T, Ishikawa T, Kanazumi N. Analysis of clinicopathological features and predictors of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 54:272–277, 2007
34. Furnaletto RW, Di Carlo JN. Somatomedin-C receptors and growth effects in human breast cells maintained in long-term tissue culture. *Cancer Res* 44:2122–2128, 1984
35. Giovannucci E, Pollak M, Liu Y. Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12:84–89, 2003
36. Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F. Metformin: A therapeutic opportunity in breast cancer. *Clin Cancer Res* 16:1695–1700, 2010
37. Grenader T, Goldberg A, Shavit L. Metformin as an addition to conventional chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 27:259, 2009
38. Grote VA, Becker S, Kaaks R. Diabetes mellitus type 2 – An independent risk factor for cancer? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 118:4–8, 2010
39. Gupta K, Krishnaswamy G, Karnad A. Insulin: A novel factor in carcinogenesis. *Am J Med Sci* 323:140–145, 2002
40. Hagymási K, Tulassay Z. Az elhízás szerepe a vastagbél-daganatok kialakulásában. *Orvosi Hetilap* 148:2411–2415, 2007
41. Halmos T, Suba I. A metabolikus szindróma és 2-es típusú diabétesz rosszindulatú daganatra hajlamosító állapotai. *Magyar Tudomány* 5:576–582, 2008
42. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia: A prospective risk factor for lethal clinical prostate cancer. *Eur J Cancer* 41:2887–2895, 2005
43. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 52:1732–1744, 2009
44. Hirose K, Toyama T, Iwata H. Insulin, insulin-like growth factor-1 and breast cancer risk in Japanese women. *Asian Pac J Cancer Prev* 4:239–246, 2003
45. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tschlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 69:8832–8833, 2009
46. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, De Gonzalez BA, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 92:2076–2083, 2005
47. Jing M, Giovannucci E, Pollak M. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst* 96:546–553, 2007
48. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 27:3297–3302, 2009
49. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies – a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 52:1745–1754, 2009
50. Kabat GC, Kim M, Caan BJ, et al. Repeated measures of serum glucose and insulin in relation to postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer* 125:2704–2710, 2009
51. Kahn CR, Folli F. Molecular determinant of insulin action. *Hormone Res* 39(Suppl 3):93–101, 1993
52. Kahn CR. Insulin action, diabetogenes and the causes of type II diabetes. *Diabetes* 4:1065–1081, 1994
53. Kahn CR. Insulin receptors and insulin signalling in normal and disease states. In: *International textbook of diabetes mellitus*. Eds: De Fronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, John Wiley and Sons, Chichester 1997, pp. 437–466
54. Kaiser U, Scharadt C, Brandscheidt D, et al. Expression of insulin-like growth factor receptors I and II in normal human lung and in lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 119:665–668, 1993
55. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:2056–2062, 2006
56. Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab* 86:972–979, 2001
57. Kim YI. Diet, lifestyle, and colorectal cancer: is hyperinsulinemia the missing link? *Nutr Rev* 56:275–279, 1998
58. Krone CA, Ely JTA. Controlling hyperglycemia as an adjunct to cancer therapy. *Integr Cancer Ther* 4:25–31, 2005
59. 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
60. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 99:64–76, 2007
61. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97:1679–1687, 2005
62. LeRoith D, Baserga R, Helman L. Insulin-like growth factors and cancer. *Ann Intern Med* 122:54–59, 1995
63. Li D, Yeung S-CJ, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 137:482–488, 2009
64. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer. A cohort study among people with type 2 diabetes. *Diab Care* 32:1620–1625, 2009
65. Mariani SM. Targeting cancer cells: IGF receptor-1 kinase inhibitors. *Med Gene Med* 6:22, 2004
66. McKeown-Eyssen G. Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3:687–695, 1994
67. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 139:802–809, 2003
68. Muti P, Quattrin T, Grant BJB. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:1361–1368, 2002
69. Nádás J, Jermendy Gy. A metabolikus szindrómától a kardiometabolikus kockázat fogalmáig. *Orvosi Hetilap* 150:821–829, 2009
70. Nilsen TI, Vatten LJ. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *Br J Cancer* 84:417–422, 2001
71. O'Riordain MG, Falconer JS, Maingay J, et al. Peripheral blood cells from weight-losing cancer patients control the hepatic acute phase response by a primarily interleukin-6 dependent mechanism. *Int J Oncol* 15:823–827, 1999
72. Olefsky JM. The insulin receptor: a multifunctional protein. *Diabetes* 39:1009–1016, 1990
73. Ogihara S, Yamada M, Saito T. Insulin potentiated mitogenic effect of epidermal growth factor on cultured guinea pig gastric mucous cells. *Am J Physiol* 271:104–112, 1996
74. Osborne CK, Coronado EB, Kitten LJ, et al. Insulin-like growth factor-II (IGF-II): a potential autocrine/paracrine growth factor for human breast cancer acting via the IGF-I receptor. *Mol Endocrinol* 3:1701–1709, 1989
