

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

Doktori Iskola Vezető: Prof. Dr. Bódis József Ph.D., D.Sc.

Programvezető: Prof. Dr. Figler Mária Ph.D.

Témavezető: Dr. Fülöp Norbert Ph.D.

***FTO* génpolimorfizmus, obezitás, 2-es típusú
cukorbetegség és rákkockázat viszonya
Onkodiabetológiai összefüggések**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Bánhegyi Róbert János



Pécs, 2023

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVID ÖSSZEFOGLALÓ	4
SHORT SUMMARY	5
1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	6
2. BEVEZETÉS	8
2.1. Obezitás, T2DM, rákbetegség fogalma és epidemiológiai háttere	8
2.2. Obezitás, T2DM és daganatok metabolikus összefüggései	9
2.2.1. Obezitás és malignus cachexia viszonya az onkogenezissel.....	10
2.2.2. T2DM viszonya az onkogenezissel.....	12
2.2.2.1. <i>Malignus tumorhoz társult szekunder hiperglikémia és diabétesz</i>	12
2.2.3. Obezitás, T2DM és onkogenezis kölcsönhatásai.....	13
2.3. Obezitás, T2DM és daganatok molekuláris genetikai összefüggései	14
2.3.1. Közös jelátviteli utak.....	15
2.3.2. Közös gének.....	16
2.3.2.1. <i>Az obezitás genetikai háttere, az FTO gén szerepe</i>	17
2.3.2.2. <i>A T2DM genetikai háttere</i>	21
2.3.2.3. <i>Obezitás, T2DM és daganatok kapcsolata GWAS alapján</i>	25
2.4. Obezitás, T2DM és daganatok terápiai összefüggései	27
2.4.1. Non-inzulin antidiabetikumok onkológiai vonatkozásai.....	28
2.4.2. Antineoplasztikumok diabetológiai vonatkozásai.....	32
3. HIPOTÉZISEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK	33
3.1. A disszertáció gondolati alapvetése	33
3.2. Hipotézisek	33
3.3. Vizsgálati célok	34
4. OBEZITÁSHOZ ÉS 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZHEZ TÁRSULT FTO GÉNPOLIMORFIZMUS VIZSGÁLATA	35
4.1. Háttér	35
4.2. Betegek és vizsgált populációk (Anyag)	36
4.2.1. TUEF kohorsz résztvevői.....	36
4.2.2. Whitehall II kohorsz résztvevői.....	36
4.3. Módszerek	37
4.3.1. Mérések, számítások, laboratóriumi vizsgálatok.....	37

4.3.2. Genotipizálás.....	38
4.3.3. Statisztikai analízis.....	39
4.4. Eredmények	40
4.4.1. TUEF tanulmány.....	40
4.4.2. Whitehall II tanulmány.....	42
4.5. Megbeszélés	44
5. 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ ÉS DAGANATOK EPIDEMIOLÓGIAI, METABOLIKUS ÉS TERÁPIÁS ÖSSZEFÜGGÉSEINEK VIZSGÁLATA	47
5.1. Háttér	47
5.2. Betegek és vizsgált populáció (Anyag)	48
5.3. Módszerek	48
5.3.1. Mérések, számítások, laboratóriumi vizsgálatok.....	48
5.3.2. Statisztikai analízis.....	49
5.4. Eredmények	49
5.4.1. Epidemiológiai és metabolikus összefüggések.....	49
5.4.2. Terápiás összefüggések.....	59
5.5. Megbeszélés	62
6. ÖSSZEFOGLALÁS ÉS KÖVETKEZTETÉSEK	67
7. TÉZISEK, ÚJ ÉS ÚJSZERŰ EREDMÉNYEK	72
8. IRODALOMJEGYZÉK	74
9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK ÉS ELŐADÁSOK JEGYZÉKE	87
10. MELLÉKLETEK	94
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	111

RÖVID ÖSSZEFOGLALÓ

Disszertációm alaphipotézise szerint a világban népbetegséggé vált kórállapotok közt különböző szintű összefüggések lehetnek. Az elhízás, a 2-es típusú cukorbetegség és a malignus daganatok epidemiológiája, metabolizmusa, genetikai háttere számtalan közös ponton kapcsolódik, ami terápiás konzekvenciákkal is járhat. Az első, nagyobb betegszámú vizsgálatunkban az elhízáshoz közvetlenül, ezáltal a diabéteszhez közvetve asszociált *FTO* gén polimorfizmusának a tápanyagkínálat függvényében változó kockázati szerepét igyekeztünk meghatározni az obezitásra és következményesen a 2-es típusú cukorbetegségre vonatkozóan. Eredményeink megerősítették, hogy a fokozott tápanyagbevitellel korreláló, magasabb éhomi vércukor- és trigliceridszintek az *FTO* genotípusától függően befolyásolják a szervezet zsírraktározását, ezáltal a testtömegindex növekedéséhez, elhízáshoz vezethetnek, ami a 2-es típusú diabétesz nagyobb rizikójával járhat. A második, retrospektív adatgyűjtésen alapuló analízisünkben onkológiai betegeken elemeztük a glikémiás és tápláltsági állapot változásának kapcsolatát a daganatos betegségek kórlefordulásával, a tumorprogresszióval, illetve a metformin tumorelles effektusát igyekeztünk megerősíteni. Statisztikailag igazoltuk, hogy áttétes daganatstádiumban a glikémiás kontroll általában rosszabbodik, illetve magasabb vércukorszint esetén gyakrabban jelentkezhet metasztázis. A rákbetegség előrehaladását rendszerint kísérő cachexia ellenére is relatíve magas arányban, 23,28%-ban számítottunk obezitásnak megfelelő testtömegindex értéket, ami az áttétes stádium nagyobb gyakoriságával járt. A vizsgált kohorszban az átlagpopulációnál magasabb, 20,34%-os diabétesz-arányt észleltünk. Primer májsejtes, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztata- és endometrium-karcinóma, valamint posztmenopauzális emlőrák esetén ennél is nagyobb gyakoriságot találtunk. Metformin alkalmazása mellett, a non-inzulin szerekekkel nem kezelt, illetve az egyéb non-inzulin antidiabetikus terápiákban részesülő daganatos cukorbetegekkel szemben, annak ellenére találtunk alacsonyabb metasztázis-arányt, hogy a glikémiás állapotuk rosszabb, testtömegük nagyobb volt. Összességében tehát az alaphipotézist mindkét vizsgálatunk alátámasztotta, ami újabb bizonyítékkal szolgál a diabéteszes rákbetegek komplex terápiájának kiemelt jelentőségére.

SHORT SUMMARY

(Relationship between FTO gene polymorphism, obesity, type 2 diabetes mellitus and cancer risk. Oncodiabetologic correlations.)

The basic hypothesis of my dissertation is that, there can be different levels of relations between world's endemic illnesses. The epidemiology, metabolism and genetic background of obesity, type 2 diabetes and cancers are attached to each other in several common stages, producing therapeutic consequences. In our first investigation of larger number of patients we aimed to assign the role of *FTO* gene polymorphism associated directly to obesity, and indirectly to diabetes, causing risk changes depending on nutritional supply, relevantly to obesity and consequently type 2 diabetes. Our results confirmed, that the higher fasting plasma glucose and triglyceride levels correlating increased nutrient intake affect the fat storage of the organism depending on *FTO* genotype, causing obesity and higher body mass index, that might be accompanied by an increased risk of type 2 diabetes. In our second analysis based on retrospective data we examined relations between changes in glycemic and nutritional state of oncologic patients and the progress of disease, tumor progression respectively, we tried to confirm antitumor effect of metformin. We proved statistically, that glycemic control generally declines in metastatic stage of cancer, and in case of higher blood glucose level metastasis appears more often. Despite of cachexy, regularly accompanying progression of cancers, we detected a body mass index adequate to obesity in a relatively higher rate 23,28%, wich implies metastatic stage more frequently. We detected higher rate of diabetes, 20,34% in the studied cohort, than in the average population. We found even higher frequency in case of primary hepatocellular, pancreatic, urinary bladder, prostate, endometrial and postmenopausal breast cancer as well. By the use of metformin we found lower rates of metastasis in diabetic patients suffering from malignant diseases, despite their worse glycemic state, and their higher body weight, contrarily those patients taking other non-insulin antidiabetic medicines or taking none at all. Summarized, the basic hypothesis was confirmed by both of our investigations, which proves the high priority of complex therapy in case of diabetic patients, suffering from malignant diseases.

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABCC = ATP-kötő K-csatorna C alcsaládja; **ACS** = anorexia-cachexia szindróma; **ADRB** = β -adrenoreceptor; **AKT/PKB** = v-akt (egér timóma) virális onkogén homológ-1/protein-kináz B; **AKTIP** = AKT-interaktív fehérje; **AkB** = alkilációs DNS-károsodás ellen védő fehérje B (α -ketoglutarát-függő hidroxiláz/DNS-demetiláz); **AML** = heveny mieloblasztos leukémia; **AMP** = adenozin-monofoszfát; **AMPK** = AMP-aktivált protein-kináz; **AP-1** = aktivátor fehérje-1; **APG** = felvételi plazma glükóz; **ARIDB** = AT(adenin-timin)-ben gazdag interakciós domén B; **ATM** = ataxia teleangiectázia mutált; **ATP** = adenozin-trifoszfát; **Bcl-2** = B-sejtes leukémia/limfóma fehérje-2; **BDNF/BDNFR** = agyi eredetű neurotróf faktor/BDNF-receptor; **BECN1** = autofágiával kapcsolatos (Beclin-1) fehérje; **BMI** = testtömegindex; **CD** = differenciálódási klaszter; **CDK** = ciklinfüggő kináz; **CDKAL1** = CDK5 szabályozó alegységéhez kapcsolódó fehérje-1-szerű fehérje; **CDKN** = CDK inhibitor fehérje; **CGM TIR** = folyamatos glükóz monitorozás alatt a normál tartományban eltöltött idő; **CI**: konfidencia intervallum; **CRC** = vastag- és végbélrák; **CVOT** = kardiovaszkuláris eredmények vizsgálata; **DM** = cukorbetegség; **DNS** = dezoxiribonukleinsav; **DPP** = dipeptidil-peptidáz; **EGF/EGFR** = epidermális növekedési faktor/EGF-receptor; **EKG** = elektrokardiográfia; **ENPP** = ektonukleotid pirofoszfátáz/foszfodiészteráz; **ER** = endoplazmatikus retikulum; **ERK** = extracelluláris szignál-szabályozott kináz; **Ets** = eritroblaszt transzformáció specifikus protoonkogén; **ETV** = Ets-variáns transzkripció faktor; **FBL/FBLA** = családalapú kapcsoltsági/FBL vizsgálat; **FOS** = v-fos (FBJ /Finkel-Biskis-Jenkins/ egér oszteosarkóma) virális onkogén homológ (AP-1 transzkripció faktor alegység); **FoxO1** = forkhead box protein O1; **FPG** = éhomi plazma glükóz; **FTG** = éhgyomri triglicerid; **FTO** = zsírtömeggel és elhízással összefüggő fehérje (α -ketoglutarát-függő dioxigenáz/mRNS-demetiláz); **GAB** = GRB2-asszociált kötőfehérje; **GBM** = glioblasztóma multiforme; **GCK** = glükokináz; **GIST** = gasztrointesztinális sztrómális tumor; **GLP/GLP-1R** = glükagonszerű peptid/GLP1-receptor; **GLUT1** = glükóz transzporter 1; **GnRH** = gonadotropin-felszabadító hormon; **GWA/GWAS** = genomszintű asszociációs vizsgálat(ok); **HbA1c** = hemoglobin A1c; **HCC** = májsejtes rák; **HER** = humán epidermális növekedési faktor receptor; **HEX** = hematopoiétikusan expresszált homeobox fehérje; **HNF** = hepatocita nukleáris faktor; **HNF1B/TCF2**: hepatocita nukleáris faktor-1béta/2-es transzkripció faktor; **ICI** = immunellenőrzőpont-gátló; **IFG** = kóros éhomi vércukor; **IFN** = interferon; **IGF/IGFR/IGFBP** = inzulinszerű növekedési faktor/IGF-receptor/IGF-kötő fehérje; **IGT** = csökkent glükóztolerancia; **IL** = interleukin; **Int-1** = integrátor komplex 1. alegysége; **INZ** = inzulin; **IPF** = inzulin promóter faktor; **IR** = inzulinrezisztencia; **IRS** = inzulinreceptor szubsztrát; **IRX** = irokéz homeobox fehérje; **JAZF** = egy másikkal párosított cinkujj-fehérje; **JUN** = v-jun (17-es madársarkóma) virális onkogén homológ (AP-1 transzkripció faktor alegység); **KCNJ** = ATP-kötő K-csatorna J alcsaládja; **KCTD** = K-csatorna tetramerizációs doménje; **LEP/LEPR** = leptin/leptin-receptor; **LKB** = májkináz B; **Lme** = lineáris vegyes hatású modell; **m⁶A** = N⁶-metiladenozin; **MALDI-TOF** = mátrix-asszisztált lézeres deszorpció/ionizációs repülési idő; **MAPK** = mitogén-aktivált protein-kináz; **MAPKK/MAP2K/MEK** = mitogén-aktivált protein-kináz kináz; **MCR** = melanokortin-receptor; **MCE** = mitotikus klonális expanszió; **MDM2** = murine double minute 2; **MEK/MAPKK/MAP2K** = mitogén-aktivált protein-kináz kináz; **MET** = metformin; **METAST** = áttétes stádium; **mRNS** = hírvivő RNS; **miRNS** = mikro-RNS; **MODY** = fiatalkori enyhe

cukorbetegség; **MTCH** = mitokondriális hordozó homológ; **MTNR** = melatonin-receptor; **mTOR** = rapamicin emlős célpontja; **mTORC** = mTOR komplex; **MYC** = v-myc (madár mielomacitózis) virális onkogén homológ; **NADPH** = nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát dehidrogenáz; **NAFLD** = nem alkoholos eredetű zsírmáj; **NASH** = nem alkoholos eredetű zsírmájgyulladás; **NEAK** = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; **NEGR** = neuronális növekedés-szabályozó (neurotraktin); **NET** = neuroendokrin tumor; **NFκB** = nukleáris faktor kappa-B kináz; **NHL** = non-Hodgkin limfóma; **NIAD** = non-inzulin antidiabetikum; **NINGYK** = Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ; **NOX** = NADPH-oxidáz; **NRF2** = eritroid eredetű 2-es nukleáris faktorszerű 2. faktor; **NSCLC** = nem-kissejtes tüdőrák; **NTRK2** = neurotróf receptor tirozin-kináz 2 (BDNF-receptor); **OAD** = orális antidiabetikum; **OEP** = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; **OGTT** = orális glükóz tolerancia teszt; **OGYÉI** = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; **PALL** = palliatív terápia; **PAM** = PI3K-AKT-mTOR útvonal; **PCOS** = policisztás ovárium szindróma; **PCR** = polimeráz-lánreakció; **PCSK** = prohormon-konvertáz (szubtilizin/kexin); **PD** = programozott sejthalál receptor; **PD-L1** = programozott sejthalál ligand-1; **PI3K** = foszfatidil-inozitol-3-kináz; **POMC** = proopiomelanokortin; **PPAR/PPARG** = peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor/PPAR-gamma; **PPP** = pentóz-foszfát útvonal; **PTC** = papilláris pajzsmirigyrák; **PTEN** = tenzin homológ elvesztése a 10. kromoszómán; **RAF** = v-raf (rapidán felgyorsult patkány /fibro/szarkóma) virális onkogén homológ; **RAS** = v-ras (patkány /fibro/szarkóma) virális onkogén homológ; **RBL** = RB(retinoblasztóma)-szerű transzkripció fehérje; **RCC** = vesesejtes rák; **RCT** = randomizált kontrollált vizsgálat; **RNS** = ribonukleinsav; **ROS** = reaktív oxigén-származék(ok); **RPG** = random plazma glükóz; **RPGRIP1L** = 1-es protein foszfatáz 134-es szabályozó alegysége; **RR** = Riva-Rocci szám; **SD** = tapasztalati szórás; **SEC16B** = SEC(S. cerevisiae)16 B homológ; **SGLT** = nátrium-glükóz ko-transzporter; **SH2B** = SH(SRC homológ)2 adapter fehérje; **SLC6A** = 6-os oldott anyaghordozó család (aminosav-transzporter) tagja; **SLC30A** = 30-as oldott anyaghordozó család (cink-transzporter-8) tagja; **SLC39A** = 39-es oldott anyaghordozó család (fémkation-szimporter-8) tagja; **SNP** = egynukleotidos polimorfizmus; **SRC** = v-src (Schmidt-Ruppin A2 /Rous/ madárszarkóma) virális onkogén homológ; **SSA** = szomatosztatin analóg; **SU** = szulfanilurea; **SUPP** = szupportív terápia; **T1DM** = 1-es típusú cukorbetegség; **T2DM** = 2-es típusú cukorbetegség; **T3cDM** = pankreatogén cukorbetegség; **TCF2/HNF1B** = 2-es transzkripció faktor/hepatocita nukleáris faktor-1béta; **TCF7L2** = 7-es transzkripció faktorszerű 2-es faktor; **TG** = triglicerid; **TGF** = transzformáló növekedési faktor; **TKI** = tirozin-kináz inhibitor; **TMEM18** = 18-as transzmembrán fehérje; **TNF** = tumor nekrozis faktor; **TP53** = tumor fehérje 53; **TSC** = tuberózus szklerózis komplex; **TUEF** = Tuebingeni családtanulmány; **WFS1** = wolfram ER (endoplazmatikus retikuláris) transzmembrán glikoprotein-1; **WH II** = Whitehall II tanulmány; **WHO** = Egészségügyi Világszervezet; **Wnt** = Wingless and Int-1 jelátviteli útvonal; **YAP** = "igen"-asszociált fehérje

2. BEVEZETÉS

2.1. Obezitás, T2DM, rákbetegség fogalma és epidemiológiai háttere

A WHO definíciója szerint az obezitás önálló kórkép, melyben a zsírraktározás és a zsírszövet aránya az egészségre káros mértékben megnövekszik, ami számos egészségügyi problémához, kardiovaszkuláris és metabolikus komorbiditások (pl. hipertónia, T2DM, hiperlipidémiák, NAFLD/NASH) kialakulásához, illetve a várható élettartam csökkenéséhez vezethet [1-3]. Ha a BMI 25-29,9 kg/m² közötti, úgy preobezitásról (túlsúlyról), amennyiben a BMI≥30 kg/m², úgy obezitásról (elhízásról) beszélhetünk. Az elhízás a 20. század második felében vált népbetegséggé. 2013-ban hazánkban a felnőttek 31,6%-a szenvedett obezitásban [4]. Becslések szerint 2030-ra várhatóan a férfiak 37%-a, a nők 30%-a lesz elhízott [5].

