



Metabolikus szindróma, diabetes mellitus és a rosszindulatú daganatok

Kun Imre Zoltán¹, Kun Ildikó², Ifj. Kun Imre Zoltán²

¹ Doktori Iskola, Orvos- és Gyógyszerésztudományi Egyetem, Marosvásárhely, Románia

² Dentalin Kft., Budapest, Magyarország

Sindromul metabolic, diabetul zaharat și tumorile maligne

Epidemia obezității/stărilor supraponderale duce la expansiunea amenințătoare a sindromului metabolic (SM). Existența SM timp de 5–10 ani dublează dezvoltarea bolilor cardiovasculare și crește de 5 ori apariția diabetului zaharat de tip 2 (DZT2). Din ce în ce mai multe date susțin că SM și DZT2 favorizează dezvoltarea tumorilor maligne. Acest risc la diabetici este dublul sau chiar mai mare în cazul cancerelor hepatice, pancreatice și endometriale, dar și cancerul de colon, rectal, mamar și vezical apar mai frecvent în DZ. Apariția mai frecventă a tumorilor în SM și DZT2 poate fi datorată în special obezității centrale, cu toate consecințele sale metabolice, și relațiilor acestora cu carcinogeneza. Factorii etiologici comuni cei mai importanți reprezintă hiperglicemia, rezistența la insulină cu hiperinsulinismul consecutiv și inflamația. Accentuăm rolul rezistenței la insulină și al hiperinsulinemiei (hiperproinsulinemiei), deoarece insulina exercită nu numai acțiuni metabolice, ci și efecte mitogenetice (cancerigene?). Totodată, medicamentele care reduc rezistența la insulină (și hiperinsulinemia), ca tiazolidindionele, dar mai ales metformina, exercită efecte anticanceroase la diabetici. Metformina are astfel de efecte chiar și la nediabetici; reduce atât riscul, cât și mortalitatea canceroasă, mai ales în cancerul colorectal și mamar. Mecanismul acțiunii anticanceroase a metforminei este complex: stimulează proteinkinaza activată de adenzinmonofosfat (AMPK), și astfel procesele catabolice, reducând totodată rezistența la insulină. Activarea AMPK inhibă mTORC1 (mammalian TOR-complex 1), un complex de semnalizare al mTOR. Metformina acționează și prin alte mecanisme: inhibă semnalizarea IGF-I/AKT și blochează ciclul celular mediat de p53. Mai nou au fost descrise încă două mecanisme anticanceroase independente de AMPK.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, diabet zaharat tip 2, tumori maligne, efecte antitumorale ale metforminei.

The metabolic syndrome, the diabetes mellitus and the malignant tumors

The epidemic of obesity/overweight induces a threatening spread of metabolic syndrome (MS). The existence of MS for 5–10 years induces the doubling of cardiovascular diseases and the type 2 diabetes mellitus (2TDM) will 5 times more frequent. More and more data sustain that MS and 2TDM promote the development of malignant tumors. Their risk in diabetics is double or more for liver, pancreatic and endometrial carcinomas, but the colon, rectum, breast and bladder cancers are also more frequent in DM. The increased frequency of tumors in MS and 2TDM may be attributed primarily to the central obesity and its metabolic consequences, and to their relationships with carcinogenesis. Important common etiological factors are the hyperglycaemia, the insulin resistance, the hyperinsulinism and the inflammation. We emphasize the role of insulin resistance and that of hyperinsulinaemia (hyperproinsulinaemia), because insulin exerts not only metabolic but also mitogenic (carcinogenic?) actions. The same time, the drugs reducing the insulin resistance (and hyperinsulinaemia), as thiazolidindiones, and especially metformin, exert anticancer effects in diabetics. Metformin has similar effects in non-diabetics, too; it reduces both the cancer risk and mortality, especially in colorectal and breast cancers. The mechanism of anticancer actions of metformin is complex: stimulates AMP-activated protein-kinase (AMPK) and so the catabolic processes, and reduces the insulin resistance. The first action results an inhibition of mTORC1 (mammalian TOR-complex 1), a signaling complex of mTOR. The same time metformin inhibits the IGF-I/AKT pathway and the cell cycle mediated by p53. Recently were described two other AMPK-independent anticancer mechanisms, too.

Key words: metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, anticancer effects of metformin.

Kun Imre Zoltán

Târgu Mureș, Str. N. Grigorescu 29/8

E-mail: kunimre@gmail.com

A metabolikus szindróma (MS) meghatározása és összetevői

A MS definíciója számos változáson ment át az utóbbi 25 év során. A különböző nemzetközi szakmai szervezetek és tudományos társaságok álláspontjaiban kezdetől fogva nem volt egyetértés még a főbb komponensek tekintetében sem, s még kevésbé a diagnosztikai kritériumokat illetően. Ennek ellenére elmondható, hogy az évek során kialakult egy lényegi konszenzus, ami jelenleg „A halálos négyes”-szindrómaként fogalmazható meg. Így a tünetegyüttes alkotóelemei a következők:

1. **Elhízás:** a zsigeri, *ectopiás* zsírszövet jelentős növekedése – ez a szindróma kiinduló alapja; jellemző a törzsre lokalizálódó (centrális, android) elhízás.
2. A szénhidrátanyagcsere zavara: *insulinrezisztencia, hyperinsulinismus.*
3. Zsíryanagcserezavar: *atherogen dyslipidaemia* (a triglyceridszint emelkedése, a HDL-koleszterin csökkenése).
4. *Magasvérnyomás.*

Az említett négy alapvető tényező mellé társították idővel a hypercoagulabilitást (emelkedett fibrinogen-, PAI-1-szint), a proinflammatoricus állapotot (szubklinikai gyulladás, emelkedett hsCRP-vel), az endothel-diszfunkciót, a hyperuricaemiát, a microalbuminuriát és a zsírmáj (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease) kialakulását.

1. táblázat A MB aktuális diagnosztikai kritériumai (a 2009-es Harmonizációs Konferencia alapján)

| Összetevők | Határértékek |
|-------------------------------|--|
| Túlsúly/obezitás | BMI ≥ 25 kg/m ² Centrális (abdominális) elhízás: haskörfogat: populáció- és országfüggő mindkét nemnél; <i>europidoknál</i> a haskörfogat: férfi ≥ 94 cm; nő ≥ 80 cm |
| Magas triglyceridszint | ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L), v. kezelés |
| Csökkent HDL-koleszterinszint | < 40 mg/dL (1,0 mmol/L) – férfi, v. kezelés < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) – nő, v. kezelés |
| Magasvérnyomás | Systolés ≥ 130 vagy diastolés ≥ 85 Hgmm, v. kezelés |
| Éhomi vércukorszint | $\geq 5,6$ mmol/L (> 100 mg/dL) v. kezelés, v. korábban kórismézett 2TDM; Javasolható OGTT elvégzése, de a diagnózishoz nem szükséges |

Az MS fennállása valószínű, ha a **haskörfogat meghaladja a populációhoz és nemhez adaptált normális értékek felső határát és a többi négyből legalább 2 kritérium jelen van.**

Az europidoknál megadott haskörfogat-méret (férfi ≥ 94 , nő ≥ 80 cm) ellenére, az V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (2011) továbbra is a régi, a férfiaknál a 102 cm feletti, míg nőknél a 88 cm-nél nagyobb értéket tekinti kórosnak. Ugyanakkor az egyes kritériumok jelentősége között nem tesz különbséget, így nem kiemelt feltétel a kóros haskörfogat jelenléte. Amennyiben a felsorolt öt kritérium közül három jelen van, akkor a metabolikus szindróma igazolt (**1. táblázat**) [36].

Várható, hogy a 2014 novemberében sorra kerülő VI. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ezen a kritériumokon változtatni fog a nemzetközi elvárásoknak megfelelően.

Mindezek a tényezők elősegítik a *szív-érrendszeri betegségek* kialakulását, 5–10 éven belül megkétszerezvén azokat, valamint a 2-es típusú DM létrejöttét, megötszöröztvén gyakoriságát. Egyre több irodalmi adat szól amellett, hogy az MS feltehetően a *rosszindulatú daganatok* kialakulását is fokozza [15, 16, 17, 37].