75. Ottó Sz, Kásler M. A hazai és nemzetközi daganatos halálzási és megbetegedési mutatók alakulása. A népegészségügyi programok jellegzetességei és várható eredményei. *Magyar Onkológia* 49:99–107, 2005
76. Ottó Sz, Kásler M. Rákmortalitás és -incidencia hazánkban az európai adatok tükrében. *Magyar Onkológia* 46:111–117, 2002
77. Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM. Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol* 159:259–268, 2004
78. Perez-Ortiz JM, Llorens S, Llopis J, et al. Potential benefits of glitazones for cancer and vascular disease. *Current Drug Ther* 3:111–125, 2008
79. Phoenix KN, Vumbaca F, Claffey KP. Therapeutic metformin/AMPK activation promotes the angiogenic phenotype in the



- ER $\alpha$  negative MDA-MB-435 breast cancer model. *Breast Cancer Res Treat* 113:101–111, 2009
80. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 41:1241–1248, 1998
  81. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, et al. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria. *Br J Cancer* 93:1062–1067, 2005
  82. Rodriguez C, Patel AV, Mondul AM, et al. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men. *Am J Epidemiol* 161:147–152, 2005
  83. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT. The expression of TNF $\alpha$  by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest* 97:1111–1116, 1996
  84. Schoenle EJ, Zenobi PD, Torresani T. Recombinant human insulin-like growth factor-I (rhIGF I) reduces hyperglycemia in patients with extreme insulin resistance. *Diabetologia* 34:675–679, 1991
  85. 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
  86. Shukla A, Grisouard J, Ehemann V, et al. Analysis of signalling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endocr Relat Cancer* 16:429–441, 2009
  87. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 52:1699–1708, 2009
  88. Stephen RL, Shaw LE, Larsen C, et al. Insulin-like growth factor receptor levels are regulated by cell density and by long term estrogen deprivation in MCF7 human breast cancer cells. *J Biol Chem* 276:40080–40086, 2001
  89. Stitt TN, Drujan D, Clarke BA, et al. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell* 14:395–403, 2004
  90. Suba Zs, Barabás J, Szabó G. Increased prevalence of diabetes and obesity in patients with salivary gland tumors. *Diab Care* 28:228, 2005
  91. Suba Zs, Barabás J, Takács D. Az inzulinrezisztencia és a nyálmirigydagánatok epidemiológiai összefüggései. *Orvosi Hetilap* 146:1727–1732, 2005
  92. Suba Z, Ujjpál M. Az insulinrezisztencia és a daganat összefüggései. *Magyar Onkológia* 50:127–135, 2006
  93. Suba Z. Gender related hormonal risk factors for oral cancer. *Pathol Oncol Res* 13:1–7, 2007
  94. Tavani A, Giordano L, Gallus S. Consumption of sweet foods and breast cancer risk in Italy. *Ann Oncol* 17:341–345, 2006
  95. Tayek JA. A review of cancer cachexia and abnormal glucose metabolism in humans with cancer. *J Am Coll Nutr* 11:455–456, 1992
  96. Thomson CA, Chen Z. The role of diet, physical activity and body composition in cancer prevention. In: *Fundamentals of cancer prevention*. Eds: Alberts DS, Hess LM, Springer, Berlin 2008, pp. 31–78
  97. Trombetta M, Splazzi G, Zoppini G. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther* 2:24–27, 2005
  98. Ujjpál M, Matos O, Bíbok G, et al. Diabetes and oral tumors in Hungary: Epidemiological correlations. *Diab Care* 27:770–774, 2004
  99. Verlato G, Zoppini G, Bonora E. Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona. *Diab Care* 26:1047–1051, 2003
  100. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 16:1103, 2009
  101. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev* 8:395–408, 2007
  102. Washio M, Mori M, Khan M, et al. Diabetes mellitus and kidney cancer risk: The results of Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC Study). *Int J Urol* 14:393–397, 2007
  103. Watkins DJ, Tabernero J, Schmoll HJ, et al. A phase II study of the anti-IGFR antibody MK-0646 in combination with cetuximab and irinotecan in the treatment of chemorefractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27(Suppl):15s, 2009
  104. Werner H, Katz J. The emerging role of insulin-like growth factors in oral biology. *J Dental Res* 83:832–836, 2004
  105. Westley BR, May FEB. Insulin-like growth factors: the unrecognized oncogenes. *Br J Cancer* 72:1065–1066, 1995
  106. Wigmore SJ, Fearon KC, Sangster K, et al. Cytokine regulation of constitutive production of interleukin-8 and -6 by human pancreatic cancer cell lines and serum cytokine concentrations in patients with pancreatic cancer. *Int J Oncol* 21:881–886, 2002
  107. Wigmore SJ, Fearon KC, Maingay JP, et al. Effect of interleukin-2 on peripheral blood mononuclear cell cytokine production and the hepatic acute phase protein response. *Clin Immunol* 104:174–182, 2002
  108. Wright JL, Stanford JL. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study. *Int J Cancer* 124:1617–1622, 2009
  109. Yamagata H, Kiyohara Y, Nakamura S. Impact of fasting glucose levels on gastric cancer incidence in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Diab Care* 28:789–794, 2005
  110. 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