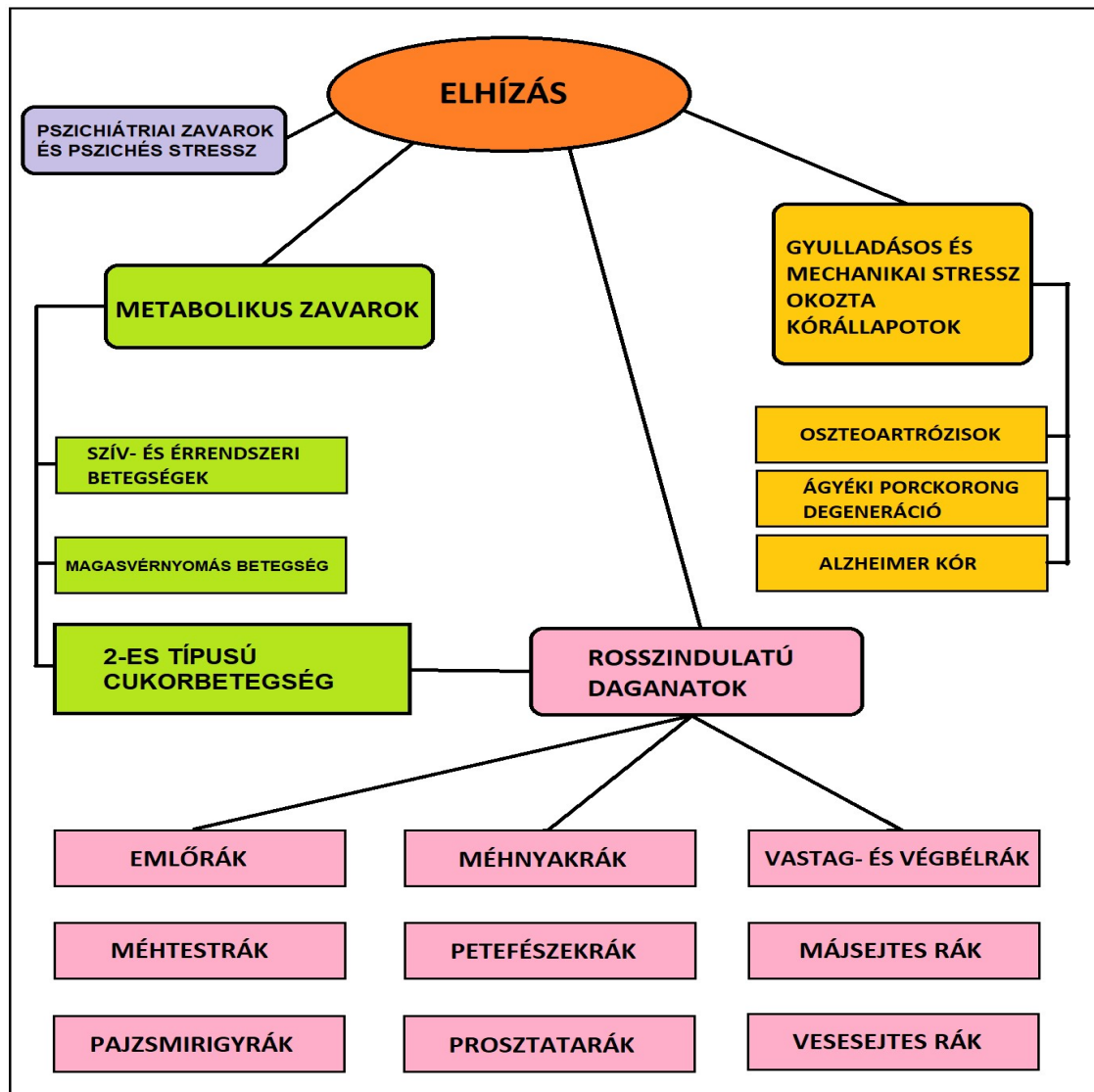
A diabétesz mellitusz komplex anyagcsere-betegség, amelynek középpontjában a szénhidrát-metabolizmus zavara áll, de érinti a zsír- és a fehérje-anyagcserét is. Legfőbb oka az inzulin relatív vagy abszolút hiánya (inzulinszekréció zavara), illetve az inzulinhatás elmaradása (inzulinrezisztencia). T2DM esetén a két eltérés együttesen fordul elő [6]. A diabétesz heterogén kórkép, melynek számos formája létezik. A hagyományos WHO klasszifikáció - az újabb kutatási eredmények szerint - már nem képes leírni a helyzet valódi bonyolultságát, így felmerül az altípusképzés változtatásának igénye [7, 8]. Emellett nem szabad megfeledkezni a prediabétesz (IR, IFG, IGT) komplexitásáról sem. Az utóbbi évtizedekben a T2DM terjedése lassan és folyamatosan növekvő tendenciát mutatott [9, 10]. Az OEP (jelenleg NEAK) adatbázisa szerint 2014-ben a felnőtt népesség 6,4%-ánál állapították meg a cukorbetegség valamely formáját (90%-nál nagyobb arányban a 2-es típust) [11]. Prevalenciája a felnőttkorú populációban 2021-re elérte a 9,1 %-ot [9, 10].

A daganat a szervezet szabályozási mechanizmusaitól relatíve függetlenül és progresszíven növekvő sejtszaporulat, amelyben a sejtproliferáció és sejtpusztulás egyensúlya felborul. Öröklött és/vagy szerzett genetikai és epigenetikai okokból általában többszörös génhibák (mutációk) alakulnak ki, melyek a daganatsejtek kontroll nélküli, irreverzibilis szaporodásához vezetnek. Amennyiben a daganatszövet rosszindulatú, vagyis a szervezet fiziológias metabolikus egyensúlyát felborítja,

immunológiai, endokrinológiai és neuropszichiátriai változásokat okoz, valamint organikus struktúrákat és funkciókat károsít, úgy szisztémás rákbetegségről beszélünk. A WHO adatai alapján 2020-ban több mint 19 millió embernél diagnosztizáltak rákbetegséget, illetve közel 10 millió embertársunkat veszítettük el daganatos halálokhöz köthetően [12]. Hazánkban a rákhalálozás egyelőre másodikként szerepel a mortalitási statisztikákban, ellenben az egészségben eltöltött potenciálisan elvesztett életek szempontjából a rosszindulatú daganatos megbetegedések az első helyen állnak [13].

2.2. Obezitás, T2DM és daganatok metabolikus összefüggései

Az obezitás többféle kórképhez társulhat, azonban kapcsolata a 2-es típusú cukorbetegséggel a legszorosabb. A diabéteszes férfiak 64%-ánál, nők 77%-ánál a túlsúly és az elhízás áll a betegség háttérében [14]. A zsír- és testtömeg növekedése számos rosszindulatú daganat képződésének és progressziójának kockázatát is megemelheti, illetve fokozza a rákmortalitást [15]. Ezért elsősorban a viszcerális zsírszövet tömegének és endokrin aktivitásának megnövekedése, valamint a szervezet inzulinérzékenységének csökkenése és a kíséző hiperglikémia, illetve ezen tényezők szisztémás és daganatra kifejtett eltérő hatásai lehetnek felelősek [16-19]. Az obezitás egészségre gyakorolt káros effektusa a zsírsejtek méretének és számának növekedéséből is következhet. Elsősorban az utóbbi tényező felelős a metabolikus szindróma, a T2DM, a kardiovaszkuláris megbetegedések, a hiperlipidémiák egyes formái, a NAFLD/NASH és a rosszindulatú daganatok kialakulásáért [1, 20]. Emellett a túlsúly mechanikailag terheli a mozgásszervrendszert, artrózis és gyulladásszerű ízületi betegségekre hajlamosít, illetve elősegíti degeneratív központi idegrendszeri elváltozások kialakulását, valamint különböző pszichés, endokrin és immunológiai zavarokat okozhat [1. ábra].



1. ábra | Obezitással összefüggő szövődmények és betegségek.
[Saját ábra]

2.2.1. Obezitás és malignus cachexia viszonya az onkogenézissel

A viscerális zsírszövet méretének és számának növekedése részben fokozza az inzulinrezisztenciát, részben elhúzódó gyulladásos állapothoz vezet, melynek során ún. reaktív oxigén-származékok (ROS) képződnek. A ROS-ok lipidperoxidációt okoznak, valamint fehérjéket és DNS-t károsítanak. Újabb kutatások szerint ezen vegyületek a koncentrációtól függően befolyásolhatják a tumorpromóciót; elősegíthetik a ráksejtek képződését és proliferációját, valamint apoptózishoz vezethetnek. Ebben a mechanizmusban az NRF2 transzkripciós faktor központi szerepet játszik. Mivel a túlságosan magas ROS-koncentráció magukat a tumorsejteket is apoptózisba taszítaná, így azok fokozzák a NADPH-termelést és az

antioxidáns transzkripciós faktorok (pl. NRF2, AP-1, FoxO1) aktiválását [21]. Ezáltal a ráksejtek magasabb ROS-szintek mellett is túlélhetnek [Melléklet/15. ábra]. A daganatsejtek további adaptációja az oxidatív stresszhez a NADPH-termelést fokozó, egyéb védelmi mechanizmusok, így a PPP- és az AMPK-útvonal aktiválása, valamint a redukzív glutamin- és folsav-metabolizmus befolyásolása révén valósul meg [21, 22]. A zsírsejtek a proinflammatorikus citokinek szekréciója mellett további bioaktív anyagokat, hormonokat termelnek, ami önmagában is kedvez számos daganat (pl. posztmenopauzális emlőrák, endometrium- és prosztata-karcinóma) kialakulásának [15]. Emellett például az elhízást kísérő alacsonyabb D-vitaminszint is modulálhatja a karcinogenezist [23]. Az obezitás tehát többféle mechanizmus révén segítheti elő az onkogenezist, kóros szerepe a rákmortalitásban jelentős mértékű, kb. 14-20%-ra tehető [15]. Az említetteken túl számos daganat (pl. petefészek-, pajzsmirigy-, nyelőcső-, tüdő-, gyomor-, epehólyag-, hasnyálmirigy-, máj-, húgyhólyagrák, meningeoma, melanoma, multiplex myeloma, NHL, RCC, CRC) esetén igazolható az elhízással összefüggő, emelkedett kockázat [15, 24-36].

A kórosan megnövekedett zsír- és testtömeg, a daganatképződést megelőző olyan rizikófaktor, mely a rákbetegség kezdetén gyakori, majd a progresszió során egyre kisebb arányban észlelhető. Előrehaladott stádiumban a BMI csökkenése, illetve az ún. anorexia-cachexia szindróma (ACS) kialakulása jellemző. A malignus cachexia az ACS diagnózisának major kritériuma, mely éhezés hiányában, 3-12 hónap alatt bekövetkező, legalább 5%-os fogyásnak felel meg [37]. A háttérben zajló, bonyolult kórfolyamatokra utalhat, hogy az ACS kialakulása nem korrelál a tumormassza méretével, illetve csupán a fokozott kalória- és tápanyagbevitellel nem fordítható vissza. A kísérő metabolikus változások a szervezet által termelt mediátoroknak és a szisztémás inzulinrezisztenciának, valamint a tumor biológiai aktivitásának és inzulinszenzitivitásának közvetlen következményei [38-40]. A preobezitás/obezitás és a malignus cachexia/ACS a BMI skála ellentétes végeit elfoglaló kórállapotok, azonban a látszólagos dichotómia ellenére a két kórforma háttérében nagyon hasonló - inzulinrezisztenciához, reaktív hiperinzulinémiához, proteo- és lipolízishez, szarkopéniához, low grade szisztémás gyulladáshoz vezető - patomechanizmusok állnak. A folyamatok szabályozásában számos cachexiás és anticachexiás mediátor, valamint pro- és antiinflammatorikus citokin vesz részt [41, 42]. A NOX (NADPH-

oxidáz) katalizálja a szuperoxid-anion képződését NADPH-ból és oxigénből, ezáltal a ROS fő termelője malignus cachexiában [43]. Szerepet játszik az obezitás és a metabolikus szindróma patogenezisében, redoxi jelátviteli útvonalak regulátora, melyekben transzkripciós faktorok génexpresszióját befolyásolja [42, 44] [Mellékletek/16. ábra].

2.2.2. T2DM viszonya az onkogenézissel

A szénhidrát-anyagcsere zavarait kísérő fokozott tumorkockázat leginkább az inzulinrezisztenciának, valamint az elhúzódó hiperglikémiának a következménye [45]. A helyzet megértését jelentősen nehezíti a T2DM és a rákbetegség jelenleg is ismert heterogenitása, amit tovább árnyal a két kórkép új altípusainak képzése, felismerése. A komplexitás fokozódása a betegek számára kedvező változást jelent, mivel az eddigieknél hatékonyabb és innovatív terápiás lehetőségeket eredményez a diabetológia és az onkológia területén egyaránt [7, 8, 46, 47]. Súlyos probléma a T2DM aluldiagnosztizáltsága rákbetegek esetén. A szénhidrát-, fehérje- és zsír-anyagcserezavarral járó 2-es típusú diabétesz már önmagában ronthatja a tumoros alapbetegség prognózisát, fokozhatja a mortalitást és negatívan befolyásolhatja az életminőséget. A daganat okozta metabolikus változások ugyanakkor elősegítik a prediabétesz és a T2DM kialakulását [16, 17, 48]. A teljes népesség körében tapasztalható képest, prediabétesz és T2DM esetén, nagyobb arányban fordul elő számos tumor (pl. melanoma, NHL, RCC, HCC, CRC, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztata-, emlő-, méhtest- és méhnyakrák) [49-59]. Az összefüggés fordítva is fennáll, vagyis a szénhidrátháztartás zavarait általában nagyobb gyakorisággal és súlyosabb formában észlelhetjük malignus daganatos betegekben [60].

2.2.2.1. Malignus tumorhoz társult szekunder hiperglikémia és diabétesz

Ha a vércukorszint emelkedését és a cukorbetegséget a tumor vagy az alkalmazott antineoplasztikum idézi elő, úgy malignus daganathoz társult vagy onkoterápia által indukált szekunder hiperglikémiáról és diabéteszről van szó [61]. Beszélhetünk a β -sejtek szelektív károsodása által okozott másodlagos cukorbetegségről (T1DM-szerű altípus), vagy a tumor és az onkoterápia által generált inzulinrezisztencia talaján kialakult kórállapotról (T2DM-szerű altípus), vagy a hasnyálmirigy-daganat műtéti ellátása és a direkt tumoros szövetdestrukció okozta pankreatogén diabéteszről

(T3cDM altípus). Az utóbbi entitás jelentős aluldiagnosztizáltságnak fő oka, hogy jellemzően nem kísérik a T1DM speciális szimptomái és a 2-es típusú cukorbetegséggel társult metabolikus szindróma tünetei sem [62]. A daganat okozta T3cDM hátterében általában a β -sejtek direkt fizikai károsodását kísérő inzulinhiány áll. Kezelésében az élethosszig tartó inzulininterápia preferált, bár tartós euglikémia vagy gyakori hipoglikémia esetén az inzulin fokozatos elhagyása is szóba jöhet [63].

2.2.3. Obezitás, T2DM és daganatok kölcsönhatásai

A testsúly kóros növekedése a szervezet anyagcsere- és energiaegyensúlyának eltolódása következtében alakul ki. A viscerális típusú obezitás ugyanakkor maga is metabolikus változásokat generál. A zsigeri zsírtömeg növekedése fokozza az inzulinrezisztenciát, melyet reaktív hiperinzulinémia követ. A nagyobb méretű és számú viscerális zsírsejt nagyobb mennyiségű proinflammatorikus adipocitokint (pl. IL-1 β , TNF α , leptin, rezisztin) termel, ami alacsony aktivitású (low grade) gyulladásos állapothoz vezet [64]. Egyidejűleg a gyulladásgátló citokinek (pl. IL-4, adiponektin) termelése visszaesik. A kialakult szisztémás gyulladás során képződő ROS-vegyületek károsítják a lipideket, a fehérjéket és a DNS-t, ami fokozza a *c-MYC*, a *c-FOS* és a *c-JUN* protoonkogének expresszióját. Tehát a viscerális elhízás a rákbetegség kialakulásában ezen mechanizmus által is fontos szerepet játszhat [65].

A kóros súlygyarapodással és diabétesszel járó inzulinrezisztenciát kísérő hiperglikémia tumorpromóciót és -progressziót elősegítő effektusa ráakódik az inzulin- és IGF-túlkínálat által okozott mitogén hatásokra. Az elhúzódó hiperglikémia fokozza a nem-enzimatikus szöveti glikációt (remodelling), melynek során ún. előrehaladott glikációs végtermékek képződnek [66, 67]. Ezen vegyületek egy része maga is intenzív DNS-, sejt- és szövetkárosító anyag, más része további destruktív ágensek, ROS-ok képzésében vesz részt. Fiziológias mértékű glikáció során a toxikus szabadgyökök eliminációja és képződése balanszban van. Prediabétesz vagy T2DM esetén viszont ez az egyensúly felborul, ami krónikus oxidatív stressz állapothoz, számos idült betegség (pl. malignus daganatok) kialakulásához vezethet [68]. Emellett a glikációnak a genom instabilitását indirekt módon előidéző effektusáról sem szabad megfeledkezni, amelyért epigenetikai változások sora (pl. hisztonfehérjék enzimatisz módosítása) felelős. Jelen tudásunk szerint az obezitás

és a T2DM esetén felfokozott glikációs változások elsősorban a tumorprogresszióban játszhatnak szerepet, míg a daganatképződés kezdetére kisebb hatást gyakorolhatnak [45, 69].

A relatíve inzulinszenzitív daganattal szemben az inzulinrezisztenssé váló zsír- és izomszövetekben, a normál mennyiségű inzulin nem képes megfelelően potenciózni az általa modulált fiziológias anyagcsere-változásokat [47]. A tumorsejtekben képződő citokinek befolyásolják az inzulin-receptorok expresszióját, az inzulin és szomatomedinek effektivitását, s ezáltal indukálnak szisztémás inzulinrezisztenciát [70]. Az inzulin az ismert endokrin hatásain túl növekedési faktor, mely önmagában nem onkogén, azaz nem segíti patogén mutációk létrejöttét, ugyanakkor mitogén, azaz serkenti a meglévő daganatsejtek növekedését és proliferációját [71]. Az inzulin-, IGF- és vércukorszint együttes emelkedésének jelentős roboráló hatása van, amely a szervezet fokozott inzulinrezisztenciája miatt elsődlegesen az inzulinra érzékenyebb tumorszöveten érvényesül [46]. Mindezek alapján érthető, hogy a viscerális obezitás, a T2DM és az onkogenezis közötti metabolikus kapcsolatok meglehetősen szerteágazóak [Mellékletek/17. ábra].

2.3. Obezitás, T2DM és daganatok molekuláris genetikai összefüggései

Az inzulin- és IGF1-receptorokat az inzulin, az IGF1 és IGF2 szomatomedinek egyaránt aktiválhatják, s hatásukra működésbe lép a RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK (röviden RAS) és a PI3K/AKT/mTOR (röviden PI3K vagy PAM) jelátviteli útvonal is [72, 73]. Az IGF2-receptorok IGF2-kötése ugyanakkor az említett jelátviteli utakra egy fentiekkel ellentétes, szuppresszor hatást fejt ki. Számos sejtproliferációt gátló, apoptózist segítő, daganatellenes hatású tumorsuppresszor fehérje (pl. PTEN, TSC), hormon (pl. antiösztrogén), citokin (pl. TGF β) és vitamin (pl. D-vitamin) azáltal csökkenti az IGF-ek effektusát, hogy fokozza az IGFBP-k termelését [74]. Az inzulin és az IGF-ek antiapoptotikus, citoproliferatív és differenciálódást elősegítő hatást válthatnak ki. A receptor-ligandum kötődést követő tirozin-kináz-aktivitás egyrészt a proliferatív/mitogén szignált közvetítő RAS-, másrészt az antiapoptotikus jeleket továbbító PAM-útvonalon keresztül befolyásolja a sejtciklust. A különböző szignálok számos kapcsolata közül talán a legfontosabb lehet, hogy az aktivált

RAS önállóan is képes beindítani a PAM utat, s ezáltal a proliferatív és apoptózisgátló jelek szinergizmusa robbanásszerű sejtburjánzást idézhet elő [75]. Központi jelentőségű molekuláris összefüggés a T2DM és a daganatok között, hogy az IGF1R aktivációja a PAM-útvonalon fokozza a GLUT1 fehérje sejt felszíni expresszióját, ami elősegíti a glükóz felvételét a ráksejtekbe. Számos tumor (pl. gyomor-, emlő-, kissejtes tüdőrák, GIST, oszteosarkóma, myeloma multiplex, Hodgkin-limfóma) esetén az IGF1R vagy a GLUT1 extrém mértékben fokozott expressziójához vezető génmutációk a karcinogenezis fontos lépéseit jelentik [76].

2.3.1. Közös jelátviteli utak

Az obezitás, a T2DM, valamint a malignus daganatok és cachexia hátterében álló szignalizációs utak közül a mitogén RAS- és az antiapoptotikus PI3K-útvonal központi jelentőséggel bírnak [19, 41, 77]. Viszcerális obezitásban és a 2-es típusú diabétesz különböző szakaszaiban az inzulin és a szomatomedinek eltérő intenzitással és affinitással képződnek, így változó mértékben és módon stimulálják ezen jelutakat, mely által befolyásolják a sejtnövekedést és -proliferációt, a differenciációt, az apoptózist és autofágiát, az angiogenezist, a sejtek energia-, oxigén- és tápanyagellátását, a fehérje- és lipidszintézist, valamint a gyulladáshoz és stresszreakciókhoz, összességében a sejtek túlélését [Mellékletek/18. ábra] [78].