Az *Amerikai Diabétesz Egyesület (American Diabetes Association)* és az *Amerikai Rák Társaság (American Cancer Society)* 2009 decemberében tartott egy konszenzus konferenciát. Ezen négy kérdésre kerestek választ [15]:

1. Van-e jelentős *összefüggés* a cukorbetegség és a rák *incidenciája* vagy *prognosisa* között?
2. Melyek a cukorbetegség és a rák közös *kockázati tényezői*?
3. Milyen lehetséges *biológiai kapcsolatok* vannak a cukorbetegség és a rák-rizikó között ?
4. Befolyásolja-e a *cukorbetegség kezelése* a rák *rizikóját, ill. prognosist*?

A továbbiakban megpróbáljuk mi is körbejárni ezt a 4 gondolatkört, felhasználva mind az addig összegyűlt, mind az azután közölt fontosabb összefüggéseket.

1. Összefüggés a MS, a cukorbetegség és a rák incidenciája/prognosisa között

A rák és a cukorbetegség ugyanannál a betegnél gyakrabban fordul elő, mint az várható lenne, akár az életkorhoz igazítva is. Társulásukat az 1960-as években végzett több populációs vizsgálat, majd számos metaanalitikus tanulmány is igazolta [15]. Az 1998–2006 közt vizsgált 25613 clevelandi beteg adatainak feldolgozása azt mutatta, hogy a rák gyakrabban fordult elő cukorbeteg körében (39%-kal gyakrabban a férfiaknál és 56%-kal gyakrabban a nőknél), mint az AEÁ átlagnépességében [37].

Számos más tanulmány kimutatta, hogy több rákfajta jelentkezik diabéteszhez (főleg 2. típusúhoz) társultan, viszont a *prostatarák* ritkábban fordul elő diabéteszes férfiakban. Ez feltehetően a cukorbetegség alacsonyabb tesztoszteron-szintjével magyarázható [15]. Vitatott a prostatarák és az MS-kapcsolata. Ma Jing és mtsai [23] szerint az MS egyes komponensei, elsősorban a hasi elhízás és a magasvérnyomás afroamerikai férfiaknál gyakrabban társulnak prostatatacarcinómával, de ezek a szerzők sem észleltek ilyen összefüggést 2TDM-szal. Más szerzők nem találtak pozitív kapcsolatot még az elhízás és a prostatarák közt sem (sőt, egyes adatok szerint köztük negatív korreláció észlelhető), viszont az elhízott prostatarások mortalitása nagyobb volt, mint a normális testsúlyúaké. Ezt a különbséget egyéb tényezőkkel (késői felismerés, rosszabb kezelés) próbálják magyarázni [24].

Férfiaknál a legtöbb közlemény a *vastag- és végbélrák* vonatkozásában talál összefüggést MS-val. Kifejezett korrelációt észleltek a *hasnyálmirigydaganat* és a 2TDM között is: a hasnyálmirigyrák diabéteszes férfiaknál 20–100%-kal volt gyakoribb. A DM és a pancreasrák társulását ugyan az utóbbi okozta hasnyálmirigy-pusztulásnak lehet a betegek egy részénél tulajdonítani, de ez nem vonatkoztatható minden betegre, mert a pozitív összefüggés akkor is fennállott, ha a *diabetest legalább 5 évvel a pancreasrák felismerése előtt diagnosztizálták*.

Tekintve, hogy az *insulint a pancreas β -sejtjei* termelik, majd a *v. portae-n át a májba jut*, mind a máj, mind a pancreas nagy endogén insulin-koncentrációknak van kitéve. Ugyanakkor, a MS és a 2TDM nem ritka szövődménye a *NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease)*. Ez kezdetben lehet *egyszerű zsírmáj* (steatosis hepatis), de idővel átalakulhat *steatohepatitisszé* (NASH – non-alcoholic steatohepatitis), melynek szövettani képe és rossz prognosisa igen hasonlít az alkoholos májgyulladáséhoz. A NASH májcirrhosis irányába progrediálhat, s ez idővel akár *májrákot* is eredményezhet.

Nőknél a vezető rákfajta az *emlőkarcinóma*. Emlőrákos betegek között a cukorbetegség előfordulási gyakorisága 25%-os, míg az átlagnépességben csupán 5% körül van. *A méhnyak- és a méhtestrák* szintén gyakori. E betegek között *20–60%-kal gyakoribb a MS és a diabétesz*, mint a tumormentes népességben. Nőkben a DM és a *gyomor-, a vastag- és végbélrák* előfordulása közt is találtak pozitív összefüggést. A nemek közötti különbségeket az életkornak, a társadalmi-gazdasági állapotnak s az eltérő dohányzási szokásoknak tulajdonították, de a nemi hormonok szerepét sem tudták kizárni [37].

Japán szerzők 2007-ben 12 ezer frissen kórismézett daganatos férfit és nőt hasonlítottak össze 48 ezer daganatmentessel, és arra a következtetésre jutottak, hogy egyéb rákok (pl. a tüdőrák) kialakulásának kockázata DM-ban nem fokozott, ill. a veserák vagy a non-Hodgkin lymphoma esetében vitatott [15].

Egyes epidemiológiai adatok arra utalnak, hogy a DM szignifikánsan növeli a rákos betegek *mortalitását* [3]. Így, Lipscombe és mtsai [22] azt találták, hogy az 5 éves halálzási arány szignifikánsan magasabb volt (1,39-es kockázat) *diabéteszes emlőrákosoknál*, a nem-cukorbeteg emlőrákosokhoz képest. Azt is megállapították, hogy cukorbeteg *bélrákos* egyének 5 éves *túlélési ideje* szignifikánsan rövidebb volt, mint a nem-cukorbetegék *bélrákosoké*. Tekintve, hogy a cukorbetegség életkorhoz igazított mortalitása nagyobb, mint a nem-cukorbetegéké, nem tisztázott, hogy a rákos cukorbetegék mortalitása általában véve magasabb-e, mint a nem-cukorbeteg rákosoké. A magasabb prediagnosztikus C-peptid-szint (mely az insulinrezisztencia indirekt markere) rosszabb betegség-specifikus túléléssel társult colorectalis [40] és prostatarák [24] esetén egyaránt.

2. Közös kockázati tényezők

A túlsúlyos és elhízott betegek rák-kockázata nagyobb, mint a normális testsúlyúaké. Ez hangsúlyozottan érvényes az *emlőrák* (postmenopausalis nőknél), a colon/rectum-, endometrium-, pancreas-, oesophagus adenocarcinoma, vese-, epehólyag- és májrák esetében. Az elhízás egyes rákok (mint láttuk, a prostatarák) mortalitási kockázatát is megnövelheti [15]. A felnőttkori súlynövekedést elsősorban a zsírszövet felszaporodása jellemzi, s nem az izom- és egyéb, értékes szöveteké. A leggyakrabban *centralis elhízás* alakul ki, ami insulinrezisztenciára vezet. Ilyen alapon idővel 2TDM jön létre, amelyhez különböző daganatok társulhatnak. *A súlycsökkenés* evidens módon javítja a 2TDM állapotát, sőt akár reverzibilissé is teheti, de ennek hatása a társuló daganatokra nem evidens, annál is inkább, mert a súlycsökkenés nagyon gyakran csak átmeneti, a beteg testsúlya elég hamar visszatér a kiindulási értékre. Néhány adat viszont azt mutatja, hogy a *tartós súlycsökkenés* kedvezően befolyásolja a társuló daganatok, pl. az *emlőrák* evolúcióját.

Esposito és mtsai [13] 6 417 rákos esetet magában foglaló kilenc cikk metaanalízise alapján azt találták, hogy a *MS a postmenopausalis emlőrák kockázatát* 52%-kal

növelte, de az egyes komponensekre számított rizikóértékek nem magyarázták az egész szindrómára vonatkoztatott kockázatot.

Az AEÁ-ban közel 370 ezer orvos közül 11 éves megfigyelési idő alatt 494-nél alakult ki *vastagbél-/végbélrák; az elhízás és cukorbetegség* hajlamosító tényezőnek bizonyult (*Physicians Health Study*). Kifejezett összefüggést találtak a *szájüregi és nyálmirigydaganatok*, valamint a *magasabb éhomi vércukorszint, az MS és a cukorbetegség* között [35].