Kóros súlygyarapodás, prediabétesz vagy T2DM esetén a növekedési faktorok (pl. inzulin, IGF, EGF) a tumorsejtek megfelelő tirozin-kináz receptoraival szemben fokozott affinitást mutatnak. Ezen receptorokhoz ún. dokkoló fehérjék (pl. IRS1/2, GAB1) csatlakoznak, amelyek többféle jelátviteli útvonalat is beindíthatnak. Az aktivált RAS úton képződő MAPK/ERK komplexek nukleáris transzkripciós faktorokat (pl. c-myc, c-jun, p53) stimulálnak, melyek serkentik a sejtproliferációt [79]. A RAS-útvonal aktiváló mutációi számos tumorban kimutathatók és célzott biológiai terápiák targetjeit jelentik. Ezen szignálgátló szerek közül leginkább a RAF és a MEK inhibitorok terjedtek el [80, 81]. A növekedési faktorok metabolikus hatásainak fő közvetítője a PAM-útvonal, mely fokozza a glikogén- és fehérjeszintézist, valamint a sejtek glükózfelvételét. Alacsonyabb glükóz- és ATP-, illetve magasabb AMP-szint mellett az AMPK aktiválódik, ami az mTORC1-et inaktíválja, az autofágiát fokozza és végül a sejt pusztulását eredményezi [82]. Az AMPK aktiválása tehát a

daganatképződés ellen hat, míg az inaktiválását kiváltó faktorok serkentik az onkogenezist. Az *LKB1* tumorszuppresszor gén terméke az AMPK aktiválásával köti össze a tápanyag- és energiafelhasználásnak, a sejtszerkezet és a citoskeleton reorganizációjának, vagyis a sejtek túlélésének irányítását. Mutációi számos daganat kialakulásában és progressziójában játszhatnak szerepet [83]. A PI3K gének aktiváló mutációi és -amplifikációi a szignalizációt fenntartják vagy "gyorsítják", viszont a vad típusú *PTEN* és *TSC* tumorszuppresszor gének a jelátvitelt leállítják vagy "lassítják". Az AKT enzimek gátolják a proapoptotikus (pl. p21, FoxO1) és serkentik az antiapoptotikus (pl. NFκB, MDM2) transzkripciós faktorokat. Mutációik és amplifikációik melanoma, CRC, gyomor-, hasnyálmirigy-, emlő-, petefészek-, fejnyak- és laphámsejtes tüdőrák esetén gyakoriak [84]. Az mTOR-inhibitorokat RCC, NET, emlőrák és köpenysejtes limfóma kezelésében alkalmazzuk [85]. A sejtproliferációt és apoptózist reguláló Hippo-útvonal YAP-proteinjének képződését a *c-MYC* és *c-JUN* gének expressziója fokozhatja, ami szerepet játszhat az onkogenezisben [86].

2.3.2. Közös gének

A 20. században az elhízás, a metabolikus szindróma, a T2DM és a rosszindulatú daganatok közös genetikai hátteréről csak nagyon keveset tudtunk. Mára az ismereteink - a Human Genom Projekt 2006-ban történt lezárásával, a teljes emberi génállomány 3,2 milliárd bázispárjának feltérképezésével - jelentősen bővültek. Ezt követően lehetőség nyílt ún. genomszintű asszociációs vizsgálatok (GWAS) elvégzésére, amelyek során nagyszámú "egy pontos" vagy egynukleotidos génvariánst (SNP) azonosítottak számos poligénes öröklődést mutató betegség (pl. obesitas, T2DM) hátterében [87, 88]. Az SNP-k és a megbetegedésekért direkt ok-okozati viszonyban felelős mutációk közt lényeges különbség van. A mutációk általában ritka ($\leq 1\%$) allélváltozatok, melyek a gén által kódolt fehérjét kémiai megváltoztatják, s típusosan monogénes öröklődésű betegségeket okoznak. Ezzel szemben a genetikai polimorfizmusok jellemzően 1%-nál gyakrabban fordulnak elő és poligénes - mendeli öröklődési szabályokat nem követő - betegségek kialakulásában játszhatnak szerepet. Általában egyszerű, germline bázis-cicserélődések, melyek 1:20-30 bázispár gyakorisággal fordulnak elő és véletlenszerű eloszlást mutatnak [89]. A legtöbb polimorfizmusnak önmagában nincs kritikus funkciója, így egyetlen SNP-variáns izolált megjelenése általában nem

gyakorol hatást az egészségre vagy az egyedfejlődésre. Együttesen azonban az elhízás, a T2DM, a kardiovaszkuláris kórképek, a metabolikus szindróma, vagy akár bizonyos rosszindulatú daganatok kockázatát hordozhatják [87, 88, 90].

A genetikai háttér részletes feltérképezése történhet családalapú kapcsoltági (FBL) vagy genom szintű asszociációs (GWA) vizsgálatokkal. Előbbivel azt elemzik, hogy van-e bizonyíték a betegségre hajlamosító és a marker lókuszt alléljeinek kapcsolt öröklődésére az obezitásban vagy a diabétesz különböző (al)típusaiban érintett családokban. Utóbbival azt vizsgálják, hogy a marker lókuszt egy betegcsoportban milyen gyakorisággal fordul elő az adott betegségben nem szenvedő, nem rokon kontroll csoporthoz képest. Az asszociáció mértéke, vagyis a relatív rizikó szerint, kockázati és védő allélekről beszélhetünk [89]. Az elhízás és a T2DM manifesztációja kb. 40-80%-ban örökletes tényezőkön alapul [91]. Ezen kórképek fenotípusát általában a gének expresszivitásának, hatáserősségének és penetranciájának változásai, valamint az ún. gén-gén és gén-környezet interakciók határozzák meg [8, 92]. A háttérben az érintett polimorfizmusok kölcsönhatása, a génkörnyezet (pl. táplálékbevitel, fizikai aktivitás, dohányzás, negatív stressz) változékonysága, epigenetikai és egyéb tényezők számtalan variációja állhat. Ezen összefüggések a "gén-gén" és a "gén-környezet kölcsönhatás" modelljeinek alapját képezik [92-94].

2.3.2.1. Az obezitás genetikai háttéré, az *FTO* gén szerepe

A 2000-es évek elejéig valójában csak a monogénes obezitást meghatározó néhány génmutáció volt ismert. Ekkor csupán a *LEP*, *LEPR*, *POMC*, *MC4R*, *PCSK1*, *BDNF* és *NTRK2* - az elhízás öröklődésében kiemelt szerepet játszó - kandidáns gének FBL analízisére volt lehetőség. Természetesen ezen vizsgálatok értékét sem szabad lebecsülni, hiszen például a veleszületett teljes leptinhiányhoz vezető génmutáció felismerése és az idejekorán megkezdett leptin-szubsztitúció akár életet is menthetett [95]. Ma már - a GWA vizsgálatoknak köszönhetően - 100 feletti számú génlókuszt hoznak összefüggésbe a BMI növekedésével és a poligénes öröklődést mutató, "esszenciális" vagy közönséges obezitással [96]. A felfedezett lókusztok egyenkénti hatáserőssége ugyan kicsi, azonban együttesen jelentős részben determinálják az elhízás kialakulását és várható súlyosságát. Az obezitásért felelős, legismertebb géneket és fontosabb jellemzőiket az alábbi táblázatban foglaltam össze [1. táblázat].

Gén	Teljes génnév	Lókusz	Fenotípus, tünetek
ADRB2	β2-adrenoreceptor	5q31-32	BMI↑
ADRB3	β3-adrenoreceptor	8p11	BMI↑
BDNF	agyi eredetű neurotróf faktor	11p4	étvágy↑, BMI↑, (monogénes) extrém elhízás, idegi fejlődési anomáliák
ETV5	Ets-variáns transzkripció faktor 5	3q27	BMI↑
FTO	zsírtömeggel és elhízással összefüggő fehérje	16q12	BMI↑, derékkörfogat↑, zsír%↑, extrém elhízás, T2DM
HNF4G	hepatikus nukleáris faktor 4 gamma	8q21	BMI↑
IRX3	irokéz homeobox fehérje 3	16q12	extrém elhízás
IRX5	irokéz homeobox fehérje 5	16q12	extrém elhízás
KCTD15	kálium-csatorna 15-ös tetramerizációs doménje	19q13	BMI↑
LEP	leptin	7q32	étvágy↑, leptinszint↓, (monogénes) extrém gyermekkori elhízás
LEPR	leptin-receptor	1p31	étvágy↑, normál leptinszint, (monogénes) extrém gyermekkori elhízás
MAP2K5	mitogén-aktivált protein-kináz kináz 5	15q23	BMI↑
MC3R	melanokortin-3-receptor	20q13	étvágy↑, elhízás
MC4R	melanokortin-4-receptor	18q21	étvágy↑, BMI↑, derékkörfogat↑, (monogénes) extrém elhízás, pigmentációs zavar
MTCH2	mitokondriális hordozó 2-es homológ	11p11	BMI↑
NEGR1	neuronális növekedés-szabályozó 1 (neurotraktin)	1p31	BMI↑
NTRK2	neurotróf receptor tirozin-kináz 2 (BDNF-receptor)	9q22	étvágy↑, BMI↑, (monogénes) extrém elhízás, idegi fejlődési anomáliák
PCSK1	1-es típusú prohormon-konvertáz (szubtilizin/kexin)	5q15-21	étvágy↑, súlyos (monogénes) elhízás, BMI↑, endokrin diszfunkciók, DM
POMC	Proopiomelanokortin	2p23	étvágy↑, BMI↑, (monogénes) extrém elhízás
PPARG	peroxiszóma proliferátor aktivált gamma	3p25	elhízás, T2DM
SEC16B	SEC(S. cerevisiae)16 B homológ	1q25	BMI↑
SH2B1	SH(SRC homológ)2B adapter fehérje 1	16p11	BMI↑
SH2B2	SH(SRC homológ)2B adapter fehérje 2	7q22	BMI↑
SLC6A14	6-os oldott anyaghordozó (aminosav-transzporter) család 14. tagja	Xq23	elhízás
SLC39A8	39-es oldott anyaghordozó család 8. tagja	4q24	BMI↑
TMEM18	18-as transzmembrán fehérje	2p25	BMI↑, extrém elhízás

1. táblázat | Obezitásért felelős néhány gén FBL és GWA vizsgálatokkal igazoltan.
[Forrás: Singh, et al. *Molecular genetics of human obesity: a comprehensive review.* C R Biol. 2017/Hinney, et al. *From monogenic to polygenic obesity: recent advances.* Eur Child Adolesc Psychiatry. 2010][92, 96, 97][Saját táblázat]

A testtömeg növekedésével összefüggést mutató számos gén közül elsőként az *FTO* gént fedezték fel GWA vizsgálattal 2007-ben. A felfedezéshez vezető kutatás eredeti célja a 2-es típusú diabétesz genetikai hátterének megismerése volt. Első körben a gén első intronjában kimutatott SNP-k és a T2DM kockázata között rendkívül szoros viszonyt találtak, azonban az adatok BMI-hez való kiigazítása után a direkt kapcsolat megszűnt. Kiderült, hogy az *FTO*-diabétesz összefüggést a BMI növekedése közvetítette, amelynek mértéke esetenként az 1,4-3,0 kg/m²-t is elérhette. A rizikóvariánst az egyik allélon hordozók (heterozigóták) testsúlya átlagosan 1,2 kg-mal, a mindkét allélon hordozóké (homozigóták) 3 kg-mal volt nagyobb, mint a nem hordozóké, illetve a kockázati allélhordozók közt 1,67-szer volt magasabb az obezitás aránya. A homozigóták az alanyok 16%-át tették ki [98-100].

A 41.050 kilobázis hosszú *FTO* gén a 16q12 régióban található, 8 db. intront és 9 db. - egyenként 400 kilobázisnál hosszabb - exont tartalmaz. Az exonok egy 505 aminosavból álló, α -ketoglutarát-dependens dioxigenáz/hidroxiláz aktivitású enzimet kódolnak, amelynek aminosav-szekvenciája nagyfokú homológiát mutat az AlkB enzimes család mRNS/DNS-demetiláz aktivitású tagjaival. Részt vesz a DNS repairben és számos transzkripció faktor koaktivátora epigenetikai folyamatokban. Az *FTO* génfunkciók viszonylag egyszerű vizsgálatát teszi lehetővé az, hogy a géntermék RNS-demetiláz aktivitása a képződő N⁶-metiladenozin (m⁶A) koncentrációjának mérésével könnyedén detektálható [101, 102]. Az *FTO* enzim az agyban - különösen az étvágy, a táplálékfelvétel és az energiaháztartás szabályozásában szerepet játszó hipotalamuszban - fokozottan expresszálódik, ezenkívül a szervezet minden részén kimutatható [98]. Jelen tudásunk szerint az *FTO* génvariánsok az elhízás legjelentősebb prognosztikai tényezői. Közülük elsőként az rs9939609 számú allélváltozatot detektálták, amelynek hatásereje viszonylag nagy, rizikóallél hordozása 0,39-2,1 kg súlygyarapodással jár és az obezitás kockázatát 1,2-szeresére növeli. Az *FTO* tehát vélhetően a legjelentősebb gén, amely az elhízás kialakulásához és közvetett módon - az obezitás révén - a 2-es típusú diabétesz fenotípusának meghatározásához is hozzájárul [103, 104].

Az *FTO* gén polimorfizmusa hatással lehet a zsírséjtek fejlődését szabályozó transzkripció faktorokra. Az *FTO* génnel interakcióban álló *IRX3* és *IRX5* gének

termékei a preadipocita differenciálódás befolyásolásával segítik elő az adipogenezist. A kockázati *FTO* génváltozatot hordozók zsírsejtjei megváltozott energia-homeosztázissal rendelkeznek, így hatékonyabban tárolják az energiát és kevesebb hőfelesleget termelnek [102]. Az *IRX3* és *IRX5* transzkripciós proteinek gátlása helyreállítja a fehér zsírsejtek csökkent termogenezisét és azok barna zsírsejt irányú differenciálódásához vezet, ami az elhízás ellen hat. Ennek háttérében az állhat, hogy egy *FTO*-közeli *rs1421085* génvariáns megzavarja a 10q21 lókuszon kódolt ARID5B represszor fehérje kötődését, ami az *IRX3* és *IRX5* expresszió fokozódását eredményezi a zsírsejtek érésének korai fázisában. Mindez az adipociták működését a termogenezis mérséklése és a lipidraktározás irányába tolja, ami a fehér zsírsejtek felszaporodásához, illetve a barna zsírsejtek számának csökkenéséhez, valamint a zsír- és a testtömeg kóros növekedéséhez, ezáltal obezitáshoz vezet [102, 105].

Az *rs1421085* és az *rs17817449* *FTO* génpolimorfizmusok - a BMI változásával követhetően - összefüggésben állnak a túlzott táplálékfelvétellel, a telített zsírok és finomított szénhidrátok fokozott bevitelével, a csökkent fizikai aktivitással és a depresszióval [104]. Ezen allélvariánsok testtömegre, ezáltal az inzulinrezisztencia és a T2DM kialakulására, valamint - újabb adatok szerint - egyes rosszindulatú daganatok kockázatára gyakorolt negatív effektusát a szülők testsúlya, a rassz, az életkor és sok más tényező befolyásolja [101, 106-109]. Az *FTO* génvariabilitás fenotípusra kifejtett hatását módosító környezeti faktorok szerepét, a "gén-környezet interakció" modell létjogosultságát bizonyította a Framingham Heart Study alanyaitól származó vérminták GWA vizsgálata. A kutatók ennek alapján megállapították, hogy az *FTO* gén obezitást elősegítő szerepében a születési évtől függő különbség tapasztalható. Az 1942 előtt születettek kohorszában a BMI és az *FTO* gén kockázati AA vagy AT variánsai között nem volt összefüggés, viszont a később születettek esetében az "A" allél testtömegre gyakorolt hatása fokozottan érvényesült. A háttérben valószínűleg az időközben megváltozott társadalmi és környezeti viszonyok, valamint azok genetikai és epigenetikai következményei állhattak. A gének hatásának megismerése tehát nagyban függ attól, hogy tisztában vagyunk-e az egyes környezeti faktorokkal és a teljes génkörnyezet időbeli változásával [110].

A tápanyagok kínálata/túlkínálata, mint környezeti tényező az *FTO* gén működésére jelentős hatást gyakorol. Az *FTO* gén kockázati "A" allélja összefüggésben áll a fokozott táplálékbevitellel, az éhségérzet szabályozásának kóros megváltozásával, valamint az agykéregben expresszálandó *FTO* gén által előidézett csökkent inzulinhatással [111, 112]. A kortikális inzulinrezisztencia olyan mechanizmusokat generál, melyek révén - az éhség-jóllakottság érzés módosításával - a tápanyag-túlkínálathoz adaptált *FTO* variációk hozzájárulhatnak az obezitás patogeneziséhez [113]. Az *FTO rs9939609* kockázati AA és AT genotípusú alanyok az energiabevitelt napi 500-1.250 kJ mértékben növelték a protektív TT genotípusú egyénekhez képest, miközben az energiefelhasználásuk nem változott [114]. Az *FTO rs9939609* AT genotípus a BMI-növekedés és elhízás nagyobb kockázatával járt azoknál, akiknél magasabb éhomi vércukor- és inzulinszintet mértek [115]. Az eltérő táplálkozási szokásokkal is jellemezhető városi és vidéki alanyok viszonylatában is összefüggést találtak az *FTO rs9939609* SNP génváltozat AA és AT kockázati genotípusai, valamint az obezitás között [116]. Ezenkívül az AA genotípus szignifikáns kapcsolatot mutatott a terhesség előtti túlsúllyal, azonban a kóros gesztációs súlygyarapodással és a szülés utáni súlyfelesleggel már nem [117]. Az *FTO rs9939609* és a *PPARG2 rs1801282* génvariánsok az obezitás által közvetített T2DM nagyobb kockázatával jártak, ám ez az összefüggés csak a kifejezetten elhízott cukorbetegek közt bizonyult szignifikánsnak [118].

2.3.2.2. A T2DM genetikai háttere

A túlsúly, az obezitás, a fokozott tápanyag- és energiabevitel, valamint a csökkent fizikai aktivitás növeli a T2DM kockázatát. Ezen tényezők átmenetileg vagy tartósan szinte minden embert érintenek, mégsem lesz mindenki cukorbeteg. Ezért nagyrészt a már említett gén-gén és gén-környezet interakciók, valamint epigenetikai faktorok (pl. DNS-metilálás/demetilálás, hiszton-acetilálás/deacetilálás, miRNS-reguláció) tehetők felelőssé. Az epigenetikai tényezők a DNS-szekvencia módosulása nélkül idézhetik elő a génexpresszió és a betegségkockázat megváltozását. A GWA vizsgálatok kiterjesztésével a poligénes öröklődést mutató T2DM genetikai hátteréről egyre több adat vált ismertté. Ezáltal a mögöttes kórfolyamatokról (pl. β -sejtek funkciózavara, szöveti inzulinrezisztencia) kiderült, hogy számos génvariáns, epigenetikai és egyéb környezeti faktor együttes jelenlétének, kölcsönhatásának a

következményei [119]. A cukorbetegség kandidáns génjeit korábban vizsgáló FBL analízisekkel csupán néhány gén patofiziológiai szerepét sikerült igazolni. Ezeknek elsősorban - a mendeli öröklésmentet és családi halmozódást mutató - ritka, általában fiatalkori kezdetű, primer β -sejt diszfunkcióval járó, nem inzulindependens, a BMI értékét jelentősen nem befolyásoló, monogénes betegségformák meghatározásában tulajdonítottak jelentőséget. 2006 előtt a poligénes 2-es típusú diabéteszre hajlamosító gének közül a *KCNJ11* és a *PPARG* lókuszokat sikerült azonosítani [120]. Természetesen adott esetben ezen vizsgálatok is jelentős sikert hozhattak, hiszen például egy *KCNJ11* mutáció által determinált monogénes diabéteszforma neonatális diagnózisa élethosszig tartó kiváló életminőséget és jelentős egyéni-társadalmi anyagi megtakarítást eredményezett [121].

A T2DM öröklődésére az FBL vizsgálatok általában nem adtak magyarázatot, s az áttörést - az obezitáshoz hasonlóan - a genomszintű asszociációs analízisek hozták meg. Elsőként a *TCF7L2*, majd a *CDKAL1*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *HHEX* és további génekkel való összefüggést ismerték fel. Bár a felfedezett lókuszok száma folyamatosan nő, azonban még ma sem tudjuk megállapítani a diabétesz egyéni kockázatának mértékét. Ennek oka, hogy a rizikóallélek hatáserőssége egyenként kicsi, így az ezres nagyságrendű alany mintájából határozható meg, illetve a betegségkockázatot csak nagyszámú génvariáns együttesen képes lényegesen befolyásolni, ezáltal az több polimorfizmus ismeretében becsülhető. Feltételezések szerint az eddig ismert hajlamosító gének együttesen 10-20%-ban determinálják a T2DM kialakulását. Ezen gének két csoportba sorolhatók: nagyobb részük (pl. *GCK*, *HNF1A/B*, *KCNJ11*, *SLC30A8*, *TCF7L2*, *WFS*) a β -sejtek működését, kisebb részük (pl. *ENPP1*, *FTO*, *IRS1*, *PPARG*) a szöveti inzulinérzékenységet befolyásolja [Mellékletek/19. ábra] [88, 94, 120]. A T2DM háttérében szerepet játszó legismertebb géneket és legfőbb sajátosságait az alábbi táblázatban összesítettem [2. táblázat].