Az említett epidemiológiai adatok alapján arra lehet következtetni, hogy mind az *MS, mind a 2TDM fokozottan hajlamosít daganatképződésre*, közös kockázati tényezőkre utalva.

Említettük már az előzőek során a *NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) és a májrák* kapcsolatát. Nincs lehetőség itt a *NAFLD* részletezésére, mert ez külön tanulmányt igényel. Röviden csak annyit jegyünk meg, hogy létrejöttében alapvető szerepe van az insulinrezisztenciának, a gyulladáskeltő citokineknek (CRP, TNF- α , IL-6) és a visceralis zsírraktárakból kiáramló nagy mennyiségű szabad zsírsavnak (FFA).

3. Biológiai kapcsolatok az MS, a 2TDM és a daganatképződés között (feltehető közös kórfolyamatok)

Már régen megszületett az a feltételezés, hogy a *kóros anyagcsere-folyamatok és a karcinogenezis* összefügghetnek. Ezt több epidemiológiai vizsgálat támasztja alá. Statisztikai összefüggés van a *2TDM, az MS, az insulinrezisztencia (IR), valamint a karcinómák* kialakulása között.

Több etiopathogenetikai tényezőt is feltételezhetünk, leginkább az ectópiás elhízást, a hyperglycaemiát, az insulinrezisztenciát (IR) és ennek következményét, a hyperinsulinaemiát (HI), valamint a gyulladást. Ezek mellett egyéb lehetséges biokémiai folyamatokkal is számolnunk kell. Vegyük sorra ezeket a tényezőket.

3.1. Az elhízás

Hasi elhízásra utaló derék/csípő hányados, de a derék-bőség (cm-ben) önmagában is diagnosztikus. A zsigeri zsírszövetben ugyanis különböző *adipocitokinek* termelődnek, melyek a gyulladós folyamatok mediátorai, és ugyanakkor elősegítik a daganatok növekedését is. A túlsúly és a hasi elhízás daganatképződésre hajlamosító tényező elsősorban az *emlőtumorok* (keletkezésük-

ben szerepet játszhatnak a zsírszövetben raktározott oestrogének és a leptin), a *vastag- és végbéldaganatok* (lehetséges oki tényezők a gyulladás, hyperglycaemia, hyperinsulinaemia) esetében. Prostatatakarcinómában a hasi elhízás szerepe – mint láttuk – vitatott.

Schneider (New Jersey) felveti a *MONW* fogalmát (metabolically obese, normal body weight – metabolikusan elhízott, normális testsúlyú). Ezenél a betegeknél a testsúly maximum 10%-kal haladja meg a normálist, mégis az IR/HI jellemzőit mutatják, viszonylag fiatalon válnak cukorbeteggé, kapnak szívinfarktust, stroke-ot. Gyakran 2TDM-betegek leszármazottai [17].

3.2. A hyperglycaemia

65 ezer svéd vizsgáltnál az emelkedett éhomi vércukorszint valamennyi észlelt daganatféleséggel összefüggést mutatott. Dél-koreai szerzők, kb. 54 ezer embert vizsgálva, magas (> 6,9 mmol/L) éhomi vércukorszint mellett szignifikánsan nagyobb gyakorisággal észleltek egyes tápcsatornai daganatokat [17].

Patkányokon tartós hyperglycaemia kóros növekedési faktorokat aktivál, melyek elindítják a *veseráksejtek* képződését [11]; vércukorcsökkentő kezelés hatására viszont a rákkeltő hajlam szignifikánsan csökkent. Embernél hasonló megállapításra jutottak: a hypoglycaemizáló kezelés csökkentette a veserák kialakulásának kockázatát. A hyperglycaemia tumorkeltő hatása bonyolult: fokozott sejtburjánzást és „átépülést” (remodelling) okoz.

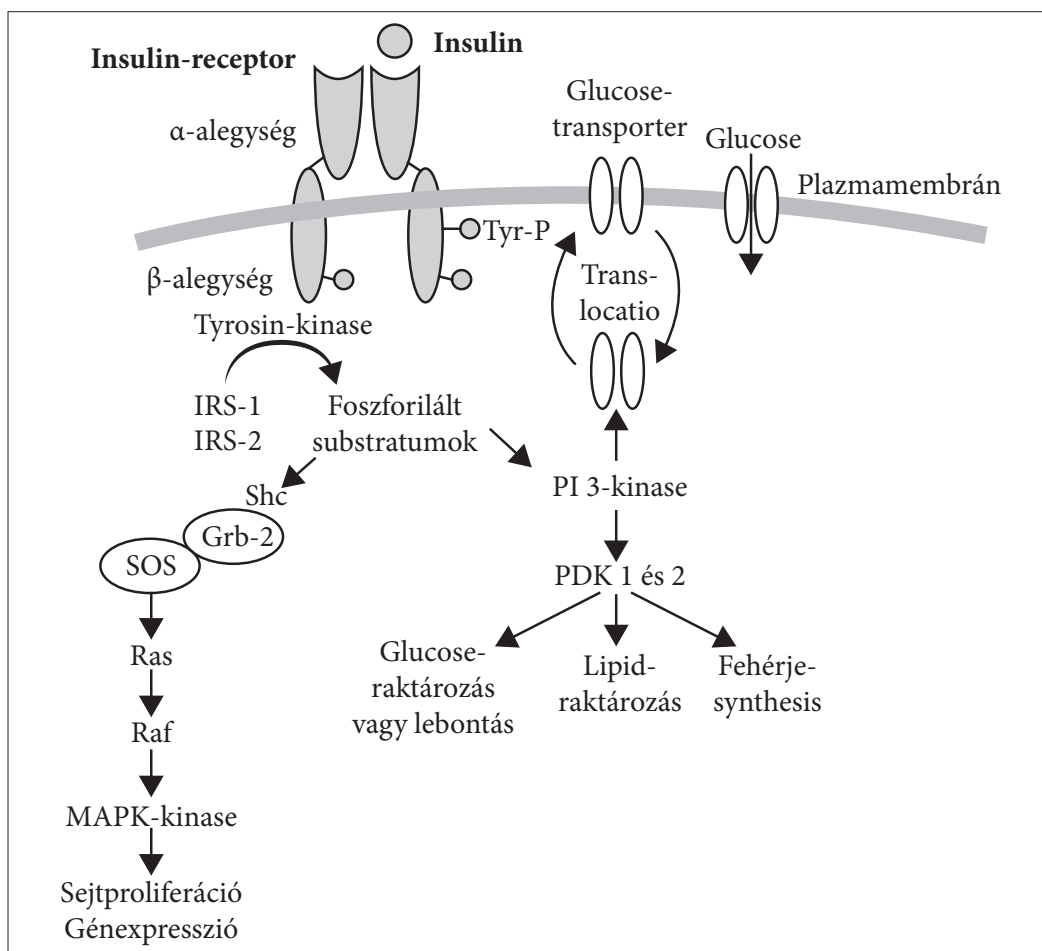
A legtöbb rákfajta igen hatékony, up-regulált, insulin-independens glucose-kötési mechanizmussal rendelkezik, hiszen Warburg óta ismert, hogy a rákos szövetekben a glycolysis dominál, amelynek fenntartásához nagy mennyiségű glucoséra van szükség. A hyperglycaemia önmagában nem vezet fokozott rákos sejtburjánzásra (pl. 1. típusú diabéteszben, insulinhiány körülményei közt). A több rákfajtában észlelt emelkedett éhomi vércukorszint nem feltétlenül arra utal, hogy a glucose közvetíti ezt a kapcsolatot; inkább arról lehet szó, hogy a hyperglycaemia az insulinrezisztencia következményeként s egyúttal markereként jelentkezik. Jelen ismereteink alapján nem zárható ki az sem, hogy léteznek olyan daganatok, amelyek számára a magas vércukorszint növekedési előnyt jelent, s így a diabétesz megfelelő kezelése csökkenti e daganatok növekedését [15].

3.3. Az insulinrezisztencia (IR) és a hyperinsulinaemia (HI)

Az insulin és az IGF-ek specifikus receptorok útján kapcsolódnak a sejtek felszínéhez. Ilyen receptorok vannak a belekben, az emlőben, de más szervekben is – ezek, bizonyos feltételek mellett, képesek elindítani a sejtburjánzást.

Az insulin hatásait két csoportra oszthatjuk: lehetnek azonnaliak (pl. azok, amelyek az intermediér anyagcserét szabályozzák) és tartósak, krónikusak (ilyenek a növekedést és a sejtszaporodást fokozó hatások). Ezeket a hatásokat két különböző intracellularis cascade-rendszer mediálja: az azonnali hatásokat, amelyek elsősorban a

glucose-transport és -felhasználás fokozódásában és a lipolysis csökkenésében nyilvánulnak meg, az IRS (insulin receptor substrate)-fehérjék, valamint a PI-3-kináz (phosphatidyl-inositol-3-kinase) valósítják meg. A tartós hatások létrejöttéért a MAPK (mitogen-activated protein-kinase)-rendszer a felelős, vagyis ez közvetíti a növekedés és a sejtproliferáció fokozódását (1. ábra). Ha az insulinrezisztencia csak az első szignálrendszert érinti, a létrejövő hyperinsulinismus csupán a második jelzőrendszeren fog hatni, fokozott növekedést és mitogén hatást okozva. Az insulin tehát fehérjeépítő, sejtburjánzást okozó hatásokkal is rendelkezik.



1. ábra Insulinreceptor: akut és tartós hatások.

α-alegység: cysteinben gazdag domén; β-alegység: tyrosin-kinase domén, IRS: insulin-receptor substratum; PI 3-kinase: phosphatidyl-inositol 3-kinase; PDK1 és 2: phosphoinositol-dependens kinázok (1 és 2); MAPK: mitogen-activated protein-kinase; Grb-2: Growth factor receptor-bound protein-2; Shc: Src homology 2; SOS: Son-of-sevenless, egy Ras-specifikus fehérje, amely az inaktív GDP-t aktív GTP-vé cseréli a Ras szintjén (guanin nucleotid-cserélő fehérje).

Az α-alegységhez kötődő insulin aktiválja a β-alegység tyrosin-maradékainak autofoszforilációját, ami a receptor cytoplasma felőli részén található tyrosin-kinázt serkenti. Utóbbi beindítja az IRS-1 (insulin receptor-substratum-1) foszforilációját. Ez számos reakciót vált ki, többek közt a glucosetransporter-molekula translocációját a sejt felszínre, ami fokozza a glucose transzportját a sejt hátyán keresztül a sejt belsejébe. Az IRS-1 foszforilációjának tulajdoníthatók az insulin többi, jól ismert intracellularis hatásai is.

A legtöbb rákos sejtekben mind az *insulin*-, mind az *IGF-I-receptorok* expresszáltak. Az insulinreceptor A-isoformja serkentheti az insulin-mediálta mitogenezist, még az IGF-I-receptorhiányos sejtekben is [10]. Az insulinreceptor képes fokozni a rákos sejtek proliferációját és a metastasist. Tekintve, hogy a rákos sejtek glucose-kötése konstitutív módon magas és független az insulinhatástól [43], e sejtek insulinreceptor-aktiválása inkább a túlélésüket és mitogenezisüket befolyásolja, mint a fokozott glucose-kötésüket. Ugyanakkor, az insulin és az IGF-I a rák progressziójában szereplő normális sejteket is serkentheti, pl. az IGF-I fokozza az erek simaizomsejtjeinek proliferációját és migrációját [8]. A hyperinsulinaemia indirekt, az *IGF-I-en keresztül* is elősegítheti a daganatképződést, csökkentvén az IGF-Binding Protein (IGFBP)-1 keletkezését a májban [30], s így megnövelvén a szabad, bioaktív IGF-I szintjét. Utóbbinak az insulinénál erősebb *mitogén és anti-apoptoticus* hatása van, és serkenteni képes olyan preneopláziás és rákos sejteket, melyek insulin-, IGF-I- és hybrid-receptorokat expresszálnak. Az emberi daganatok fokozottan expresszálják e receptorokat, és számos rákos sejtvonal válaszol az insulinra és az IGF-I-re. Az insulinreceptorok több emberi daganatszövetben, így *emlőrák*-sejtekben is expresszáltak [id. 15].

A fehérjeanalízis, sejtburjánzást okozó hatások az insulin előanyagánál, a *proinsulinnál* még kifejezettebbek. A proinsulin/insulin arány MS-ban és a diabétesz korai periódusában a proinsulin javára jelentősen eltolódhat. Lehetséges tehát, hogy a felszaporodott proinsulin (is) felelős a fokozott tumorképződésért. A *C-peptid-koncentráció* szignifikánsan magasabb volt bélrákos egyéneknél, mint a kontrolloknál: ez insulinrezisztenciára utal, de a tumorképződésben is szerepe lehet [23]. A bélrákok gyakoribb előfordulása elsősorban a frissen kórismézett 2TDM-esetekben észlelhető, hosszabban fennálló diabétesz esetén már nem. Ennek oka az lehet, hogy a régóta fennálló cukorbetegségben már csökkent az insulinszint, mert a β -sejtek kimerültek. Ez az adat tehát a hyperinsulinaemia (hyperproinsulinaemia?) tumorkeltő hatására utal.

Az említettek alapján érthető, hogy az endogén insulin/proinsulinnak sokan szerepet tulajdonítanak a rákképződésben, s újabban egyes hosszú hatású exogén insulin-készítmények (*insulin-glargin*) esetében is felmerült ez a lehetőség, noha az utánvizsgálatok nem voltak egyértelműek, sőt, egy 2012-es vizsgálat egyenesen cáfolta ezt [32]. Többben az insulinnak nem karcinogén, hanem csak *mitogén* hatást tulajdonítanak [5]. Tény azonban, hogy azoknak az *emlőrákos* betegeknek, akiknek éhomi

insulinszintjük a „magas normális” tartományban volt, kétszer olyan esélyük volt recidívára, mint a normális insulinszintűeknek [4].

A diabéteszes rákosok halálzási kockázata nagyobb, mint a nem-cukorbetegé, és a legmagasabb halálzási kockázatot az *insulinnal kezelt*eknél találták [25, 31]. Egy, minden társult rákra kiterjedő, átfogó, rákregiszteri adatok feldolgozásán alapuló dániai tanulmány kimutatta, hogy a két éve diabéteszben szenvedő, a rák felismerésekor insulinnal kezelt betegek halálzási aránya kb. 4-szer volt nagyobb, mint a nem-cukorbetegé. A nagyobb kockázatot 1 évvel a rák diagnosisa után észlelték. Ezeket az eredményeket azonban megfelelő körültekintéssel kell értelmezni [31]. Elméletileg fel lehet tételezni, hogy a hyperinsulinaemia, akár insulinrezisztencia, akár exogén insulinadás eredménye, fokozza a daganatnövekedést, de ezt a felfogást egyelőre nem támasztják alá kísérletes kutatási eredmények, sem randomizált klinikai vizsgálatok. Inkább arról lehet szó, hogy a cukorbeteg, főleg azok, akik insulinkezelést kapnak, rosszabb általános állapotúak, gyakrabban szenvednek társult betegségekben (pl. szív-érrendszeri elváltozásokban), kezelésükre kevésbé agresszív módszereket alkalmaznak, s mindez növeli mortalitásukat. Ezzel szemben a halálzási kockázat sokkal alacsonyabb volt az *oralis antidiabeticumok*at szedőknél. Ezek halálzási kockázata a nem-cukorbetegéhez képest csak kb. 10%-kal volt nagyobb, férfiakban és nőkben egyaránt [25, 31]. Ezekre az adatokra támaszkodva nem lehet tehát eldönteni, hogy milyen mértékben felelős az insulinkezelés, ill. a fennálló komorbiditások jelenléte a daganatok gyorsabb evolúciójáért.

A *méhnyálkahártya*-daganatok esetében az elhízás és hormonális eltérések mellett az IR-nak is fontos szerepe van. Az insulinrezisztenciát gátló metformin 15%-kal csökkentette a méhrák kialakulásának kockázatát. Mint már említettük, általánosan elfogadott, hogy a magas szérumszint gátolja az IGF-I-kötő fehérjék képződését is, s így az IGF-I vérszintje jelentősen emelkedik, a daganat növekedésének kedvezve.