Gén	Teljes génnév	Lókusz	Befolyásolt folyamat
ABCC8	ATP-kötő K-csatorna C alcsaládjának 8. tagja	11p15	β -sejt K-csatorna zárása
CDKAL1	CDK5 szabályozó alegységhez kapcsolódó fehérje-1-szerű fehérje	6p22	β -sejt tömeg/funkció
CDKN2A	CDK inhibitor 2A	9p21	β -sejt sejtciklusának szabályozása
CDKN2B	CDK inhibitor 2B	9p21	β -sejt sejtciklusának szabályozása
ENPP1	ektonukleotid pirofoszfataz 1 (foszfodiészteráz 1)	6q23	inzulin-receptor gátlása
FTO	zsírtömeggel és elhízással összefüggő fehérje	16q12	hipotalamusz hatása a testsúlyszabályozásra
GCK	glükokináz	7p13	β -sejt funkció, glukóz foszforilációja hasnyálmirigyben és májban (MODY2)
HHEX	hematopoietikusan expresszált homeobox fehérje	10q23	β -sejtek fejlődése
HNF1A	hepatocita nukleáris faktor 1 alfa	12q24	β -sejtek apoptózisa (MODY3)
HNF1B/TCF2	hepatocita nukleáris faktor 1 béta/2-es transzkripció faktor	17q12	β -sejtek fejlődése és működése (MODY5)
HNF4A	hepatocita nukleáris faktor 4 alfa	20q13	β -sejtek apoptózisa (MODY1)
IGF2BP2	IGF2-mRNS-kötő fehérje 2	3q27	mRNS-feldolgozás
IPF1	inzulin promóter faktor 1	13q12	β -sejtek fejlődése és működése (MODY4)
IRS1	inzulin-receptor szubsztrát 1	2q36	jelátviteli adapter a PI3K- és RAS-útvonalak felé
JAZF1	egy másik fehérjével párosított cinkujj-fehérje 1	7p15	transzkripció represszió a Langerhans-szigeteken
KCNJ11	ATP-kötő K-csatorna J alcsaládjának 11. tagja	11p15	β -sejt K-csatorna zárása
MTNR1A	1A típusú melatonin-receptor	4q35	β -sejt funkció
MTNR1B	1B típusú melatonin-receptor	11q14	β -sejt funkció
PPARG	peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma	3p25	zsírsejtek differenciálódása és működése
SLC30A8	30-as oldott anyaghordozó család 8. tagja	8q24	Zn transzport
TCF7L2	7-es transzkripció faktor-szerű 2-es faktor	10q25	inkretin érzékenység a Langerhans-szigeteken
WFS1	wolframin ER transzmembrán glikoprotein 1	4p16	endoplazmatikus retikulum stressz

2. táblázat | Diabéteszért felelős néhány gén FBL és GWA vizsgálatokkal igazoltan.

[Forrás: McCarthy, et al. Learning from molecular genetics: novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008/Basile, et al. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: follow-up of findings from genome-wide association studies. *Int J Endocrinol*. 2014][88, 94, 122][Saját táblázat]

A ritka monogénes diabéteszformákkal szemben a poligénes T2DM fenotípusa - az összetett genetikai háttérből is adódóan - meglehetősen sokféle lehet. Gyakorlatilag ide sorolunk minden beteget, akinél nem igazolható 1-es típusú diabétesz, ismert monogénes cukorbetegség vagy más ritka diabétesz-szindróma. A GWAS révén ma már több, mint 400 féle kockázati SNP-variáns és allél hozható összefüggésbe a 2-es típusú cukorbetegséggel [8]. A képet tovább árnyalja, hogy a homozigóta státusz aránya egy adott lókuszban - a minor allél frekvencia függvényében - jelentősen módosulhat [93]. A T2DM komplex genetikai és környezeti tényezőkön alapuló változatos klinikai megjelenése a terápiában is különbségeket eredményezhet [8].

Kezdetben a T2DM háttérében is felmerült az *FTO* génvariánsok közvetlen kóroki szerepe, azonban az adatok testtömegre való sztratifikációja után az összefüggés a diabétesz prevalenciájával, csakis közvetve - az obezitás elősegítése révén - igazolódott. Ezzel szemben a 2006-ban felfedezett *TCF7L2* gén rizikóvariánsainak primer kóroki szerepét, nagyobb gyakoriságát észlelték gesztációs diabéteszben és számos egyéb betegségben (pl. idegrendszeri fejlődési rendellenességek, schizofrenia, autizmus) [123-125]. A *TCF7L2* gén a 10q25 régióban található és az intronok mellett 19 db. exont tartalmaz. A *TCF* család többi tagjához hasonlóan egy kétkomponensű transzkripciós faktort kódol, amely számos jelátviteli útvonalat befolyásol [126]. A *TCF7L2 rs7903146* SNP-variáns "T" allélje a T2DM legerősebb kockázati allélváltozata, amely a BMI értékét paradox módon csökkenti. A "C" allél jelenléte ugyanakkor az obezitás kockázatát enyhén, de még szignifikáns mértékben növeli [127]. A *TCF7L2* génpolimorfizmus esetében a vércukorszint fontos interaktív környezeti tényező és ugyanezen faktor modulálja az *FTO* génvariabilitás obezitogén effektusát is [127, 128]. Az *rs7903146* SNP-variánsnak az inzulinszekréción befolyásoló, glikémiával való kölcsönhatása jelzi, hogy ezen SNP jelentős rezisztenciát biztosít az inkretinhatással szemben [129]. A *TCF7L2* gén a T2DM, az *FTO* gén pedig az obezitás kialakulásában játszik elsődleges szerepet, ám mindkét gén közvetve befolyásolja a másik kórkép fenotípusát is. Az *FTO* gén kettős szerepére utalhat, hogy egy kutatásban az *rs9939609* és *rs8050136* SNP-k, a BMI kiigazítása után is szignifikánsan járultak hozzá a T2DM rizikójának növekedéséhez [130].

2.3.2.3. Obezitás, T2DM és daganatok kapcsolata GWAS alapján

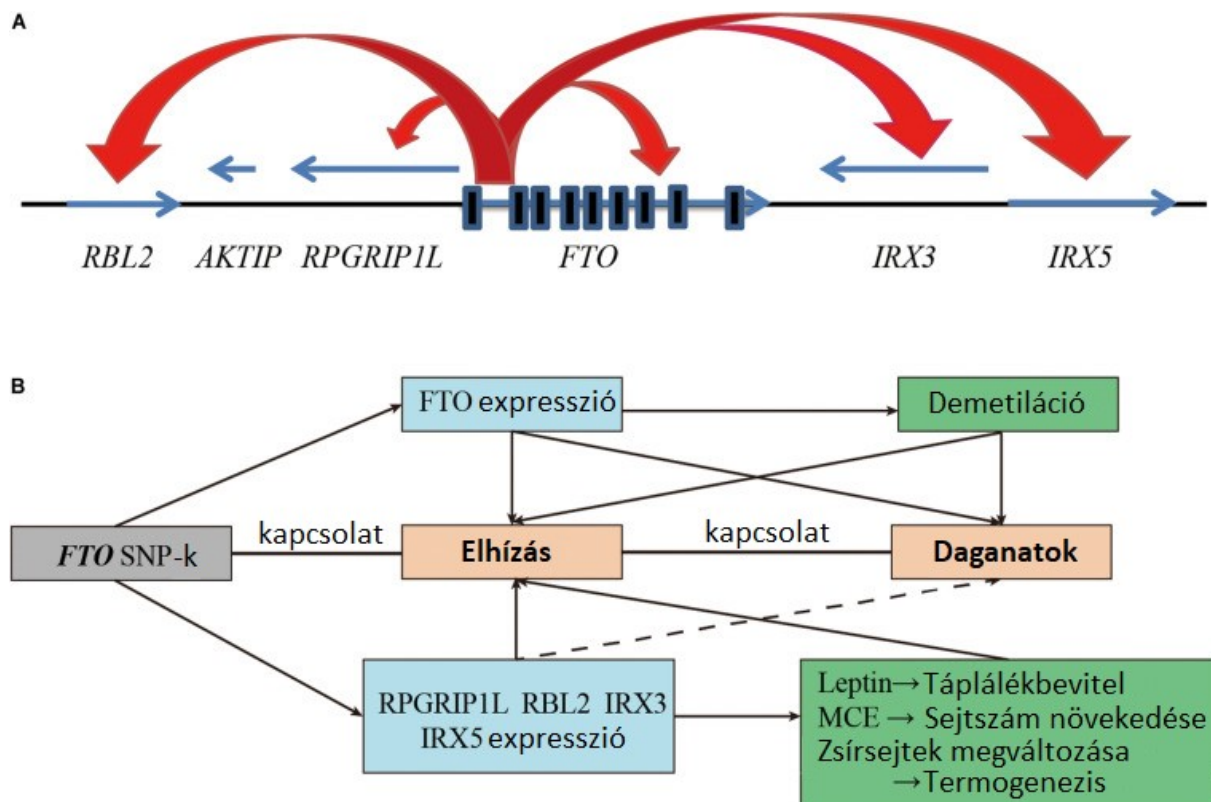
A GWA vizsgálatok egyre szélesebb körű alkalmazásával számos tanulmányban kezdtek vizsgálni az egyes génpolimorfizmusok és a rákkockázat közti összefüggést. Az *FTO* rs9939609 "A" kockázati alléljáról ma már ismert tény, hogy az obezitás, a T2DM, a PCOS és más betegségek rizikója mellett néhány malignus daganatra való hajlamot is előre jelezhet [131, 132]. Az *FTO* enzimfehérjéről bebizonyosodott, hogy a génexpresszió poszt-transzkripciós szabályozásával vagy az mTOR befolyásolása révén részt vesz az adipo- és az onkogenezisben. Az *FTO*-aktivitást jelző m⁶A-szint szabálytalan emelkedését észlelték melanoma, AML, GBM, emlő-, endometrium- és méhnyakrák esetén. Klinikai vizsgálatokból az is kiderült, hogy az *FTO*-inhibitorok in vivo is rendelkeznek obezitás- és tumorelles hatással (pl. AML, GBM, emlőrák) [130, 133]. Az *FTO* gén az immunterápia potenciózása és a gyógyszerrezisztencia mérséklése által is ígéretes onkoterápiás célpont lehet a jövőben [134]. Egy kutatócsoport szerint az *FTO* gén karcinogenezisben játszott potenciális szerepe különböző szignálutakon és az mRNS N6-metiladenozin demetilációján keresztül érvényesülhet. Az egyes környezeti tényezők (pl. táplálék- és energiabevitel, fizikai aktivitás) az *FTO* génexpresszió szabályozása által hatnak az onkogenezisben résztvevő jelátviteli utakra. A GWA vizsgálatok tehát elősegíthetik az egyéni tumorkockázat meghatározását, mivel az *FTO* és más gének polimorfizmusai individuálisan befolyásolják a - daganatképződésre hatással lévő - tápanyagbevitt, energiaháztartást, zsír- és testtömeget [135].

Egy tanulmányban célzottan elemezték az *FTO* gén "mutációinak" összefüggését az ösztrogéndependens endometrium- és petefészekrák kockázatával, malignitási fokával és stádiumával. Az rs62033438 variánsnál - különösen AA genotípus esetén - a tumor grádusa és a génexpresszió közt szignifikáns összefüggés igazolódott, azonban a statisztikai analízis nem tisztázta az *FTO* génpolimorfizmus kockázati szerepét az onkogenezisben [136]. Az egyes *FTO* SNP variánsok és a rosszindulatú daganatok közti kapcsolat hátterében azt találták, hogy az *FTO* polimorfizmusok nemcsak más gének expresszióját szabályozzák, hanem magának az *FTO* génnek a transzkripciójára is visszahatnak [137]. Ma már biztosnak látszik, hogy az rs9939609, rs17817449, rs8050136, rs1477196, rs6499640, rs16953002, rs11075995 és rs1121980 allélváltozatok a tumorképződés kockázatával járhatnak. Egy vizsgálatban

szignifikáns összefüggést igazoltak az *FTO rs9939609* polimorfizmus, valamint az endometrium- és a hasnyálmirigy-rák előfordulása között. Az etnikai alcsoportelemzés során ezen polimorfizmus és a rákkockázat társulását az ázsiai populációkban találták a legszorosabbnak [138]. Jelenleg azt is tudjuk, hogy az *FTO* SNP-variánsok eltérő hatást gyakorolhatnak az emlőrák különböző típusaira. Egy munkacsoport például az *rs9939609* SNP, a p53 (*TP53*), az ösztrogén- és progeszteron-receptor, valamint a humán epidermális növekedési faktor receptor-2 (HER2) közötti összefüggést vizsgálta. A HER2-negatív betegek száma szignifikánsan magasabb volt az *FTO rs9939609* kockázati allélhordozó csoportban, illetve az emlőrák és ezen polimorfizmus között csak HER2-negativitás esetén volt kimutatható kapcsolat. Az *rs9939609* génvariáns, valamint az emlőrák hormon-receptor és p53 státusza között ugyanakkor nem igazolódott összefüggés. Az *FTO rs9939609* SNP tehát potenciális terápiás célpont lehet HER2-negatív emlőrákos betegek kezelésében [139]. Más kutatók a zsírtömeg és BMI követésével az *FTO rs9939609* polimorfizmus, a táplálékkal bevitt élelmi rostok mennyisége és a kolorektális karcinóma kockázata közti összefüggést vizsgálták. Az "A" allél hordozóiban a magasabb élelmi rostfogyasztás és a CRC ritkább előfordulása között szignifikáns kapcsolatot igazoltak [140].

A GWA vizsgálatok érdekes eredménye volt olyan génvariánsok és lókuszek beazonosítása, amelyek egyidejűleg többféle betegség kialakulásával mutattak összefüggést. Az *FTO*-n kívül számos más gén komplex szerepe is felvetődött. Kiderült, hogy a 2-es típusú cukorbetegségekre hajlamosító gének közül több is (pl. *HNF1B/TCF2*, *JAZF1*) növeli a prosztaták kockázatát, ami utalhat arra, hogy eddig ismeretlen közös útvonalak segíthetik elő a T2DM és a prosztaták manifesztációját [141]. A *TCF7L2* gén terméke által befolyásolt Wnt-útvonal klinikai jelentőségét - a T2DM patogenezisének modulálása mellett - számos rosszindulatú daganathoz (pl. GBM, emlő- és prosztaták) vezető mutációi bizonyítják [142]. Szerepet játszik a rákos sejtek túlélésében és az áttétképzésben, különösen CRC esetén [143, 144]. A Wnt-gátlók vastagbél-, emlő- és veserák elleni alkalmazása ma már klinikai vizsgálatok tárgya [145]. A *CDKN2A* és a *CDKN2B* génpolimorfizmusok szerepe egyaránt felmerül a T2DM és néhány rosszindulatú daganat kialakulásában. 2-es típusú diabétesz esetén a *CDKN2A* túlzott expressziója gátolja a β -sejt regenerációt

és ezzel együtt β -sejt diszfunkciót okoz. A *CDKN2A* expresszió elvesztése ugyanakkor számos daganat jellemzője, ami a cukorbetegség és malignus tumorok részben közös eredetét is bizonyíthatja [94]. A β -sejtek sejtciklusának szabályozásában fontos *CDKN2A* és *CDKN2B* gének egyben tumorsuppresszor gének is, melyek termékeinek fő funkciója a CDK4/6 enzimek és a p53 tumorsuppresszor protein gátlása. Jelenleg a CDK4/6-inhibitor szereket a hormonreceptor-pozitív/HER2-negatív emlőrák kezelésére alkalmazzuk [146]. Az alábbi ábra jól szemlélteti az *FTO* gén, az obezitás és a malignus tumorok néhány genetikai kapcsolatát [2. ábra].



2. ábra | *FTO* gén, mint az elhízás és a malignus daganatok egyik közös genetikai alapja. (A) Az *FTO* gén 1. intronjában található SNP-k szabályozhatják magának az *FTO* génnek és a szomszédos *RBL2*, *RPGRIP1L*, *IRX3*, *IRX5* géneknek az expresszióját. (B) Az *FTO* SNP-k részt vesznek az obezitás és a rák kialakulásában az *FTO* demetilációs funkciójának befolyásolása vagy a szomszédos gének expressziójának regulációja révén. [Forrás: Lan, et al. *FTO* - a common genetic basis for obesity and cancer. *Front Genet.* 2020][130]

2.4. Obezitás, T2DM és daganatok terápia összefüggései

A következőkben a non-inzulin antidiabetikumok (NIAD, korábban OAD) rákkockázatot általában csökkentő, preventív hatásait; a tartós hiperglikémia és a cukorbetegség onkoterápiákra gyakorolt kedvezőtlen effektusait; valamint az

antineoplasztikumok tumorprogressziót elősegítő, diabetogén hatásait foglalom össze. Ehhez - a diabétesz és a malignus daganatok kezelésének feltételezett kapcsolatát keresve - 30-nál több NIAD készítmény és közel 300 antineoplasztikum törzskönyvét, alkalmazási előírását és irodalmi háttérét tekintetem át [147, 148].

2.4.1. Non-inzulin antidiabetikumok onkológiai vonatkozásai

Diabéteszes rákbetegeknél az elhúzódó hiperglikémia, az epizodikus hipoglikémia, a fehérjehiány, a diszlipidémia, a máj- és vesefunkciók károsodása, valamint az előrehaladott tumorstádiumú betegek kétharmadára jellemző ACS beszűkítik az aktív onkoterápiás lehetőségeket [41, 149]. A glikémiás kontroll romlása fokozza a rákbetegség és a kemoterápiák szövődményeinek, ezáltal a hospitalizációnak a kockázatát [150-153]. Az inzulinrezisztencia mérséklése és a normoglikémia biztosítása tehát a daganatos betegség prognózisában központi jelentőségű [47, 154-156]. A kemoterápiát kísérő hiperglikémia növeli a citosztatikumok toxicitását, csökkenti a szervezet toleranciáját és fokozza a daganatok terápiarezisztenciáját [157-160]. Egyes NIAD hatóanyagok nemcsak a kemorezisztencia leküzdésében segíthetnek, hanem akár sugárterápiával szemben is szenzitizálhatják a ráksejteket [161-163]. A non-inzulin antidiabetikumok elsődleges metabolikus sajátosságainak részletes megismerése mellett egyre több információval rendelkezünk a diabéteszes páciensek társbetegségeire gyakorolt változatos effektusaikról [147]. Az újabb szerek esetében bebizonyosodott, hogy alkalmazásuk egyértelműen előnyösen befolyásolja a szív- és veseelégtelenség kialakulását és prognózisát [6, 164-166]. Bár a T2DM és a rákbetegség közti kapcsolat általában bizonyítottnak mondható, az antidiabetikumok rosszindulatú daganatokkal való viszonya nem minden esetben egyértelmű [17, 18, 167-169]. Az elmúlt évtizedekben több készítménnyel összefüggésben is születtek kockáztnövelő szerepre utaló vizsgálati eredmények, melyek általában nem kerültek megerősítésre és mindig egy adott hatóanyagra vonatkoztak [169, 170]. Az anyagcsere kontrollálása révén minden antidiabetikum rendelkezik indirekt tumorelles hatással, sőt néhánynak direkt daganatgátló effektusa is van. Egyelőre a metformin az egyetlen hatóanyag, amelynek összetett antitumor hatása a malignus daganatok jelentős részével szemben bizonyítottnak mondható [171-175]. Bár a közeljövőben más antidiabetikumok esetében is pozitív adatokra számíthatunk, azonban némelyeknél a kockáztnövelő szerep sem zárható

ki [169, 170, 176]. A tumorok és az antidiabetikus hatóanyagok viszonya már régóta foglalkoztatja a kutatókat. Egy közel két évtizede lezárt tanulmányban metformin (MET), szulfanilurea (SU), szulfanilurea/metformin (SU/MET) és inzulin (INZ) terápiában részesülő diabéteszesek rákmortalitását vizsgálták. A SU és INZ alcsoportokban szignifikánsan nagyobb arányú daganatos halálozást tapasztaltak a MET alpopulációhoz képest. Ekkor még nem tudták, hogy mindezt a szulfanilureák és az inzulin káros hatása vagy a metformin védő effektusa, vagy esetleg más tényező magyarázza [Mellékletek/13. táblázat] [177].

A következőkben röviden ismertetem az egyes NIAD gyógyszercsoportok és az onkogenezis között talált fontosabb összefüggéseket:

α -glükózidáz inhibitorok - akarbóz: Egy veserákos egérmodellben akarbózt anti-PD-1 vagy rapamicin-inhibitor terápiával kombinálva a tumorelles kezelés eredményei javultak [178, 179]. A fellelt publikációk az akarbóz preventív szerepét hangsúlyozzák számos malignus daganat (pl. CRC, HCC) esetében [172, 180].

Biguanidok - metformin: Mára bizonyossá vált, hogy a metformin antimitogén, onkogenezist késleltető, sejtproliferációt gátló és apoptózist serkentő direkt daganatellenes hatással rendelkezik [171]. A rákkockázatot és tumorprogressziót csökkentő effektusa emlő- és endometriumkarcinóma, CRC, HCC, NSCLC és más daganatok esetén is megerősítést nyert [172-174]. Egy obszervációs vizsgálatban a cukorbeteg tumorizikóját 31-33%-kal csökkentette [181]. A metformin az *ATM* és az *LKB1* tumorszuppresszor gének termékeinek serkentése, majd az AMPK aktiválása révén gátolja a PAM utat, ezáltal akadályozza a fehérjeszintézist és a sejtnövekedést. Aktiválhatja a p53 tumorszuppresszor foszfoproteint is, így a rákossejtekre hatva szelektíven fokozza az apoptózist és leállítja a sejtciklust [182]. Daganatellenes kezelések részeként elősegíti, hogy a kemoterápia gátolja a progressziót és fenntartsa a remissziót. Az endometriumrákkal szemben azáltal hatásos, hogy modulálja az AMPK kötődését a PD-L1 fehérjéhez, amelynek expressziója így lecsökken [183]. A legalább napi 1.500 mg metformint szedő diabéteszes betegeknél jelentős B12-vitaminhiány alakul ki [184]. A B12 pedig nélkülözhetetlen feltétele a tumorsejtek DNS-szintézisének [185]. Diabéteszben nem

szenvedő emlő- és endometriumrákos betegek esetén általában napi 1.000 mg feletti metformin dózissal észlelhető szignifikáns antitumor effektus [173, 174]. Klinikai tanulmányok eredményei és precíziós onkodiagnosztikai javallat alapján, a metformin onkológiai célú alkalmazása egyelőre csak "off-label" indikációban jön szóba. Többek közt használható everolimusz/letrozol/MET kombináció részeként az endometriumkarcinóma és ciszplatin/MET kombinációban a tripla negatív emlőrák kezelésében, vagy egyéb citosztatikumokkal társítva és más indikációkban, amennyiben a molekuláris diagnosztikai vizsgálatok az onkogenezisben metformin-függő útvonal szerepét igazolják [161, 186]. A klasszikus kemoterápiák, endokrin manipulációk, célzott biológiai kezelések és irradiációk kombinálása metforminnal számos daganat esetén szignifikánsan fokozza a tumorgátlást [187]. Rákbetegek antidiabetikus terápiájában való alkalmazása a metabolizmusra gyakorolt kedvező effektus és a direkt tumorelles hatása miatt is javasolt [6, 147].

PPAR γ -agonisták: A tiazolidéndionok direkt antineoplasztikus hatásának alapja, hogy aktiválják a nukleáris PPAR γ -receptorokat, illetve az AMPK-t, majd az AKT gátlása és a PTEN stimulálása révén blokkolják a PAM-útvonalat [188]. Cukorbetegben szignifikánsan csökkentik a HCC, CRC, RCC, NSCLC és az emlőrák kockázatát [189]. Újabban GBM kapcsán merült fel terápiás indikációjuk [190]. A glitazonok onkológiai célú alkalmazását árnyalja a vízretencióval összefüggő súlynövelő hatás, valamint a húgyhólyag-karcinóma minimálisan emelkedett kockázata [169, 191].

Szulfanilureák: Ezen szerek tumorkockázatot növelő, bizonytalan effektusa inzulin-szekretagóg hatásukkal függhet össze, azonban SU/MET kombináció esetén a daganatrizikó lényegesen nem változik [177, 192]. Az egyes hatóanyagok tumorkockázatra vonatkozó adatai több irányból nem kerültek megerősítésre, így a glibenklamid és HCC közti kapcsolat csupán valószínűsíthető [176, 193, 194].

Glinidek: Egy metaanalízisben a glinidek használata HCC, CRC, NSCLC, gyomor- és hasnyálmirigyrák nagyobb kockázatával járt együtt [193]. A repaglinid ugyanakkor szignifikánsan csökkentette a bcl-2, a Beclin-1 (BECN1) és a PD-L1 expresszióját a tumorszövetben, ezáltal meghosszabbította a gliómát hordozó egerek túlélési idejét

[195]. A rendelkezésre álló kevés adat alapján továbbra sem igazolható negatív összefüggés a glinidek és a rákkockázat viszonyában.

DPP4-gátlók: Az inzulinszint emelése és a sejtproliferációt serkentő hatás kezdetben a DPP4-gátlók daganatrizikót növelő szerepét is felvetette [196]. Újabban azonban a tumorkockázat csökkenését alátámasztó eredmények kerültek túlsúlyba (pl. hasnyálmirigy-, prosztaták, CRC, NSCLC) [197-199]. A DPP4 enzim egyben sejtmembrán glikoprotein (CD26) is, melynek gátlása antimetasztatikus hatást mutat állatmodellekben, így daganatellenes biológiai terápiák jövőbeni molekuláris célpontja lehet [200, 201]. A DPP4-inhibitorok - CVOT RCT-k eredményei alapján - onkológiai szempontból is biztonságosnak bizonyultak és ma is fontos szerepük van a T2DM kezelésében.

GLP1-analógok/GLP1R-agonisták: Hasnyálmirigy- és pajzsmirigytek tekintetében kockázatonövelő hatásuk korábban felmerült, de egyértelmű bizonyíték máig nem áll rendelkezésre [202-206]. Daganatellenes effektusra utal viszont, hogy a liraglutid in vitro gátolta a humán emlőráksejtek proliferációját és elősegítette azok apoptózisát [207]. Malignus daganatok vonatkozásában a GLP1-agonisták biztonságosnak bizonyultak és a T2DM terápiájának jelenleg is alappillérei, különösen kardio- és renoprotektív hatásaik miatt [6, 208-211]. A testsúlyt igazoltan csökkentik, ami kedvező effektus a túlsúlyos cukorbetegség kezelésében. Ez a hatás az obezitáshoz asszociált tumorok prevenciójában is előnyös lehet.

SGLT2-gátlók: Egy metaanalízisben az ertugliflozin és a dapagliflozin fokozta, az empagliflozin csökkentette a daganatrizikót [169]. CVOT RCT-k eredményei alapján ugyanakkor a dapagliflozin, kanagliflozin és empagliflozin sem növelte az emlő- és húgyhólyagrak kockázatát [212-214]. Az SGLT2 enzim gátlása a sejtciklus - AMPK és mTOR utak által közvetített - leállításával, valamint a tumorsejtek apoptózisának - Hippo és más szignálutakon keresztüli - gyorsításával gátolja a PTC, emlő- és hasnyálmirigyak növekedését [215, 216]. Az SGLT2-inhibitorok alkalmazása a T2DM mellett az obezitás kezelésében is felmerül. A preventív daganatellenes effektusra utaló irodalmi adatok túlsúlyában a gliflozinok testsúlycsökkentő hatásának jelentős szerepe lehet.

2.4.2. Antineoplasztikumok diabetológiai vonatkozásai

Kutatásaim alapján minden harmadik antineoplasztikum okozhat glükometabolikus mellékhatást [148]. Előidézhetnek *de novo* anyagcsere-zavarokat (hiperglikémiát, prediabetészt, cukorbetegséget) vagy ronthatják a meglévő kórállapotokat [155, 157, 217-219]. A diabetogén hatású daganatellenes terápiák ritkább esetben a β -sejtek inzulinszekrúcióját csökkentik (pl. ICI, IFN, SSA), gyakrabban a szöveti inzulinrezisztenciát fokozzák (pl. TKI, PI3K/AKT-gátlók, GnRH-analógok), esetleg mindkét módon hatnak (pl. glükokortikoidok, mTOR-inhibitorok). Ezen mellékhatások hátterében szerepet játszhatnak a sejtciklus immunellenőrzését végző T-limfocitákat aktiváló receptorok és ligandumok mutációi, a DNS- és a fehérjeszintézis regulációs zavarai, valamint a RAS és a PAM szignálutak anomáliái [75]. A daganatellenes szerek nemkívánatos diabetogén hatásainak kritériumait az USA Nemzeti Rákkutató Intézete részletesen meghatározta [Melléklet/14. táblázat] [220].

A citosztatikumok okozta szekunder hiperglikémia és diabétesz kezelésének első lépése a kiváltó ágens megvonása. Ezt követően inzulin \pm NIAD, vagy önmagában alkalmazott NIAD átmeneti, esetleg tartós beállítása jön szóba. Az inzulinszekrúció csökkentése révén ható szereknél, illetve akut hiperglikémiás szövődmények esetén inzulininterápia preferált. Az inzulinrezisztenciát előidéző és fokozó onkoterápiák esetében viszont a szénhidrátszegény diéta \pm NIAD alkalmazása általában elegendő. Non-inzulin antidiabetikum (elsősorban metformin) beállítása azért is megfontolandó, mivel a kemorezisztenciát mérséklő hatás esetlegesen terápiás előnyt jelenthet [221]. A glikémiás célértékek meghatározásánál figyelembe kell venni a daganatos alapteregség stádiumát és prognózisát, a tumortömeg nagyságát, a kemoterápia beadásának formáját és ütemezését, valamint a betegek általános állapotát, szervfunkcióit és tüneteit. Korai tumorstádium, kis tumortömeg és egy évnél hosszabb várható túlélés esetén a random vércukorszint (RPG) céltartománya 6-12 mmol/l /FPG \leq 6 mmol/l/, illetve a HbA1c $<$ 7%. Előrehaladott, áttétes stádium, nagy tumortömeg és egy évnél rövidebb várható túlélés esetén az RPG 6-15 mmol/l /FPG $<$ 9 mmol/l/ között, illetve a HbA1c $<$ 8% alatt tartása indokolt [157].

3. HIPOTÉZISEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK

3.1. A disszertáció gondolati alapvetése

Az elmúlt másfél évtizedben végzett kutatásaim általános célja - epidemiológiai, metabolikus, molekuláris genetikai és terápiás szinten - az obezitás, a T2DM és a rosszindulatú daganatok közötti összefüggések elemzése volt. Az elsőként ismertetett, nagyobb betegszámot felölelő, nemzetközi eset-kontroll vizsgálatunk megtervezése során abból az alaphipotézisből indultunk ki, hogy a szénhidrát és lipid tápanyagok fokozott kínálata elősegítheti az *FTO*-függő zsírraktározást, ami ezáltal túlzott súlygyarapodást okozhat [222]. Ezen kutatásban az adatok értelmezésében, az ábrák és táblázatok szerkesztésében, az irodalmi háttér feldolgozásában és a vonatkozó közlemény egy részének megírásában segédkeztem. A második, retrospektív adatgyűjtésen alapuló vizsgálatunkban a központi hipotézisünk az volt, hogy a tápláltsági állapot változásai, valamint a T2DM és a rosszindulatú daganatos kórképek között szoros epidemiológiai és metabolikus összefüggés lehet, ami - az antidiabetikumok tekintetében - akár hasznos terápiás konzekvenciát is eredményezhet [223]. Munkám során az adatgyűjtés és -feldolgozás mellett ábrákat és táblázatokat készítettem, valamint rendszereztem az irodalmi adatokat és mindezek alapján a vonatkozó közlemény törzsszövegét írtam.

3.2. Hipotézisek

1. A GWA vizsgálatoknak gyakorlati jelentősége lehet az egyéni betegségkockázat meghatározásában az obezitás és a T2DM tekintetében.
2. Az elhízáshoz kapcsolt *FTO* gén polimorfizmusa szerepet játszik a glükóz- és trigliceridkínálat tápláltsági állapotra gyakorolt hatásában.
3. Az obezitás a 2-es típusú cukorbetegség egyik fontos rizikófaktora, vagyis az *FTO* génvariánsok a T2DM kialakulásában is kockázati tényezők lehetnek.
4. A 2-es típusú diabéteszes rákbetegek tápláltsági állapota eltér a diabéteszben nem szenvedő daganatos betegektől, esetükben a testtömeg bármely irányú kóros megváltozása gyakoribb lehet.
5. Malignus daganatban szenvedők körében a T2DM nagyobb arányban és súlyosabb formában fordul elő, mint az átlagpopulációban.

6. A diabéteszes rákbetegek glikémiás kontrolljának minősége a tumorprogressziót jelentősen befolyásolja, azaz T2DM esetén gyakoribb az áttétes daganatstádium.
7. A metforminnak összetett antitumor effektusa lehet, vagyis a diabéteszes rákbetegek vércukorszintjét és testtömegét jelentősen mérsékli, illetve a tumorprogressziót és a metasztázisok megjelenését lassítja.

3.3. Vizsgálati célok

1. Az *FTO* SNP génvariánsok és a tápláltsági állapot viszonyának részletes elemzése a plazma glükóz- és trigliceridszintjének függvényében, illetve a "gén-környezet kölcsönhatás" modell jelentőségének vizsgálata az elhízás vonatkozásában.
2. A tápláltsági állapot változásai (preobezitás, obezitás, cachexia), a T2DM és a rosszindulatú daganatos megbetegedések közti metabolikus és epidemiológiai összefüggések statisztikai analízise.
3. A túlsúly és obezitás, valamint a T2DM gyakoriságának megállapítása onkológiai betegek különböző alpopulációiban.
4. Kóros glikémiás állapot (elsődlegesen hiperglikémia) előfordulásának felmérése a malignus tumorok és az onkoterápia viszonyában.
5. A 2-es típusú diabéteszben szenvedő és nem szenvedő rákbetegekben a szervi kiindulás helye szerint a leggyakoribb rosszindulatú daganatok összesítése, a két populáció közti hasonlóságok és eltérések elemzése.
6. A metformin antitumor effektusának alátámasztása statisztikai módszerekkel.

4. OBEZITÁSHOZ ÉS 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZHEZ TÁRSULT *FTO* GÉNPOLIMORFIZMUS VIZSGÁLATA

4.1. Háttér

Az elhízás, a T2DM, valamint a malignus daganatok közötti kapcsolatot számos experimentális, epidemiológiai, obszervációs és mendeli randomizációs vizsgálat, valamint nagy klinikai metaanalízis eredményei is megerősítik [16-18, 48, 77]. A jelentős részben közös metabolikus és molekuláris genetikai háttér vizsgálata a gyakorlatban jól hasznosítható terápiás összefüggések felismeréséhez vezethet [16-19, 97, 147, 148]. A túlsúly és az elhízás a prediabetes és a T2DM legfontosabb rizikófaktora [77]. A daganatok obezitáshoz és cukorbetegséghez való társulása elsősorban a szénhidrát-háztartás megváltozásának köszönhető [224]. A malignus tumor hipermetabolizmusát kísérő relatív energiahiány a szervezetben, illetve a glükóztúlkínálat az intratumorális "környezetben" számos jelátviteli útvonal működését befolyásolhatja, amelyeknek központi jelentősége lehet különböző glükometabolikus kórállapotok és bizonyos daganatok kialakulásában. Az érintett szignálutak fehérjéit kódoló gének polimorfizmusai és mutációi a vizsgált kórképekben egyaránt szerepet játszhatnak.

A GWAS révén a molekuláris genetikai összefüggések nagy része, valamint az adott betegség fenotípusát meghatározó "gén-gén" és "gén-környezet" interakció jól vizsgálható. A háttérben egyre több közös gén patognomikus szerepe igazolódik. Közülük elsősorban az *FTO* jelentősége emelhető ki, mivel egyrészt a legtöbb SNP variáns az elhízás és cukorbetegség kapcsán ebben a génben fordul elő, másrészt mutációi egyre több malignus tumorban mutathatók ki [88, 98-100, 131, 132]. Az *FTO* génpolimorfizmus a testtömeg legfontosabb általános genetikai meghatározója, s ezáltal a T2DM manifesztációjában is fontos szerepet játszik. A cukorbetegséget determináló gyakori gének közül az *FTO* rendelkezik az egyik legerőteljesebb metabolikus effektussal [94]. Az obezitás és a T2DM gyakoribbá válásának fő okai a környezet hosszú távú kedvezőtlen megváltozása, a tápanyag- és energiaforrások tartós túlkínálata, valamint a szervezet patológiás szénhidrát- és zsírsavcseréje lehetnek. Újabb adatok szerint egyes SNP variánsok megfelelő környezeti

körülmények esetén akár 1,4-3,0 kg/m² BMI-növekedésért is felelhetnek [98-100]. Mindezek alapján feltételeztük, hogy a szervezetben hozzáférhető glükóz és trigliceridek nagyobb mennyisége fokozhatja az *FTO* gén polimorfizmus által közvetített testtömeg- és BMI-növekedés mértékét (Δ BMI), illetve az elhízás és a T2DM kialakulásának esélyét.

Jelen kutatásunkban egy "gén-környezet" interakciós modellben, az energia- és tápanyagkínálat *FTO*-függő elhízásra gyakorolt hatását elemeztük a Δ BMI tükrében, s következtettünk a T2DM kockázatára [222]. A környezeti faktort a könnyen detektálható plazma glükóz- és trigliceridszint, a genetikai tényezőt pedig az *FTO* génpolimorfizmus jelentette, melynek szerepe a testtömeg és a BMI változásán keresztül jól követhető. A vizsgált alanyok éhomi és OGTT utáni vércukorszintjeinek, éhgyomri triglicerid-koncentrációjának, valamint BMI értékeinek többszöri meghatározása mellett minden résztvevőnél sor került az *FTO* rs9939609 SNP AA/AT/TT genotípus meghatározására. Ezután a vércukor- és trigliceridszint, valamint a Δ BMI és az *FTO* genotípus alapján alcsoportokat képeztünk, melyek összevetésével kapcsolatot kerestünk az *FTO* génpolimorfizmus, a tápláltsági állapot, valamint a környezeti glükóz- és triglicerid-kínálat között.

4.2. Betegek és vizsgált populációk (Anyag)

4.2.1. TUEF kohorsz résztvevői

Az 1996 óta folyamatban lévő TUEF (*Tuebingen Family Study for type 2 diabetes*) német vizsgálat célja a T2DM fokozott kockázatának kitett populáció jellemző fenotípusának részletes meghatározása. Ebből a célból ma is rendszeresen toboroznak olyan résztvevőket, akiknél még nem alakult ki manifeszt cukorbetegség, de ismert prediabéteszben szenvednek, illetve a családi anamnézisükben cukorbetegség és/vagy súlyos obezitás szerepel. A páciensek szénhidrát- és zsírsanyagcseréjének állapotát egy évtizede rendszeresen követik és értékelik. Ezen tanulmányból a vizsgálatunkba 2.671 alanyt vontunk be [225].

4.2.2. Whitehall II kohorsz résztvevői

Az 1985-ben indult WH II (*Whitehall II Study*) prospektív tanulmány célja az általános morbiditási és mortalitási adatok meghatározása, valamint a kardiovaszkuláris és

metabolikus betegségek pszichoszociális kockázati tényezőinek feltárása [226]. A vizsgálatba az első 3 évben összesen 10.308 (6.895 férfi vs. 3.413 nő) 35-55 év közötti - írásos beleegyezését adó - brit köztisztviselőt válogattak be (20 londoni közhivatal irodai alkalmazottainak 73%-os részvételi arányával), akik kiindulási állapotában nem volt ismert szívkoszorúér-betegség. Ezt követően a bevont személyeken a metabolikus szindróma összetevőit (emelkedett összkoleszterin-szint, hipertónia, elhízás, cukorbetegség) rendszeres időközönként - több fázisban - végzett klinikai vizsgálatok során rögzítették. A tanulmány részeredményeit a kutatók évek óta rendszeresen publikálják [227, 228]. Az 1. fázis kohorszában az első vizitre egy önkitöltős kérdőív és egy klinikai vizsgálat (pl. vérvétel, RR, EKG) formájában került sor 1985-1988 között, majd az utánkövetés időszakában (1988-2009) 5 évente ellenőrző vizsgálatokat végeztek (3. fázis: 1991–1994, 5. fázis: 1997–1999, 7. fázis: 2002–2004, 9. fázis: 2007–2009), melyek mellé postai kérdőíves viziteket is beiktattak (2. fázis: 1988–1990, 4. fázis: 1995–1996, 6. fázis: 2001, 8. fázis: 2006). Mivel nem minden fázisban történt orális glükózterheléses teszt, ezért a csak a 3., 5., 7. és 9. fázis képezhetette jelenlegi elemzésünk alapját. Ezen kohorszokban 5.067 kaukázusi fehér résztvevőről álltak rendelkezésre vizsgálati adatok, ami összesen 24.029 laboratóriumi vizsgálatot jelentett. A nem éhomi glükózmérések, a cukorterhelést kontraindikáló diabétesz, vagy a hiányzó testsúly- és genotipizálási információk miatt, végül 4.966 alany 16.307 szabályosan elvégzett vizsgálatának paramétereivel tudtunk a saját kutatásunkban statisztikai analízist végezni [229].