A *hyperinsulinaemia* ugyanakkor *más hormonszinteket* is befolyásol. Így, csökkenti az SHBG (sex hormone binding globulin) képződését a májban, s ezáltal ennek vérszintjét, ami a biológiailag aktív *oestrogénszint* emelkedését eredményezi mindkét nemnél, míg a nőknél emellett a *tesztoszteron*-szintet is emeli (a férfiaknál nem) [6]. Ugyanakkor a hyperinsulinaemia fokozza az androgen-synthesis is a petefészkekben premenopausalis nőkben. Az endogén nemihormon-szintek emelkedése növeli a postmenopausalis emlő-, méh- és talán más rákok kockázatát is.

Mindezek alapján levonható a végkövetkeztetés: számos kísérletes és klinikai érv szól az IR és a HI karcinogén hatása mellett.

3.4. A gyulladás

MS-ban, 2TDM-ban s a karcinogenezisben egyaránt kiemelkedő oki szerepet tulajdonítanak a gyulladásos folyamatoknak.

Több betegségben, így a 2TDM-ben, MS-ben, szívinfarktusból megszaporodnak a vérben a gyulladásra jellemző „markerek” – ezek nem a klasszikus, heveny, hanem az idült és „alacsony fokozatú” (*low-grade*) gyulladások mediátorai. A daganatok kifejlődése is hasonló gyulladásos folyamat következményének tűnik.

Az *ectopiás, zsigeri zsírszövet* fontos endokrin szövet, számos hormont és hormonszerű anyagot termel, így adipokineket, mediátorokat és egyéb aktív anyagokat. Közülük említésre méltók a szabad zsírsavak, a leptin, adiponectin, visfatin, resistin, apelin, renin, AT-II, PAI-I, TNF- α , IL-1b, -6, -8, -10, MIF (Migration inhibitory factor), PGE₂, MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1), HGF (Hepatocyte growth factor), VEGF, NGF (Nerve growth factor), HB EGF (Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor), IGF-I, Complement factor D (adipsin), Agouti signalling protein, Acylation stimulating protein. Közülük fontos *gyulladásos mediátorok* a szabad zsírsavak, az interleukin-6 (IL-6), az MCP-1, a plasminogen activator inhibitor-1

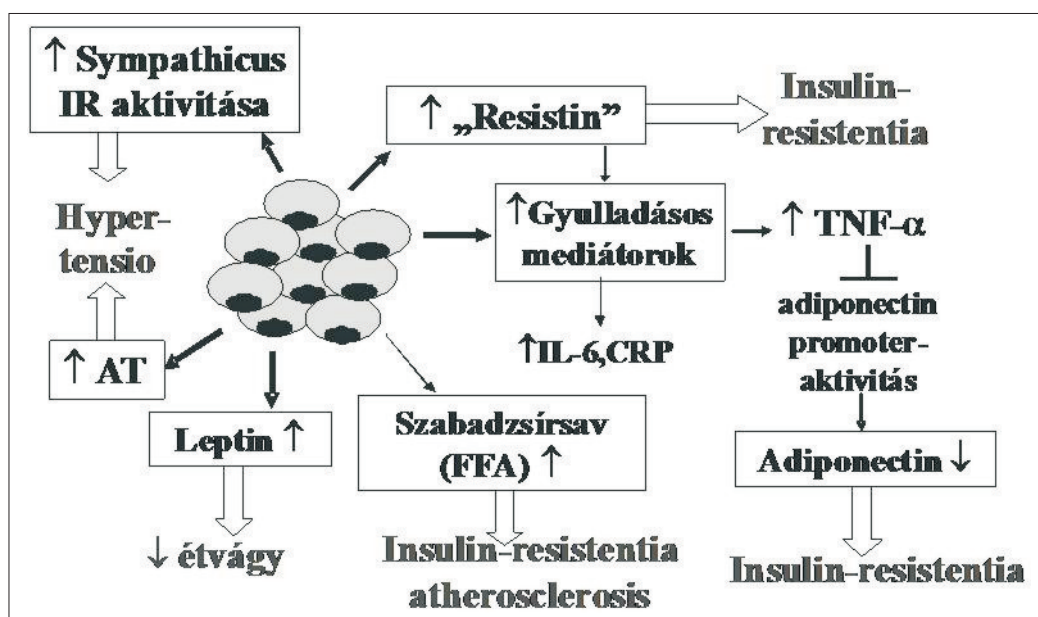
(PAI-1), adiponectin, leptin, tumor necrosis factor- α (TNF- α). A gyulladásos folyamatok mellett ezek oki szerepet játszhatnak a karcinogenezisben és a rák progressziójában is. Pl. a plasminogen-rendszer PAI-1-expressziója az emlőrák rossz prognózisára utal [38].

A leptin, de az IL-6 is, a Janus-arcú kinázok (JAK), valamint signal-transductorok és transcriptio-aktivátorok (STAT) útján hatnak. Az IL-6 így fokozza a rákos sejtek proliferációját, túlélését és invázióját, és csökkenti a gazdaszervezet tumor-ellenes immunitását [42]. A leptin aktiválja ugyanakkor az *insulin-receptor phosphatidylinositol-3-OH-kinázát* (PI-3K) is. A PI-3K mechanizmus további molekuláris jelzőrendszere magában foglalja az *adenozin-monofoszfát-aktiválta proteinkináz* (AMPK), s a *rapamycin emlős-célpontját* (mTOR) – l. 3. ábrán.

Egyes kísérletes rákformák agresszívebbé válnak, ha az állatokat túletetik, és csökken az agresszivitásuk kalória-korlátozás esetén [27]. Az IL-6, ill. az insulin mediálhatják a *diéta* hatásait a rákos folyamatokra, és a daganatok specifikus jelzőrendszereinek különbségei határozhatják meg a diéta hatékonyságának mértékét az illető ráktípusra [29].

3.5. Egyéb lehetséges biokémiai folyamatok

A tartósan magas vércukorszint átépíti a szövetek és sejtek egy részét (remodelling); sajátos *glikoprotein-kötések* jönnek létre (pl. az erek merevebbé válnak, elvesztik rugalmasságukat). Ha a glikoprotein-molekulákat meg-



2. ábra Az android (centrális) elhízás és endokrin-metabolikus következményei.

kötő receptort blokálik, a tumornövekedés (pl. vastagbél-daganat) meggátolható. Bizonyos anyagcserére ható enzimek serkentik a *tumor vérellátását és növekedését*, ezek gátlása csökkentheti a daganat terjedését.

Mind a 2TDM, mind az IR *csökkent sejtes immunitással* jár, azaz a szövetek, sejtek kevésbé védettek a daganatképződéstől is. Sok szerző észlelt magas oestrogénszintet emlőrákkal, de vastagbélrákkal összefüggésben is. Úgy tűnik, ez egyúttal a gyulladással markerekkel párhuzamosan is változik, ami érthető, hiszen az oestrogének elősegítik a gyulladást.

4. A cukorbetegség kezelésének befolyása a rákos folyamatokra (kockázat, prognózis)

Az elhízással járó MS-ban és 2TDM-ban a nem gyógyszeres kezelés alapja a *kalóriamegkorlátozás és a rendszeres testmozgás*. Hasonlóan hangsúlyozzák ezek jótékony hatását a daganatok kezelésében is (l. előbb). A kalóriabevétel csökkentése több kísérleti állatmodellben meghosszabbította az élettartamot, és csökkentette a rák előfordulását, különböző anyagcserefolyamatokat befolyásolva. Kalóriamegkorlátozás állatkísérletekben gátolta a daganatnövekedést, míg a testmozgás jelentősen gátolta az *emlőrák* progresszióját. Kalóriamegkorlátozás és fokozott fizikai aktivitás végzése után hasonlóan kedvező eredményeket észleltek 173 túlsúlyos emlőrákos betegnél [17].

Az elméleti összefüggések értelmében számos antidiabetikummal végeztek megfigyeléseket daganatos betegeken. Legkedvezőbb eredményeket a *metformintól* láttak, elsősorban vastagbél- és emlőrák esetén. Több adat szól amellett, hogy kedvező eredményeket értek el *thiazolidindionok* (TZD) után is; ezek szintén fokozzák az insulin-érzékenységet, azaz csökkentik az insulinrezisztenciát MS-ban és 2TDM-ban. A thiazolidindionok szignifikánsan csökkentették a 2. típusú cukorbeteg nők rákkockázatát [37]. Az IR-nak a fenti kóros állapotokban meghatározó szerepe van, és a daganatképződésben is jelentősége lehet (l. előbb).

Gyulladásgátlókat is kipróbáltak a daganatos és az anyagcserebetegségek kezelésében egyaránt: a szérumban a koleszterinszint csökkentésében bevált *statinokat* a daganatok kezelésére/prevenciójára is alkalmazták. Újabb adatok szerint azonban a statinok fokozhatják (kb. 9%-kal), főleg nagyobb adagokban, míg pl. az ACE-gátlók csökkentik a 2TDM kialakulásának kockázatát. Egyéb, pl. nem-

szteroid gyulladásgátlókkal és *orlistattal* is biztató eredményeket értek el mindkét betegcsoport kezelésében. Tumorszűrővizsgálatot javasolnak sokan diabétesz és MS esetén: béltükrözést, emlő- és méhrákszűrést [16, 17].

4.1. A thiazolidindionok hatása a daganatokra

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy van rákellenes hatásuk, gátolva a sejtnövekedést, elősegítve az apoptosist és a sejt-differenciálódást. Rágszállókon végzett újabb kísérletek viszont azt mutatták, hogy a PPAR-agonisták potenciózhatják a daganatképződést, és sokan karcinogéneknek tartják őket. Így a TZD-ok csökkenthetik, növelhetik, vagy nem befolyásolják a rákrizikót, ill. -progressziót. Friss klinikai epidemiológiai adatok szerint a rosiglitazonnak nem volt szignifikáns hatása többféle rákos folyamatra. Általában kevés és rövid tartamú klinikai felmérés történt a PPAR-agonistákra vonatkozóan ebben a vonatkozásban [15]. Mint már említettük, vannak olyan újabb adatok is, amelyek azt mutatták, hogy a TZD-ok, konkrétan a rosiglitazon, ill. a pioglitazon, szignifikánsan csökkentették a rákrizikót 2TDM-ban szenvedő nőknél, amint az két nagy adatbázis retrospektív feldolgozásából is kiderült [37].

Tekintve, hogy növelik a testsúlyt (igaz, hogy nem a visceralis, hanem a bőr alatti zsírszövet mennyiségét), súlyosbítják a pangásos szívelégtelenséget (így kezeletlen, vagy instabil formákban ellenjavalltak), valamint májleziókat is okozhatnak, kezdik egyre ritkábban alkalmazni ezeket a gyógyszereket.

4.2. A metformin hatása a rákos folyamatokra

Laboratóriumi körülmények között a metformin gátolja a sejtproliferációt, csökkenti a colonia-képződést, és részleges sejtciklus-leállást okoz ráksejtvonalakon. A metformin okozta AMPK-aktiválás gátolja a daganatos sejtek növekedését (l. később), részben a fehérjeszintézis blokkolása útján [12]. In vivo vizsgálatok azt mutatták, hogy a metformin kisebbfokú daganatellenes hatást fejt ki kontroll-diétán tartott egereken, mint nagy energiabevitelt biztosító diéta esetén, mely hyperinsulinaemiával és gyorsult daganatnövekedéssel társult [1].

Ez arra utal, hogy a metformin *insulinszintcsökkentő* hatása hozzájárulhat daganatellenes hatásához, és a kevésbé hyperinsulinaemiás betegeknél kisebb fokú lesz antitumorális hatékonysága. In vitro tanulmányok arra utalnak, hogy a metformin képes szelektíve *elpusz-*

títani a rákos őssejteket és fokozni az emlőrák-ellenes kezelések hatékonyságát [39, 18, 26]. Ugyanakkor csökkenti az emlődaganatok növekedését rágcső-modellekben is [2]. Egyre nagyobb számú, embereken végzett obszervacionális tanulmány utal arra, hogy a metformin-kezelés csökkenti a rákkockázatot (egyéb hypoglycaemizáló kezelésekhez viszonyítva) [14, 9], ill. hogy csökkenti a rákos halálozást [21]. Más megfigyelések arra utalnak, hogy a metformin javíthatja a rák prognózisát. Neoadjuváns kezelésben részesülő korai fázisban kórismézett emlőrákosoknál a metformin társítása növelte a teljes terápiás válasz gyakoriságát [19].

Számos tanulmány kimutatta, hogy a metformin jelentősen, akár 40%-kal is csökkentette a rák kockázatát az egyéb kezelésben részesülő diabéteszesekhez képest [15]. Egészen friss adatok bizonyítják [pl. 41], hogy a metformin csökkentette mind a rákrizikót, mind a rákos mortalitást cukorbetegknél.

Egy, 840 787 cukorbeteg adatait feldolgozó 15 tanulmány metaanalízise alapján 13871 colorectalis rákos esetet tanulmányoztak. Azt találták, hogy a metformin csökkentette a rák kockázatát, míg az insulinrezisztenciát ugyancsak mérséklő TZD-oknak nem volt ilyen hatása, s a szulfonilurea- és insulinkezelés e kockázat növekedési tendenciáját okozta [34].

A metforminnal kezelt cukorbeteg emlőrák kifejlődésének kockázata kisebb, ill. prognózisa jobb, mint a nem-kezelteké. A metformin a rákos sejtek növekedését direkt antiproliferatív és indirekt mechanizmusok (főleg az insulinszint csökkentése) révén gátolja. Nem-cukorbeteg, természetes menopauzában lévő, magas tesztoszteron-szintű emlőrákosoknál az insulin- és a tesztoszteron-szint szignifikáns csökkenését észlelték napi 1,5 g metformin alkalmazása során. Ugyanakkor az oestradiolszint is csökkent, főleg a tesztoszteron csökkentése révén. Az oestron- s az IGF-I-szint mérséklődése a szignifikancia határán volt, míg a dehydroepiandrosteron szulfát termelését a metformin nem befolyásolta [7].

Sokáig úgy tűnt, hogy a metformin csak metabolicus zavarok fennálltakor hatékony rákmegelőzés céljára [1]. Erre utalt a TEVERE-tanulmány, amelyben napi 1700 mg metformint adtak 5 éven keresztül metabolicus szindrómában szenvedő nőknek.

Újabb azonban biztató adatok vannak nem-cukorbeteg esetében is a colorectalis- és az emlőrák megelőzésében, ill. utóbbi kiújulásának meggátolásában. Más adatok a máj- és pancreasrákok csökkentéséről is beszámolnak [id. 28].

A metforminnak a rák megelőzésében, kezelésében s az áttétek létrejöttének gátlásában is szerepe lehet. A hatásmechanizmus nem teljesen ismert, de a legfontosabbnak az IGF-I-et befolyásoló hatása látszik.

Egyéb adatok szerint az insulinérzékenységet fokozó gyógyszereket (TZD, vagy biguanid) szedő nőknél a rákkockázat 21%-kal volt alacsonyabb az insulin-szekretagókkal (sulphonylurea és meglitinid) kezeltékhez képest. A két leggyakoribb rákfajta a prosztatata- és az emlőrák volt, az összes forma 25%-át képezve. A feltételezett pozitív kapcsolatot a pioglitazon s a hólyagrák közt jelenleg erősen vitatják. Mindezekből az következik, hogy noha az eddigi adatok alapján klinikai javallatok egyelőre nem fogalmazhatók meg, az említett eredmények nagyon figyelemre méltóak [37].

Egy másik metaanalízis, mely 28 tanulmány adatain alapul, azt találta, hogy rákos cukorbetegknél a metformin csökkentette az általános mortalitást, főleg az emlő-, a colorectalis, az ovariális és az endometriumrákban szenvedőknél, meghosszabbítva túlélésüket [44].

A metformin kedvező, daganatellenes hatást fejtett ki differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő diabéteszeseknél is. Amellett, hogy szignifikánsan csökkentette a daganatok méretét a metformint nem kapó csoporthoz képest, elősegítette a remissziót, és meghosszabbította a progresszió-mentes túlélést. In vitro vizsgálatok alapján, amelyeket tenyésztett pajzsmirigysejteken végeztek, feltételezik, hogy a metformin hatásának molekuláris célpontja a p70S6K/pS6 [20].

Egy másik friss tanulmány, amely 20 közlemény 13008 esetét dolgozta fel, kimutatta, hogy a 2TDM-ban szenvedők rákkockázata és rákos halálozása magasabb, mint az átlagnépességé, és a metformin javítja mind az általános, mind a rák-specifikus túlélést, az egyéb vércukorszintcsökkentő gyógyszerekhez képest. Következtetesként, ajánlják a metformin alkalmazását rákban szenvedő 2. típusú cukorbetegknél [41].