4.3. Módszerek

4.3.1. Mérések, számítások, laboratóriumi vizsgálatok

BMI meghatározása (kg/m^2): A testtömegindex a testtömeg (kg) és a testmagasság (m) négyzetének hányadosa, vagyis kiszámítására a dokumentációkban rögzített súly- és magasságmérés adatai alapján kerülhetett sor.

Vércukorszint meghatározása (mmol/l): Az éhomi (FPG) és cukorterhelés utáni (post-OGTT) vénás vércukorszintet a TUEF és a WH II vizsgálatban egyaránt YSI (Yellow Springs Instruments) glükózanalizátorral mérték.

Orális glükóz tolerancia teszt (OGTT): A TUEF vizsgálatban minden résztvevő 75 g szőlőcukor-oldatot (Accu-Check Dextro, Roche) kapott reggel 8 órakor egy teljes éjszakai (12 órás) éhezés után. A vért intravénás katéteren keresztül vették le közvetlenül a glükóz-oldat elfogyasztása előtt, majd 30, 60, 90 és 120 perc elteltével. Az eljárás a Whitehall II tanulmányban kissé eltért, mivel abban például csak kétpontos (0 és 120 min.) orális cukorterhelést végeztek [229].

Trigliceridszint meghatározása: Az éhgyomri triglicerid-koncentráció (FTG) mérése a háttérrel biztosító intézetek központi laboratóriumaiban, standard kolorimetrikus módszerrel történt; a TUEF tanulmányban Bayer HealthCare, a WH II vizsgálatban Roche Diagnostics System centrifugális analizátorok segítségével [230].

4.3.2. Genotipizálás

Az *FTO* genotípusok megállapítására DNS microarray vagy chip alapú szekvenálást végeztünk. Ezen technológia, kisebb-nagyobb módosításokkal, a TUEF és a WH II kohorszok különböző genetikai vizsgálati rendszereinek egyaránt bázisát képezte. Lényege, hogy egy üveg vagy műanyag lemezfelületre ismert oligonukleotid-szekvenciákat aplikálnak, majd erre viszik fel a vérmintákból kivont, fragmentált és jelzett nukleinsav molekulákat. Ezt követően a lemezhez kötődő, jelzett nukleotidok mennyiségével arányos jelintenzitás detektálásával meg lehet becsülni, hogy a keresett oligonukleotid részlet a mintában előfordult-e vagy sem [231]. Az alkalmazott rendszerek ma már lehetővé teszik egyetlen chipen nagyszámú SNP egyidejű genotipizálását. A GWA vizsgálatok fő hátránya, hogy a vizsgált SNP-k nagy tömege miatt szigorú, 0,000005%-os (5 milliomod százalékos) statisztikai küszöbérték ($p=5 \times 10^{-8}$) meghatározása szükséges ahhoz, hogy a megtalált génvariánsok biztosan pozitív eredményt adjanak. Ennek a szignifikancia szintnek az elérése - különösen kis hatáserősségű génvariánsok esetén - csak nagyszámú vizsgálati résztvevővel lehetséges [232].

DNS-szekvenálás MassARRAY rendszerrel: A TUEF vizsgálat alanyainak vérmintáiból sejtlízist, fehérje-precipitálást és mosást követően kinyert DNS-ben vizsgáltuk az *FTO rs9939609* SNP-variánsok előfordulását. Az SNP genotipizálási technika a Sequenom MassARRAY platform használatán alapult. A rendszer

segítségével ún. kvantitatív génexpressziós analízis végezhető, amelynek során egy lókusz-specifikus PCR alapú DNS-szekvenálási módszert MALDI-TOF tömegspektrometriával kombinálnak. A vizsgálat révén a DNS bázissorrendje igen nagy pontossággal határozható meg, így a Sequenom MassARRAY rendszer jól alkalmazható az egynukleotidos bázisvariációk, SNP-k kimutatására [233].

DNS-szekvenálás Human CVD BeadChip rendszerrel: A Whitehall II tanulmány alanyainak genotipizálására egy másik, meglehetősen összetett, soklépcsős módszerrel került sor. A vérmintákból sajátos, ún. "mágneses gyöngy" alapú tisztítással kivont DNS első lépcsős, ún. SNP ARRAY vizsgálata azonban gyakorlatilag megfelelt a MassARRAY rendszerénél alkalmazott szekvenálási technikának. A bonyolult vizsgálat további lépcsőit mások részletesen ismertették [234].

4.3.3. Statisztikai analízis

Az adatokat medián és interkvartilis tartományként vagy átlag \pm SD formában jelenítettük meg. Annak meghatározására, hogy a glikémia vagy a trigliceridek modulálják-e az adott SNP testtömegre és BMI értékre gyakorolt hatását, a legkisebb négyzet módszerrel lineáris regressziós modelleket alkalmaztunk, ideértve az "SNP-környezet" interakciós tényezőt is. Az életkor és a nem kovariánsként szerepelt mindegyik lineáris regressziós modellben, melyekből származó effektnagyságméreteket standardizált formában adtuk meg. A hiányzó adatokat tartalmazó eseteket kizártuk. Az *FTO* SNP *rs9939609* genotípusokat additív öröklődési modell segítségével is megvizsgáltuk, melyben az SNP lehetséges variációi a kockázati allélok számát is jelezték. A WH II kohorsz longitudinális adatait az egymást követő vizitek közötti fold-change BMI (melyben BMI_{k+1}/BMI_k , ahol a "k" a vizit számát jelöli) meghatározásával elemeztük. Ezenkívül lineáris vegyes modelleket alkottunk a változó testsúlyú alanyokhoz és a vizsgálat kezdete óta eltelt időhöz igazítva. Ezen modellekben szereplő tényezők a következők voltak: előző vizithez tartozó BMI, nem, életkor, életkor-négyzet, megfigyelések között eltelt idő, előző vizit során mért éhomi vércukorszint és a genotípus, valamint ezen faktorok lehetséges interakciói. Az *FTO* SNP *rs9939609* genotípus változékonyságának modellezéséhez az R Core Team 3.3.2 és az Lme 4.0 programcsomagokat használtuk.

4.4. Eredmények

4.4.1. TUEF tanulmány

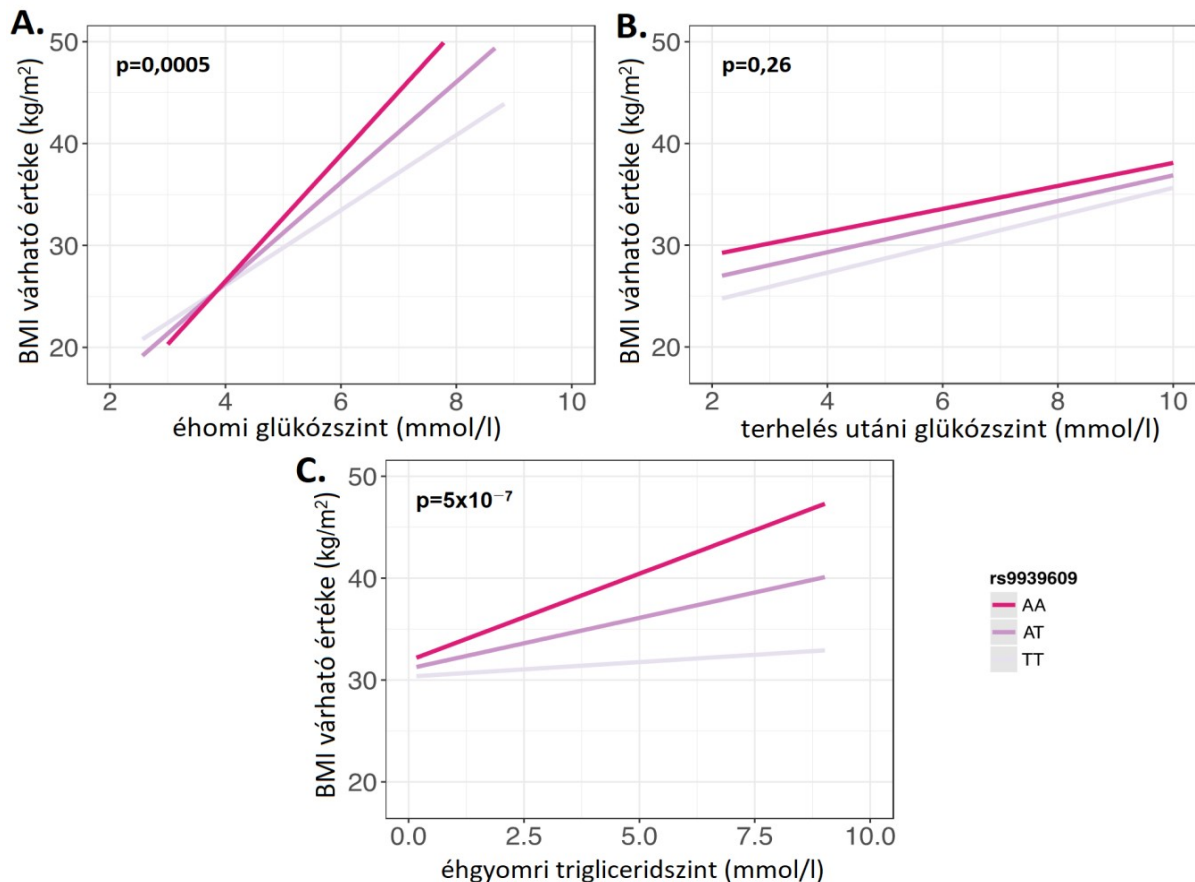
A TUEF Study keresztmetszeti vizsgálatában résztvevők körében ($n = 2.671$) az átlagos testtömegindex $28,5 \text{ kg/m}^2$ volt, az interkvartilis tartományok pedig a magasabb BMI-vel rendelkező alanyok nagyobb arányát jelezték [3. táblázat].

Tanulmány	TUEF ($n=2.671$)	Whitehall II ($n=4.966$)	Összes ($n=7.637$)
Nemek aránya (nő/férfi %)	64/36	26/74	39/61
Életkor (év)	41,0 (30,0-52,0)	49,5 (45,0-55,7)	46,5 (30,0-55,7)
Testtömeg (kg)	85,0 (70,7-103,4)	75,1 (67,2-83,2)	78,6 (67,2-103,4)
BMI (kg/m^2)	28,5 (24,2-35,7)	24,8 (22,8-27,0)	26,1 (22,8-35,7)
Éhomi plazmaglükóz (FPG, mmol/l)	5,2 (4,8-5,6)	5,2 (4,9-5,5)	5,2 (4,8-5,6)
Éhgyomri triglicerid (FTG, mmol/l)	1,15 (0,8-1,7)	1,16 (0,8-1,7)	1,16 (0,8-1,7)
<i>FTO</i> rs9939609 AA/AT/TT genotípusok aránya (%)	32/50/18	36/48/16	34/49/17

3. táblázat | Kiindulási adatok a TUEF és a Whitehall II klinikai tanulmányokban.
A táblázatban medián és interkvartilis tartományokat, illetve százalékos arányokat tüntettünk fel. [222]

A várakozásoknak megfelelően az *FTO* genetikai variációja erősen összefüggött a BMI értékével ($p < 2 \times 10^{-10}$), még a nemhez és életkorhoz való igazítást követően is ($p < 3 \times 10^{-10}$). A BMI-re gyakorolt hatás mértéke kockázati allélonként $1,7 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$ volt. Lineáris regressziós modelleket alkalmaztunk, hogy felmérjük a plazma glükóz- és trigliceridszintjének hatását az *FTO* génvariánsai és a testtömegindex közti összefüggésekre. A testtömeg befolyásolása tekintetében megvizsgáltuk az *FTO* és FPG, az *FTO* és orális cukorterhelés utáni (120 min.) vércukorszint, valamint az *FTO* és FTG közötti interakciókat. Mindegyik összevetésben további kovariánsként szerepelt a nem és az életkor. Az *FTO* gén polimorfizmusa - a BMI változásaival követhetően - szignifikáns kölcsönhatást mutatott az éhomi vércukorszinttel, az éhgyomri triglicerid-koncentrációhoz való igazítás ($p < 0,001$) és annak hiánya ($p < 0,01$) esetén is. Az rs9939609 AA kockázati genotípusú egyéneknél a glükózértékek emelkedése mmol/l-enként $1,78 \pm 0,73 \text{ kg/m}^2$ -rel magasabb BMI-t eredményezett, mint a TT genotípusú alanyok körében. Ez a kölcsönhatás az inzulinérzékenység korrekciója után is szignifikáns maradt ($p < 0,005$). Hasonló

modellekben az éhgyomri triglicerid-koncentráció is összefüggést mutatott az *FTO* allélekkel az éhomi vércukorszinthez való igazítás ($p < 5 \times 10^{-8}$) és annak hiánya ($p < 5 \times 10^{-4}$) esetén is. Mindez a túlsúlyra gyakorolt hatásban jól megmutatkozott, mivel AA kockázati genotípus jelenlétében a plazma-trigliceridszint emelkedése mmol/l-enként $2,11 \pm 0,51 \text{ kg/m}^2$ -rel nagyobb mértékben növelte a BMI értékét, mint TT genotípus mellett. Az *FTO* és a cukorterhelés utáni plazmaglükózszint között hasonló összefüggés nem igazolódott ($p > 0,05$) [3. ábra].

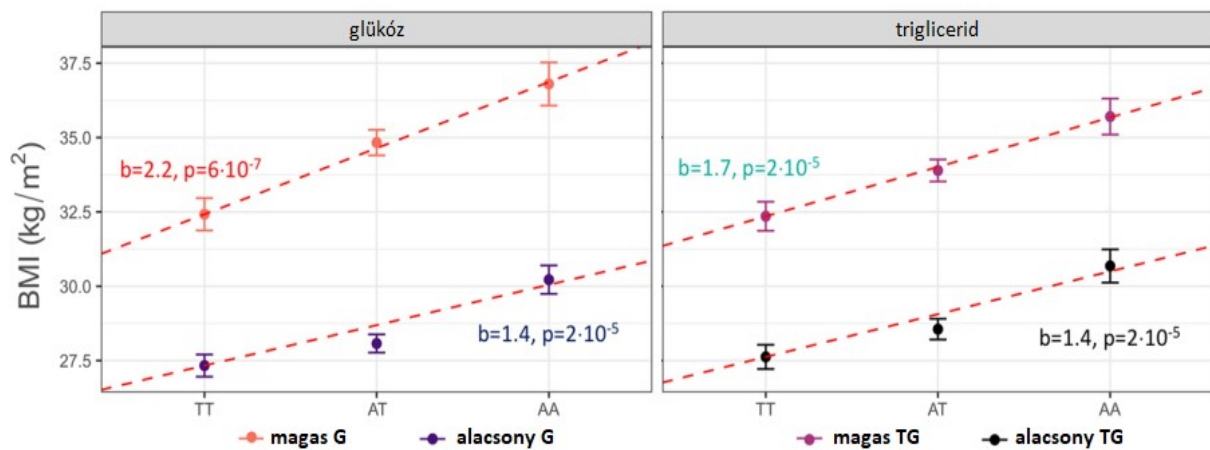


3. ábra | BMI változása a vércukor- és a trigliceridszint függvényében.

Lineáris regressziós modellek, amelyek a TUEF kohorszban az *FTO* rs9939609 genotípusai szerint ábrázolják a BMI változást az éhomi (A) és OGTT utáni (B) vércukorszint, valamint az éhgyomri trigliceridszint (C) függvényében. A színek az AA, AT és TT genotípusokat jelölik. A p-értékek az interakcióra vonatkoznak nemhez, életkorhoz, éhomi vércukor- és trigliceridszinthez igazítva. [222]

Ezt követően a vizsgált populációt - figyelembe véve az FPG mediánját - alacsony (<5,17 mmol/l) és magas ($\geq 5,17$ mmol/l) vércukorszintű alcsoportokra bontottuk. Ezen populációk adatait összevetve azt tapasztaltuk, hogy az *FTO* génvariációk kevésbé hatottak a BMI változására az alacsonyabb (becsült $\Delta \text{BMI} = 1,4 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$, $p < 5 \times 10^{-7}$), mint a magasabb (becsült $\Delta \text{BMI} = 2,2 \pm 0,44 \text{ kg/m}^2$, $p < 5 \times 10^{-8}$) vércukorszint esetén. A plazma triglicerid-koncentráció tekintetében szintén alacsonyabb (<1,15

mmol/l) és magasabb ($\geq 1,15$ mmol/l) trigliceridszintű alcsoportokat képeztünk, majd azok vizsgált paramétereit hasonlítottuk össze. Az *FTO* allélvariációk hatása a testtömegindexre kisebbnek bizonyult az alacsonyabb (becsült $\Delta\text{BMI}=1,4\pm 0,3$ kg/m², $p<5\times 10^{-5}$), mint a magasabb (becsült $\Delta\text{BMI}=1,7\pm 0,4$ kg/m², $p<5\times 10^{-5}$) triglicerid-koncentrációjú populációban. Az összes modellt nemhez, életkorhoz, éhomi glükóz- és trigliceridszinthez igazítottuk [4. ábra].



4. ábra | *FTO* genotípusok és BMI kapcsolata a vércukor- és trigliceridszint függvényében. A TUEF kohorszban az *FTO* rs9939609 genotípusai szerint a BMI a legkisebb négyzetek átlagaként jelenik meg nemhez, életkorhoz és éhomi vércukorszinthez (alacsony és magas triglicerid /TG/ alcsoportokban) vagy éhgyomri trigliceridszinthez (alacsony és magas glükóz /G/ alcsoportokban) igazítva. A lineáris regressziós becslések eredményét meghatározott lejtéssel (*b*-érték) és *p*-értékkel jellemezhető, szaggatott vonalak mutatják. [222]

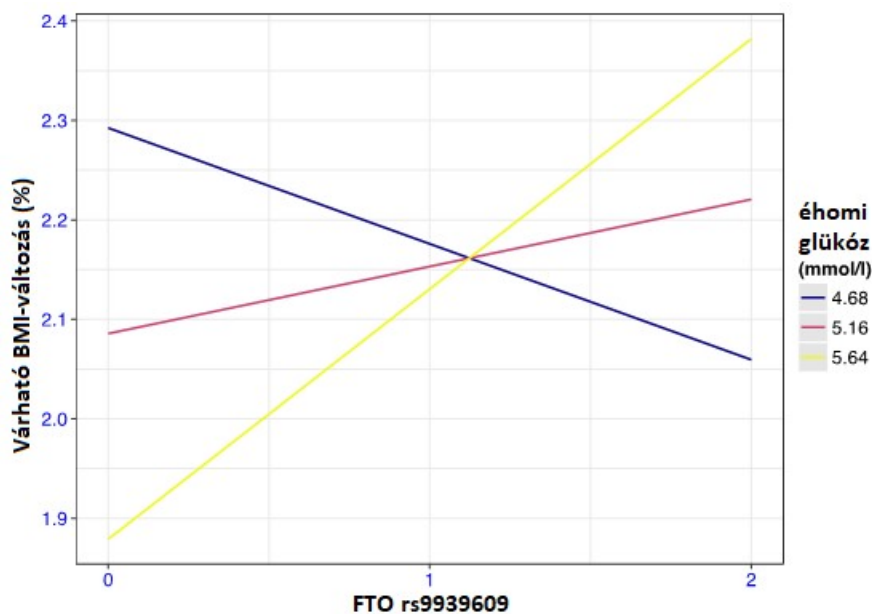
4.4.2. Whitehall II tanulmány

Ezen longitudinális vizsgálat évtizedek óta követett alanyai közül 4.966 résztvevőn teszteltük, hogy az éhomi vércukor- és trigliceridszintek az idő múlásával módosíthatják-e az *FTO* SNP-variánsok BMI-re gyakorolt hatását, melynek a kiindulási átlaga 24,8 kg/m² volt [3. táblázat]. A 13,5 \pm 4,6 éves megfigyelési időszak alatt az érintett résztvevők átlagosan 2,96 \pm 6,5 kg-os súlygyarapodást mutattak, ami a BMI tekintetében 1,42 \pm 2,2 kg/m², azaz 5,7 \pm 8,6%-os relatív növekedésnek felelt meg. A BMI értékét és a cukorbetegség előfordulási gyakoriságát az *FTO* rs9939609 genotípusok szerint is vizsgáltuk [4. táblázat].