4.2.1. A metformin rákellenes hatásának feltehető mechanizmusai

A metformin egyrészt „leutánozza” a kalóriabevitel-csökkenést, a sejttanyagcserére több szinten is hatva csökkenti a sejtek energiaigénylő folyamatait, másrészt a sejtszaporodást is gátolja. Molekuláris szinten:

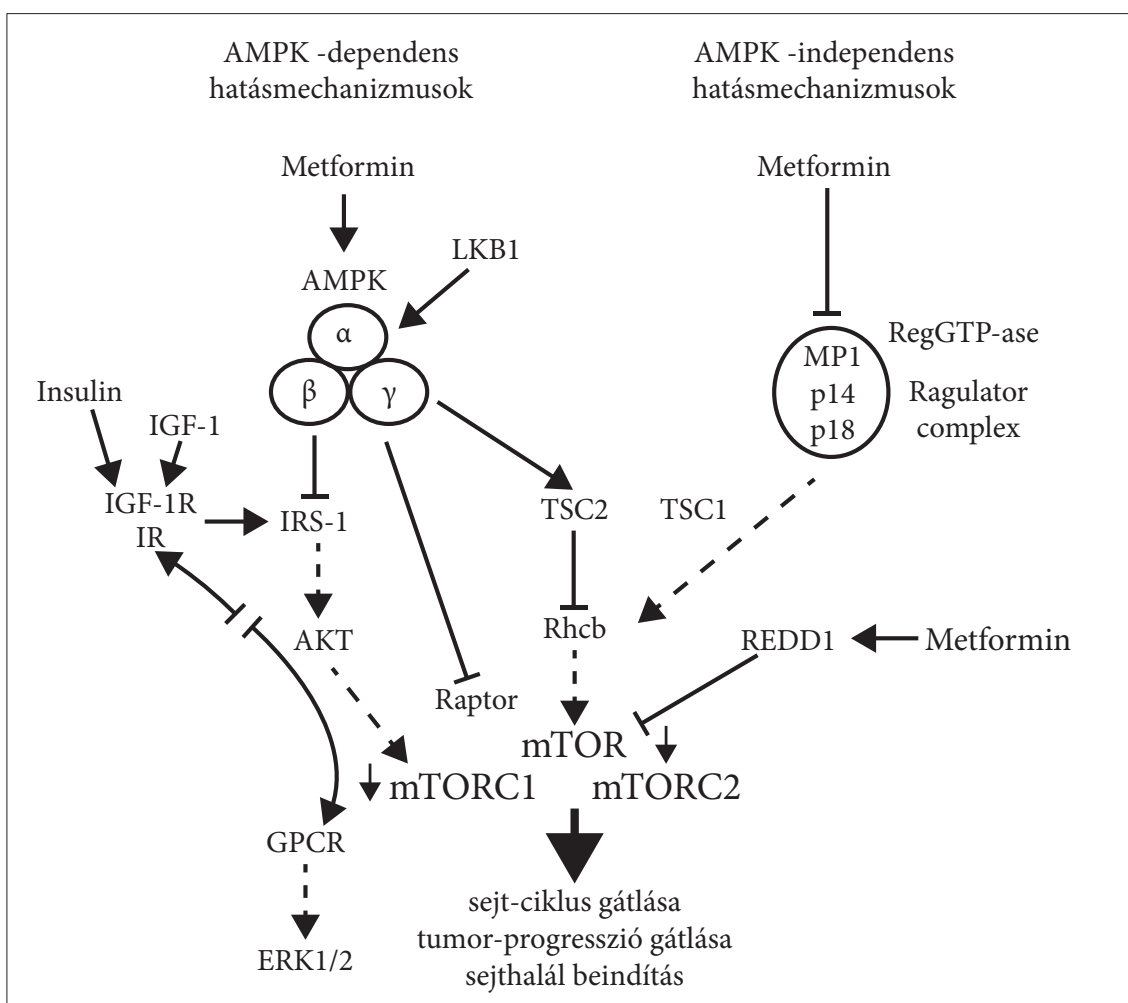
(1) Serkenti az adenosin-monofoszfát-(AMP)-aktiválta protein-kinázt (AMPK-t), s így a katabolikus folyamatokat, és csökkenti a sejtek minden energiafogyasztó folyamatát, beleértve a sejtproliferációt is.

(2) Ugyanakkor csökkenti az insulinrezisztenciát, s így a hyperinsulinismust és az insulinrezisztencia egyéb markereit, beleértve a tesztoszteron-szintet is.

Emellett a metformin gátolja a máj glucose-termelését, csökkenti a lipolysist a zsírsejtekben s a glucose felszívódását a bélben. E hatások a mitochondriális légzőlánc gátlása, az insulinreceptor tyrosin-kináz aktivitásának fokozása és a GLUT-4 serkentése révén jönnek létre [28].

A metformin hatásmechanizmusának alapvető eleme az AMPK (adenozin-monofoszfát-aktiválta protein-

kináz) aktiválása, főleg a májban és az izomszövetben, de egyéb szövetekben is. Ez az mTOR egyik szignalizációs komplexét, az mTORC1-et (mammalianTOR-complex 1-t) gátolja down-reguláció révén, de a metformin akadályozza az IGF-I/AKT szignalizációs utat is (3. ábra), míg a p53-mediálta sejtciklust leállítja.



3. ábra A metformin daganatellenes hatásának AMPK-dependens és -independens molekuláris mechanizmusai – összefoglalás (magyarázat a szövegben).

AMPK: AMP-activated protein kinase; IGF-1: insulin-like growth factor 1; IGF-1R: IGF-1-receptor; IR: insulin-receptor; IRS-1: insulin receptor substrate-1; GPCR: G-protein coupled receptor; ERK1/2: extracellular signal-regulated kinase 1/2; Rheb: GTP-binding protein; Ras homolog enriched in brain; Raptor: regulatory associated protein of mTOR; REDD1: regulated in development and DNA damage response 1; mTOR: mammalian target of rapamycin; mTORC1/2: mammalian target of rapamycin complex 1/2; AKT: az egyik legjobban jellemzett insulin-stimulált enzim, 3 izoformja van, szerepük fontos a glucose-homeostasisban s a növekedésben; konstitutív aktiváló mutációja elősegíti a GLUT-4 translocációját a plasmamembránba, ami biztosítja a glucose behatolását a sejtbe.

Jelmagyarázat: serkent: egyenes vonal, nyílhegygel; gátol: - - - - - ►, vagy ————.

E mechanizmusok egyéb szupresszív folyamatokat is beindítanak, amelyek hozzájárulnak a daganat progressziójának megállításához, vagy elpusztítják a sejteket. E rendszer zavara, pl. az LKB1-expresszió hiánya, vagy funkcióvesztése (ami gyakori rákos sejtekben) megszünteti a metformin daganatellenes hatását.

Preklinikai szinten leírtak két újabb *AMPK-független mechanizmust* is, melyek ugyancsak az *mTORC1* gátlásához vezetnek:

1. Az egyiket a Rag-fehérjék szabályozzák, az ún. „*Ragulator complex*” trimericus struktúrája révén, mely az *mTORC1*-et perinuclearis lokalizációjából (ahol a Rheb nevű aktivátora található) kimozdítja a cytoplasmába, s így meggátolja az *mTORC1*-szignalizációt. A metformin leutánozhatja ezt a hatást, az *mTORC1*-et a cytoplasmába diffundálja.
2. A másik egy *REDD1-dependens gátló* mechanizmus, mely ennek upregulációjával jár (**3. ábra**) [28].

Előreláthatóan a leukémia kezelésében is új adjuvánsra lehet a metforminban számítani. Kettős mechanizmussal hat: egyrészt csökkenti a hyperglycaemiát és a hyperinsulinaemiát, másrészt gátolja az *mTORC1* rák-szignalizációt, AMPK-dependens és -independens mechanizmusok révén [33].

Irodalom

1. Algire C., Zakikhani M., Blouin M.J. et al. – *Metformin* attenuates the stimulatory effect of a high-energy diet on in vivo LLC1 carcinoma growth, *Endocr Relat Cancer* 2008, 15: 833–839.
2. Anisimov V.N., Berstein L.M., Egorin P.A. et al. – Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice, *Exp Gerontol*, 2005, 40: 685–693.
3. Barone B.B., Yeh H.C., Snyder C.F. et al. – Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008, 300: 2754–2764.
4. Bloomgarden Z.T. – Third Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome, *Diabetes Care*, 2006, 29, 9, 2165–2174.
5. Call R., Grimsley M., Cadwallader L. et al. – Insulin – carcinogen or mitogen? Preclinical and clinical evidence from prostate, breast, pancreatic, and colorectal cancer research, 2010 May, 122(3):158–65. doi: 10.3810/pgm.2010.05.2153.
6. Calle E.E., Kaaks R. – Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms, *Nat Rev Cancer*, 2004, 4:579–591, CrossRefMedline.
7. Campagnoli C., Berrino F., Venturelli E., et al. – Metformin decreases circulating androgen and estrogen levels in nondiabetic women with breast cancer, *Clin Breast Cancer*, 2013 Dec, 13(6):433–8. doi: 10.1016/j.clbc.2013.08.012.
8. Clemmons D.R., Maile L.A., Ling Y. et al. – Role of the integrin alphaVbeta3 in mediating increased smooth muscle cell responsiveness to IGF-I in response to hyperglycemic stress, *Growth Horm IGF Res*, 2007, 17: 265–270.
9. Currie C.J., Poole C.D., Gale E.A. – The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes, *Diabetologia*, 2009, 52: 1766–1777.
10. Denley A., Carroll J.M., Brierley G.V. et al. – Differential activation of insulin receptor substrates 1 and 2 by insulin-like growth factor-activated insulin receptors, *Mol Cell Biol* 2007, 27: 3569–3577.
11. Dombrowski F., Klotz L., Bannasch P. et al. – Carcinogenesis in Models of Diabetes in Rats - Metabolic Changes Are Closely Related to Neoplastic Development, *Diabetologia*, 2007, 50: 2580–2590.
12. Dowling R.J., Zakikhani M., Fantus I.G. et al. – Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells, *Cancer Res* 2007, 67: 10804–10812.
13. Esposito K., Chiodini P., Capuano A., et al. – Metabolic Syndrome and Postmenopausal Breast Cancer. Systematic Review and Meta-analysis, *Oncologist*, 2013 Nov 20, Menopause, 2013, 20(12):1301–1309.
14. Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M. et al. – Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients, *BMJ*, 2005, 330: 1304–1305.
15. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C., et al. – Diabetes and cancer: a consensus report, *Diabetes Care*, 2010, 33:1674–1685.
16. Halmos T. – *Metabolikus szindróma*. SpringerMed., Budapest, 2008.
17. Halmos T., Suba I. – A metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabétesz rosszindulatú daganatra hajlamosító állapotai, *Magyar Tudomány*, 2008, 5: 576–585.
18. Hirsch H.A., Iliopoulos D., Tschlis P.N. et al. – Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission, *Cancer Res*, 2009, 69: 7507–7511.
19. Jiralerspong S., Palla S.L., Giordano S.H. et al. – Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer, *J Clin Oncol*, 2009, 27: 3297–3302.
20. Klubo-Gwiedzinska J., Costello J., Patel A., et al. – Treatment With Metformin Is Associated With Higher Remission Rate in Diabetic Patients With Thyroid Cancer, *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98:3269–3279.
21. Landman G.W., Kleefstra N., van Hateren K.J. et al. – Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16, *Diabetes Care*, 2010, 33: 322–326.
22. Lipscombe L.L., Goodwin P.J., Zinman B. et al. – The impact of diabetes on survival following breast cancer, *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 109: 389–395.
23. Ma J., Giovannucci E., Pollak M. et al. – A Prospective Study of Plasma C-peptide and Colorectal Cancer Risk in Men. *Journal of the National Cancer Institute (JNCI)*, 2007, 96(7): 546–553.
24. Ma J., Li H., Giovannucci E. et al. – Prediagnostic body-mass index, plasma C-peptide concentration, and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: a long-term survival analysis, *Lancet Oncol*, 2008, 9:1039–1047.
25. Nelson R. – Mortality Risk High in Diabetic Cancer Patients Using Insulin, *Medscape Medical News – Oncology*, March 13, 2014.

26. Oliveras-Ferraros C., Vazquez-Martin A., Menendez J.A. – Genome-wide inhibitory impact of the AMPK activator metformin on [kinesins, tubulins, histones, auroras and polo-like kinases] M-phase cell cycle genes in human breast cancer cells, *Cell Cycle*, 2009, 8: 1633-1636.
27. Park E.J., Lee J.H., Yu G.Y. et al. – Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression, *Cell*, 2010, 140: 197-208.
28. Pierotti M.A., Berrino F., Gariboldi M. et al. – Targeting metabolism for cancer treatment and prevention: metformin, an old drug with multi-faceted effect, *Oncogene*, 2013 Mar 21, 32(12):1475-87. doi: 10.1038/onc.2012.181, Epub 2012 Jun 4.
29. Pollak M. – Do cancer cells care if their host is hungry? *Cell Metab*, 2009, 9: 401-403.
30. Powell D.R., Suwanichkul A., Cubbage M.L. et al. – Insulin Inhibits Transcription of the Human Gene for Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-1, *J Biol Chem*, 1991, 266: 18868-18876.
31. Ranc K., Jørgensen M.E., Friis S. et al. – Mortality after cancer among patients with diabetes mellitus: effect of diabetes duration and treatment, *Diabetologia*, March 2014, DOI 10.1007/s00125-014-3186-z.
32. Reinberg, S. – No Cancer Risk From Long-Acting Insulin: Studies. *philly.com*. Retrieved 12 June 2012.
33. Rosilio C., Ben-Sahra I., Bost F. et al. – Metformin: A metabolic disruptor and anti-diabetic drug to target human leukemia, *Cancer Lett*, 2014 Jan 22, pii: S0304-3835(14)00032-9. doi: 10.1016/j.canlet.2014.01.006, Epub ahead of print.
34. Singh S., Singh H., Singh P.P. et al. – Antidiabetic Medications and the Risk of Colorectal Cancer in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013 Dec, 22(12):2258-68. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0429, Epub 2013 Sep 16.
35. Suba Zs. – Gender Related Hormonal Risk Factors for Oral Cancer, *Pathology Oncology Research*, 2007, 13(3):1-7.
36. Szollár I., Pados Gy., Balogh S. et al. – Összefoglalás az V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia Ajánlásairól. Az V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia Ajánlása, 2011, *Metabolizmus*, 2012, Suppl. A.
37. Tucker M.E. – Insulin Sensitizers Reduce Cancer Risk in Diabetic Women, *Diabetes Obes Metab*, 2013, In: *Medscape*. Dec 11, 2013, Review, *Oncogene*, 2013, 32:1475-1487, doi:10.1038/onc.2012.181; published online 4 June 2012.
38. Ulisse S., Baldini E., Sorrenti S. et al. – The urokinase plasminogen activator system: a target for anti-cancer therapy, *Curr Cancer Drug Targets*, 2009, 9: 32-71.
39. Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferraros C., Menendez J.A. – The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells, *Cell Cycle*, 2009, 8: 88-96.
40. Wolpin B.M., Meyerhardt J.A., Chan A.T. et al. – Insulin, the insulin-like growth factor axis, and mortality in patients with nonmetastatic colorectal cancer, *J Clin Oncol*, 2009, 27:176-185.
41. Yin M., Zhou J., Gorak E.J. – Metformin Is Associated With Survival Benefit in Cancer Patients With Concurrent Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Oncologist*, 2013 Nov 20 [Epub ahead of print].
42. Yu H., Pardoll D., Jove R. – STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3, *Nat Rev Cancer*, 2009, 9: 798-809.
43. Zhang H., Pelzer A.M., Kiang D.T. et al. – Down-regulation of type I insulin-like growth factor receptor increases sensitivity of breast cancer cells to insulin, *Cancer Res*, 2007, 67: 391-397.
44. Zhang Z.J., Li S. – The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes – a systematic review and meta-analysis, *Diabetes Obes Metab*, 2014 Jan 27, doi: 10.1111/dom.12267 [Epub ahead of print].