Whitehall II kohorsz	AA	AT	TT
BMI (kg/m ²)	26,6 (24,1-29,1)	26,2 (23,7-28,9)	25,8 (23,6-28,5)
T2DM aránya (%)	5,2	6,1	5,4

4. táblázat | *FTO* rs9939609 genotípusok, BMI és T2DM közti összefüggések. A táblázatban a WH II kohorsz keresztmetszeti adatai szerepelnek az utolsó megfigyelés szerint, genotípusonkénti bontásban, medián és interkvartilis tartományok megadásával. [222]

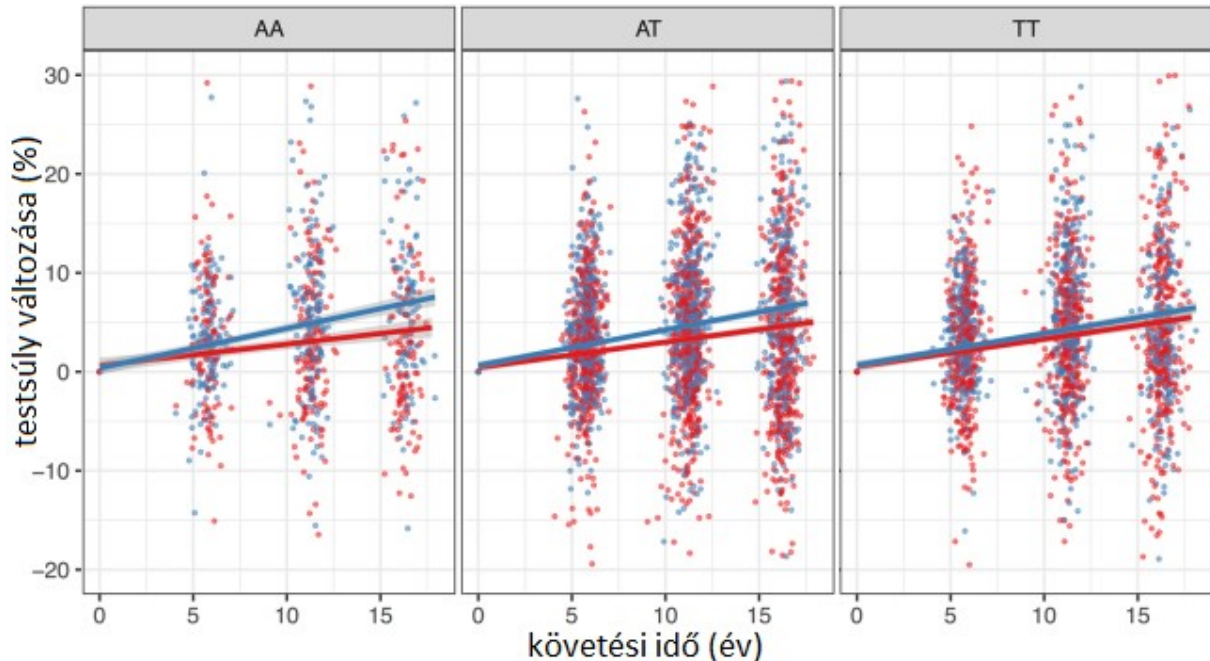
A testtömegindex az *FTO* rs9939609 AA génvariáns esetében bizonyult a legmagasabbnak, míg a TT variáns mellett a legalacsonyabbnak. Lineáris vegyes modellek segítségével elemeztük az egymást követő vizitek közti százalékos BMI-változást az *FTO* SNP variációk és az FPG függvényében. A modellek tartalmazták a nem, az életkor, az életkor-négyzet és az utolsó vizit óta eltelt idő kovariánsait. Megfigyeléseink szerint az FPG a BMI-változás függvényében szignifikáns összefüggést mutatott a kockázati *FTO*-génvariációk számával ($b=0,002\pm 0,0008$, $p<0,05$), ami rizikóallélenként 0,2%-kal nagyobb BMI-növekedést jelentett az FPG mmol/l-enkénti emelkedése mellett [5. ábra].



5. ábra | Kockázati allélek számának kapcsolata a vércukorszinttel a BMI-változás tükrében. A diagram lineáris vegyes modellben a FPG és az *FTO* rs9939609 génvariánsok kölcsönhatását mutatja a Whitehall II tanulmány két vizitje közti BMI-változás függvényében. Additív modellben a vízszintes tengely az obezitás kockázati A alléljének számát jelzi. A színes vonalak a glükózsintek (G) regresszióját jelölik (piros: átlagos G, kék: átlagos G-SD, sárga: átlagos G+SD). [222]

Mindezek mellett megállapítottunk egy fordított irányú szignifikáns kölcsönhatást is az utolsó vizit óta eltelt idő, valamint a viziten rögzített FPG és az *FTO*-variációk között ($b=-0,0019\pm 0,0008$, $p<0,05$), ami arra utal, hogy az interakció hatása az idő múlásával csökken. Az éhgyomri triglicerid-koncentráció esetében hasonló kölcsönhatás nem igazolódott ($p>0,05$). Az orális glükóztérhelés utáni vércukorszint szintén nem befolyásolta a genetikai *FTO*-variáció súlygyarapodásra gyakorolt hatását ($p>0,05$). Ezután az adatok egzaktabb megjelenítése érdekében, az egyes viziteken meghatározott FPG értékei alapján egyénekenként is kiszámoltuk az átlagos éhomi vércukorszintet, majd ezt a változót kvartilisekbe soroltuk. A legalacsonyabb

és a legmagasabb átlagos éhomi glükóz kvartilisek összehasonlítása azt mutatta, hogy az FPG a teljes megfigyelési periódusban modulálta az *FTO* genotípus BMI-értékre gyakorolt hatását ($p < 0,05$). Ezt támasztotta alá, hogy azoknál a résztvevőknél bizonyult nagyobbak a súlygyarapodás mértéke, akiknél magasabb volt az átlagos FPG és akik az *FTO* kockázati "A" allélt hordozták [6. ábra].



6. ábra | *FTO* genotípusok és glükémia kapcsolata a testsúly változásának tükrében.

Az egyes panelek a WH II kohorszban a különböző *FTO* rs9939609 genotípust hordozók súlygyarapodását mutatják az 5 évenkénti vizitek során mért éhomi vércukorszintek alapján számított egyéni átlagos FPG függvényében. A színek az átlagos FPG kvartiliseit alanyonként mutatják (piros: alsó kvartilis, 4,07-4,90 mmol/l, kék: felső kvartilis, 5,44-16,00 mmol/l). A megfelelő színű vonalak kvartilisenként jelzik a lineáris illeszkedéseket 96%-os CI mellett. [222]

4.5. Megbeszélés

Ezen tanulmányban azt vizsgáltuk, hogy a plazma glükóz- és/vagy trigliceridszintje befolyásolja-e a BMI-hez kapcsolódó *FTO* génvariánsok hatását az obezitásra. Két klinikai trial független kohorszaiban sikerült bizonyítani, hogy az *FTO* génvariációk és az éhomi vércukorszint egymással kölcsönhatásban okozhatnak súlygyarapodást. Bár ezen interakciós hatás megfigyelhető volt a széles BMI-tartománnyal rendelkező TUEF populációban is, azonban ebben az OGTT utáni glükózszint az elhízáshoz kapcsolt *FTO* genotípusokkal már nem mutatott statisztikai összefüggést. Feltételezések szerint a gén-környezet kölcsönhatások jelentősen hozzájárulhatnak az anyagcsere kóros megváltozásával leírható, ám eddig genetikailag érdemben nem magyarázható, olyan kórállapotok öröklődéséhez, mint a metabolikus

szindróma, az elhízás, az inzulinrezisztencia és a T2DM [235]. Emellett egyre több adat támasztja alá a rosszindulatú daganatok kialakulásában betöltött szerepüket is [130, 131, 135, 136, 139]. Egy közelmúltban végzett családalapú tanulmányban kimutatták, hogy a BMI értékét, ezáltal az elhízáshoz asszociált különböző kórképek manifesztációját, a gén-környezet kölcsönhatások határozottan befolyásolják. Ebben olyan környezeti tényezők jelentőségét is felvetették, mint a nem, az életkor, az alkoholfogyasztás és a különböző étkezési szokások [236].

A glikémia egyrészt genetikai és környezeti tényezők interakciójának eredménye, másrészt fontos jellemzője az anyagcsere-környezetnek, amely viszont többféle sejtfolyamatra is hatást gyakorol. Már korábban kimutatták, hogy a vércukorszint megemelkedése számos transzkripciós faktort kódoló gén működését befolyásolja. Ezek közül a *TCF7L2* génben detektált és a cukorbetegséggel összefüggő, legfontosabb SNP-kel is kölcsönhatásba lép, ami előbb-utóbb az inzulinszekréció károsodásához vezet [237]. A plazmaglükózszint és az *FTO* gén közötti - saját vizsgálatunkkal is igazolt - interakció hátterében számos biológiai mechanizmus állhat. Újabb kutatások szerint az *FTO*-variációk az *IRX3* és *IRX5* transzkripciós faktorokon keresztül jelentős hatással lehetnek a zsíryananyagcserére, az adipociták érése, működése, energiafelhasználására, -termelésére és -tárolására egyaránt [102, 238]. Az említett transzkripciós faktorok fokozott expressziója autonóm változásokat eredményez a zsírsejtek fejlődése és differenciálódása során. Ez végül olyan fenotípus megjelenéséhez vezet, amely a lipidraktározás fokozódásával és a termogenezis által okozott energiaveszteség csökkenésével jár [102]. A plazmában keringő glükóz és triglicerid egyaránt fontos alapanyaga az adipocitákban történő zsírraktározásnak. A *de novo* lipogenezis során az adipociták a glükózból triglicerideket szintetizálnak, majd azokat a lipoprotein-lipáz hidrolizálja, végül újraészterezéssel a zsírsejtekben ismét trigliceridek képződnek [239, 240]. A tápanyag- és energia-túlkínálat tehát fokozhatja az *FTO* genotípus hatását az obezitásra, mivel megnöveli a lipogenezis folyamatainak szubsztrátbázisát. Emellett feltételezhető, hogy az *FTO* gén kockázati allélját hordozókban az alapanyagcsere, vagyis a szervezet nyugalmi energiaigénye alacsonyabb szinten áll. A témával foglalkozó számos kutatás ellenére még ma sincs meggyőző bizonyítékunk arra, hogy az *FTO* gén polimorfizmusa bármilyen direkt hatással lenne az emberi

szervezet energia-felhasználására [241]. Hozzánk hasonlóan azt azonban már mások is kimutatták, hogy az *FTO* kockázati allélhordozók kalóriabevitele megnövekedett [111]. Ezzel összhangban egyre több és komolyabb bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a központi idegrendszerben legmagasabb expressziót mutató *FTO* gén variabilitása hatással lehet az étvágy centrális szabályozására és az agy inzulinérzékenységére [101, 112, 113, 242]. Ezen folyamatok befolyásolhatják a központi dopaminerg rendszert, mivel az emberi agy genetikailag determinált dopamin-receptor denzitása tovább modulálja az *FTO* gén obezitogén effektusát [243, 244]. Feltételezhető, hogy az *FTO* kockázati alléljával összefüggő inzulinrezisztencia és étvágy szabályozási zavar szintén hozzájárulhat a glükóz-BMI regresszió eltolódásához, ami szintén magyarázhatja a vércukorszint és a BMI közötti kölcsönhatást [lásd 8. ábra A panel]. Fiziológiásan a megemelkedett glükóz-koncentráció csökkenti az étvágyat, "jóllakottság" érzést vált ki és mérsékli a táplálékfelvételt [245, 246]. Az *FTO*-variációk ezt az egyensúlyt módosíthatják. Kapcsolatuk az agyi aktivitással egyre kifejezettebbé válik fokozódó hiperglikémia esetén, vagyis a magasabb glükózsint az agy által is erősítheti az *FTO* génpolimorfizmus testtömegre gyakorolt hatását [112].

Vizsgálatunk korlátai közé tartoztak az alanyokat biztosító TUEF és WH II tanulmányok eltérő szerkezete, a beválasztási és követési kritériumok részleges különbségei, a vizsgálati és mérési metodikák közötti eltérések, amelyek potenciálisan nehezítették a tanulmányok összevethetőségét. Longitudinális analízist csak a Whitehall II kohorszban lehetett végezni, míg a TUEF kohorszban a vizitek száma ehhez kevés volt. Ezenkívül befolyásolhatta az eredmények értékelését, hogy a plazma glükóz- és trigliceridszintje nem feltétlenül korrelál a sejtek teljes tápanyag- és energia-kínálatával.

5. 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ ÉS DAGANATOK EPIDEMIOLÓGIAI, METABOLIKUS ÉS TERÁPIÁS ÖSSZEFÜGGÉSEINEK VIZSGÁLATA

5.1. Háttér

A túlsúly és az elhízás komoly szerepet játszik a prediabétesz és a T2DM patomechanizmusában, valamint 14-20%-ban felel a daganatos halálozásért [15, 122]. A diabéteszt kísérő tumorkockázat leginkább az inzulinrezisztencia és elhúzódó hiperglikémia, valamint ezen tényezők szervezetre és daganatra gyakorolt eltérő hatásainak következménye [19]. Munkahelyi kohorsz vizsgálatunkban elsődlegesen az obezitás, a T2DM, valamint a szervi kiindulás lokalizációja és a kiterjedés stádiuma szerint osztályozott rosszindulatú daganatos megbetegedések közötti epidemiológiai és metabolikus kapcsolatok megerősítését tűztük ki célul [223, 247-249]. Másodlagosan ezen kórképek terápiás összefüggéseit kerestük, különös tekintettel a non-inzulin antidiabetikumok (elsősorban a metformin) - tapasztalataink alapján is - felmerült antineoplasztikus hatékonyságára [46, 147, 148]. Mivel adatgyűjtésünk idején a metformin alkalmazása olyan malignus tumoros betegeknél, akik egyidejűleg nem szenvednek diabéteszben, engedély nélküli gyógyszerkísérletnek minősült, ezért csupán a metforminnal kezelt daganatos cukorbeteg adatainak retrospektív analízisére, valamint a metformin és az onkogenezis viszonyát vizsgáló epidemiológiai és experimentális kutatásokból származó irodalmi információk összesítésére szorítkozhattunk.

Magyarországon a nem-diabéteszes rákbetegeknél a metformin tumorellenes javallatban történő használata ma még indikáción túli, ún. "off-label" terápia és csak az NNGYK (korábban OGYÉI) engedélyével, valamint egyéb feltételek (pl. metformin-dependens jelátviteli útvonal érintettségének igazolása, Molekuláris Genetikai Tumorboard és helyi Onkoteam jóváhagyása) teljesülése esetén adható. Az ún. tumoragnosztikus onkoterápiában nem a primer tumor szervi lokalizációja és szövettani besorolása képezi az antineoplasztikumok terápiás javallatának alapját, hanem molekuláris genetikai sajátosságaik szabják meg azt (precíziós onkológia). Ezen szemlélet mind nagyobb nemzetközi tudományos és szakmai elfogadottsága a metformin alkalmazásának egyre szélesebb teret biztosít [161, 186].

5.2. Betegek és vizsgált populáció (Anyag)

Kutatásunkat szisztematikus munkahelyi adatgyűjtésre, az információk és a vizsgálati paraméterek leíró statisztikai analízisére alapoztuk. Retrospektív módon, 2011. július 1 és 2012. december 31. között, a Békés Vármegyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórházának Onkológiai Centrumában ellátott 1.290 felnőttkorú fekvőbeteg kórtörténetét és kezelését tekintettük át, kórlapokból, lázlapokból és kórházi informatikai rendszerből (Sanitas) kinyert adatok elemzésén keresztül. Közülük - hiányos anamnézis, laboratóriumi és fizikai paraméterek miatt - végül 1.224 beteg anyagát dolgoztuk fel. Az összes résztvevő 23,28%-a (n=285) obezitásban, 20,34%-a (n=249) cukorbetegségben szenvedett, akik 84,34%-ánál (n=210) a diabétesz diagnózisa már a daganatos betegség előtt ismertté vált, míg a többieknél (15,66%, n=39) az onkológiai ellátás alatt derült ki. A cukorbetegség minden esetben 2-es típusú volt. A betegek 30,39%-a (n=372) neoadjuváns és adjuváns, 58,58%-a (n=717) palliatív kezelésben részesült, 11,03%-uk (n=135) szupportív terápia vagy kivizsgálás alatt állt. A vizsgált populáció 55,72%-ának (n=682) daganatos alapbetegsége metasztatikus stádiumban volt.

5.3. Módszerek

5.3.1. Mérések, számítások, laboratóriumi vizsgálatok

Felvételi testtömegindex (BMI) meghatározása (kg/m^2): kalibrált eszköz segítségével mért, felvételi dokumentációban rögzített testtömeg (kg) és testmagasság (m) adatokból informatikai program alkalmazásával utólagosan számítottuk ki. *Alkalmazott tartományok:* $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ (alultápláltság, kóros soványság), $18,5 \leq \text{BMI} < 25,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ (normál tápláltság és testsúly), $25,0 \leq \text{BMI} < 30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ (preobezitás = túlsúly), $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ (obezitás = elhízás), $\text{BMI} \geq 25,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ (túlsúlyos obezitás).

Felvételi vércukorszint (APG) meghatározása (mmol/l): kórházi felvétel során levett vérmintából központi laboratóriumi automata segítségével történt. *Alkalmazott tartományok:* $\text{APG} < 3,5 \text{ mmol/l}$ (hipoglikémia), $3,5 \leq \text{APG} \leq 11,0 \text{ mmol/l}$ (normoglikémia), $\text{APG} > 11,0 \text{ mmol/l}$ (hiperglikémia).

5.3.2. Statisztikai analízis

A retrospektív adatgyűjtés metodikájából és az alcsoportok relatíve kis méretéből adódóan túlzottan összetett statisztikai számításokra nem volt lehetőség, így az adatfeldolgozás során csupán százalékos arányokat számoltunk, kétmintás T-próbát, khí-négyzet (χ^2) tesztet és egyszempontos varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk 5%-os szignifikancia-szint mellett ($p=0,05$). A számítások előtt a normalitást az informatikai program minden esetben ellenőrizte. A vizsgálati paramétereket (életkor, BMI, APG) átlag \pm SD formában adtuk meg.

5.4. Eredmények

5.4.1. Epidemiológiai és metabolikus összefüggések

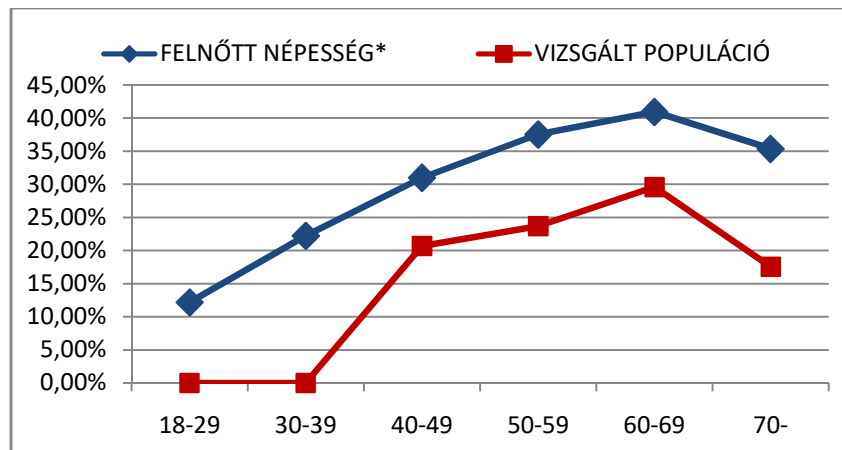
A vizsgált betegpopuláció átlagéletkora 62,86 \pm 10,37 év volt, illetve a nők szignifikánsan idősebbnek bizonyultak ($p<0,001$ vs férfi) [250]. Bár a nő : férfi arány (49,5% vs 50,5%) a felnőtt népességben észlelttől (53,2% vs 46,8%) eltért, azonban a 60 év feletti korosztály részaránya (62,75%) megfelelt az irodalmi adatoknak (58,6-66,6%) [11, 251]. A vizsgált daganatos betegek és a felnőtt népesség hasonló kormegoszlása támogatta a különböző módszerrel gyűjtött adatok statisztikai összevethetőségét [5. táblázat].

Vizsgált betegek	Férfi (n=618)	Nő (n=606)	Összes (n=1.224)
Életkor (év)	61,6 (51,1-72,1)	64,1 (54,1-74,2)	62,9 (52,5-73,2)
BMI (kg/m ²)	26,2 (21,3-31,0)	27,0 (21,0-33,1)*	26,6 (21,1-32,1)
Felvételi plazmaglükóz (APG, mmol/l)	6,6 (3,8-9,5)	6,7 (4,2-9,3)**	6,7 (4,0-9,4)
Obezitás aránya (%)	19,9	26,7 [#]	23,3
T2DM aránya (%)	19,4	21,3 ^{##}	20,3
Metasztázis aránya (%)	48,2	63,4	55,7

5. táblázat | Vizsgált populáció általános jellemzői.

A táblázatban átlag \pm SD tartományokat és százalékos arányokat tüntettünk fel. [*Az átlagos BMI érték magasabb volt a nők esetében ($p<0,01$ vs férfi), azonban közöttük nagyobb lehetett a tumorkockázatot kevésbé terhelő, szubkután elhízás aránya [250]. **Az átlagos APG esetében érdemi nemi különbség nem igazolódott. [#]A nők között magasabb arányban ($p<0,01$ vs férfi) és súlyosabb mértékben (34,76 \pm 4,21 vs 32,99 \pm 2,95 kg/m², $p<0,001$ vs férfi) jelentkezett obezitás. ^{##}Nők esetében a T2DM gyakorisága nem különbözött szignifikánsan ($p>0,05$ vs férfi).][223]

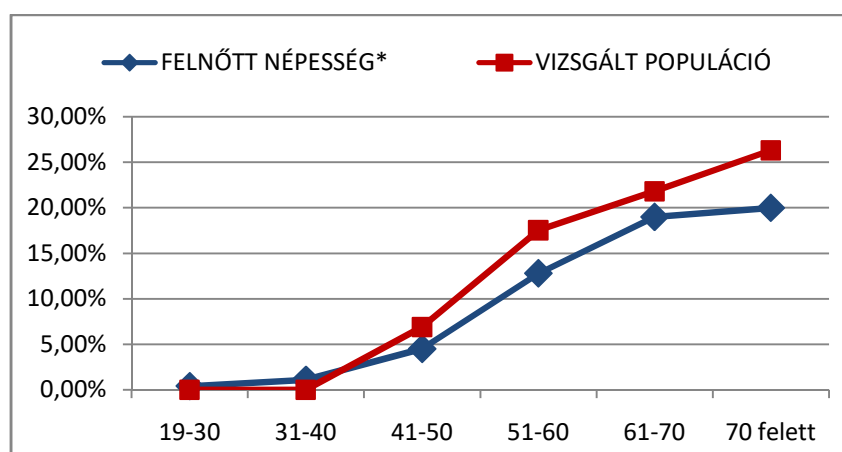
A teljes vizsgált populációban az obezitás 23,28%-os gyakorisága alatta maradt a felnőtt népességben tapasztalt 31,6%-os aránynak. A 40-49 éves dekádban 20,69% (vs 31%), az 50-59 éveseknél 23,68% (vs 37,55%), a 60-69 évesek közt 29,58% (vs 40,94%), míg a 70 évnél idősebbeknél 17,54% (vs 35,37%) volt az elhízás prevalenciája [251, 252] [7. ábra].



7. ábra | Obezitás részaránya életkori dekádok szerint.

[*Rurik, et al. A public health threat in Hungary: obesity, 2013. BMC Public Health. 2014/Központi Statisztikai Hivatal 2013. www.ksh.hu/interaktiv/korfak/orszag.html][4, 223, 251]

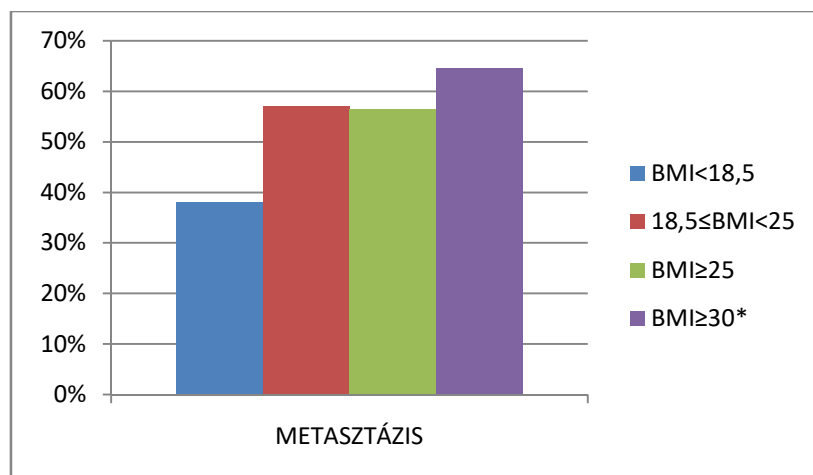
A T2DM 20,34%-os aránya magasabbnak bizonyult a felnőtt népességben aktuálisan ismert, 6,4%-os gyakoriságnál [11]. A diabétesz és a rákkockázat epidemiológiai kapcsolatát, a cukorbetegség előfordulásának életkori dekádonkénti összevetése egyértelműen alátámasztotta. A 41-50 évesek közt 6,9% (vs 4,5%), az 51-60 éves tartományban 17,54% (vs 12,8%), a 61-70 éves dekádban 21,83% (vs 19%), míg 70 év felett 26,32% (vs 20%) volt a T2DM részaránya [11] [8. ábra].



8. ábra | 2-es típusú diabétesz részaránya életkori dekádok szerint.

[*Kempler, et al. Prevalence and financial burden of type 2 diabetes in Hungary between 2001-2014 - results of the analysis of the National Health Insurance Fund database. Diabetol Hung. 2016][11, 223]

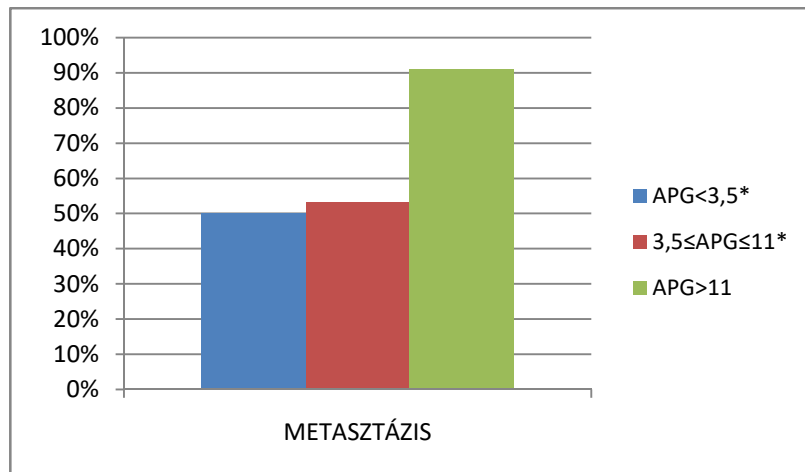
A daganatstádium az életkorral, a nemmel, a tápláltsági és glikémiás állapottal is összefüggést mutatott. Az áttétes betegek aránya 60 éves kor alatt 50%, 60-70 éves korban 57,51%, 70 év felett 61,11% volt. Nők esetében gyakrabban észleltünk IV. stádiumú rákbetegséget (63,37% vs 48,22%, $p < 0,001$ vs férfi). Metasztázis jelenlétében valamelyest magasabb átlagos BMI értéket számítottunk ($26,93 \pm 5,66$ vs $26,16 \pm 5,28$ kg/m², $p < 0,05$ vs METAST-). Normál tápláltsági állapot és túlsúlyos obezitás esetén a disszemináció aránya nagyobbak (57,11% és 56,44% vs 38,10%, $p < 0,01$ vs BMI < 18,5 kg/m²), elhízás mellett pedig kifejezetten magasabbnak (64,56% vs 53,04%, $p < 0,001$ vs BMI < 30 kg/m²) bizonyult [9. ábra].



9. ábra | Metasztatikus stádium aránya a felvételi BMI függvényében.

Elhízás esetén szignifikánsan gyakrabban fordult elő áttétes tumorstádium [: $p < 0,05$ vs normál BMI].*

A tumorprogressziót a plazma glükózsintjének emelkedése kísérte ($7,12 \pm 3,27$ vs $6,13 \pm 1,57$ mmol/l, $p < 0,001$ vs METAST-), illetve hiperglikémiás állapotban nagyobb arányban észleltünk áttétes daganatot (91,03% vs 53,32%, $p < 0,001$ vs APG < 11 mmol/l). A hiperglikémiás páciensek tumoros alapbetegsége, a normoglikémiásokhoz viszonyítva (91,03% vs 53,35%, $p < 0,001$ vs $3,5 \leq \text{APG} \leq 11$ mmol/l), illetve a hipoglikémiásokhoz képest is (91,03% vs 50,00%, $p < 0,001$ vs $3,5 \leq \text{APG} \leq 11$ mmol/l), jelentősen nagyobb arányban volt metastatikus [10. ábra].



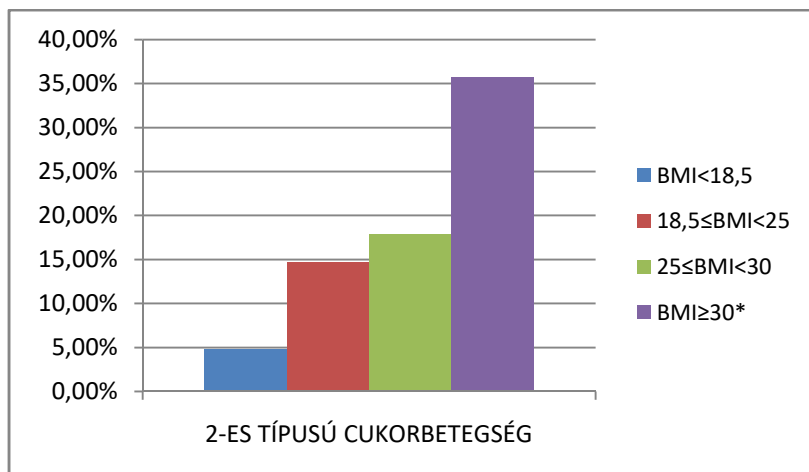
10. ábra | Metasztatikus stádium aránya a felvételi vércukorszint függvényében.
Hipo- és normoglikémia esetén jelentősen kisebb arányban észleltünk metasztatikus tumorstádiumot
[*: $p < 0,001$ vs hiperglikémia].

A cukorbetegség anyagcserére, tápláltsági állapotra és onkogenezisre gyakorolt hatásainak elemzéséhez a diabéteszes és nem-diabéteszes rákbetegek adatait vetettük össze [122, 253] [6. táblázat].

Vizsgált betegek	Diabéteszesek /T2DM+/ (n=249)	Nem-diabéteszesek /T2DM-/ (n=975)	Összes (n=1.224)
Életkor (év)	66,0 (57,1-74,9)	62,1 (51,5-72,6)	62,9 (52,5-73,2)
Férfi/Nő életkor (év)	64,3/67,7	61,0/63,2	61,6/64,1
BMI (kg/m ²)	28,4 (23,5-33,4)	26,1 (20,6-31,7)	26,6 (21,1-32,1)
Felvételi plazmaglükóz (APG, mmol/l)	9,6 (5,3-13,8)*	5,9 (4,6-7,3)	6,7 (4,0-9,4)
Obezitás aránya (%)	41,0**	18,8	23,3
Metasztázis aránya (%)	68,7	52,4	55,7

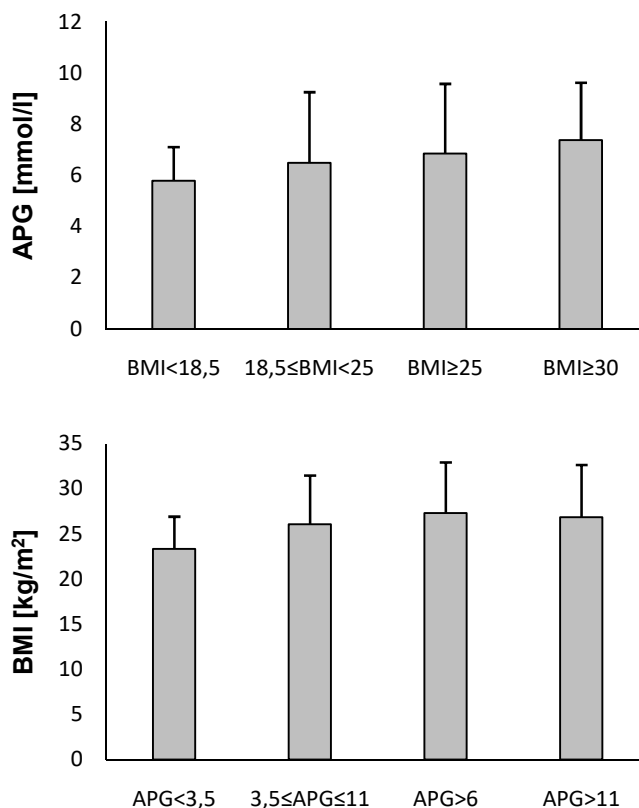
6. táblázat | Diabéteszes és nem-diabéteszes betegek általános jellemzői.
A táblázatban átlag±SD tartományokat és százalékos arányokat tüntettünk fel. [*A diabéteszesek felvételi vércukorszintje magasabbnak bizonyult ($p < 0,001$ vs T2DM-), illetve a rosszabb glikémiás állapot általában jelezte a háttérében álló diabéteszt. APG > 6 mmol/l esetén jóval nagyobb arányban fordult elő T2DM (39,44% vs 5,26%, $p < 0,001$ vs APG ≤ 6 mmol/l). **Diabéteszesek közt az obezitás súlyosabb mértékben és nagyobb arányban is jelentkezett ($p < 0,001$ vs T2DM-).][223]

A cukorbetegség lényegesen idősebbek voltak és szignifikánsan nagyobb BMI-vel rendelkeztek ($p < 0,001$ vs T2DM-). A testtömegindex növekedésével a diabétesz magasabb arányát észleltük [11. ábra].



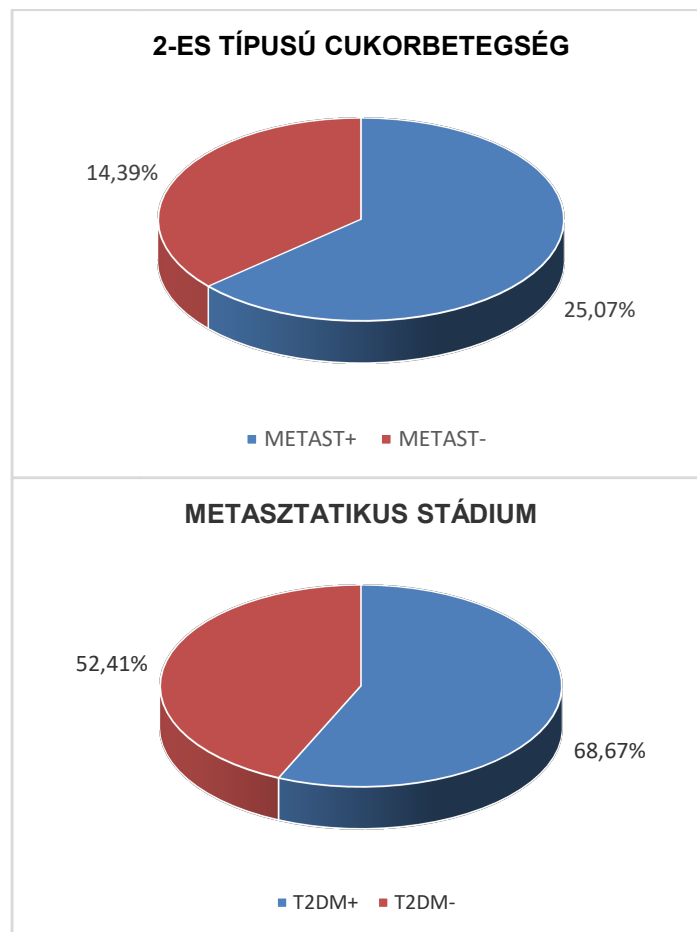
11. ábra | 2-es típusú cukorbetegség aránya a felvételi BMI függvényében.
 Elhízás esetén nagyobb arányban fordult elő T2DM [*: $p < 0,001$ vs normál BMI].

Obezitás esetén a T2DM aránya (35,79% vs 15,65%, $p < 0,001$ vs BMI < 30 kg/m²), illetve az átlagos APG nagysága ($7,38 \pm 3,30$ vs $6,47 \pm 2,45$ mmol/l, $p < 0,001$ vs BMI < 30 kg/m²) kifejezetten magasnak bizonyult. A T2DM kedvezőtlen metabolikus effektusát a BMI és az APG összefüggéseinek vizsgálata egyértelműen alátámasztotta [12. ábra].



12. ábra | Felvételi BMI és vércukorszint összefüggései.

A túlsúlyos obezitás a normál tápláltsági állapothoz képest, a vércukorszintet szignifikánsan emelte ($6,86 \pm 2,73$ vs $6,49 \pm 2,77$ mmol/l, $p < 0,05$ vs $18,5 \leq \text{BMI} < 25$ kg/m²). Ez a hatás elhízás esetén még kifejezettebben érvényesült ($7,38 \pm 3,30$ vs $6,49 \pm 2,77$ mmol/l, $p < 0,001$ vs $18,5 \leq \text{BMI} < 25$ kg/m²). Hiperglikémiás állapotban, a normál plazmaglükózszinthez viszonyítva, gyakrabban észleltünk obezitást (38,46% vs 22,49%, $p < 0,01$ vs $3,5 \leq \text{APG} \leq 11$ mmol/l). A különbség a normoglikémia alsó résztartományához képest erőteljesebb volt (38,46% vs 18,75%, $p < 0,001$ vs $3,5 \leq \text{APG} \leq 6$ mmol/l), mint a felső résztartományhoz viszonyítva (38,46% vs 27,33%, $p < 0,05$ vs $6 < \text{APG} \leq 11$ mmol/l). Metasztázis mellett gyakrabban jelentkezett diabétesz (25,1% vs 14,4%, $p < 0,001$ vs METAST-), illetve T2DM esetén IV. stádiumú rákbetegség jóval nagyobb arányban fordult elő (68,67% vs 52,41%, $p < 0,001$ vs T2DM-) [13. ábra].



13. ábra | 2-es típusú cukorbetegség és metasztatikus stádium viszonya.

Ezzel összhangban álltak a terápiás indikáció alapján képzett alcsoportok általunk vizsgált metabolikus jellemzői [7. táblázat].

Vizsgált betegek	Neoadj./Adj. th. (n=372)	Palliatív th. (n=717)	Szupportív th. (n=135)	Összes (n=1.224)
BMI≥25 kg/m ² (%)	69,4	61,5	40,0	61,5
APG>11 mmol/l (%)	1,6	9,6	2,2	6,4
T2DM aránya (%)	16,1	25,5	4,4	20,3
Hipertónia aránya (%)	65,1	57,9	44,4	58,6

7. táblázat | Neoadjuváns/adjuváns, palliatív és szupportív terápiában részesülők jellemzői.
A táblázatban százalékos arányokat tüntettünk fel. [223]

Neoadjuváns és adjuváns onkoterápia alatt jelentősen nagyobb arányban fordult elő túlsúlyos obezitás, ami palliatív és szupportív terápia alkalmazásánál az ACS progresszióját jelezhetette ($p < 0,05$ vs PALL, $p < 0,001$ vs SUPP). I-III. tumorstádiumban jóval ritkább volt a glükometabolikus zavar (hiperglikémia vagy diabétesz), mint palliáció esetén ($p < 0,001$ vs PALL). Emellett a rákbetegség kezdetén, azaz neoadjuváns és adjuváns terápia alatt, gyakrabban észleltünk hipertóniát, mint később ($p < 0,05$ vs PALL, $p < 0,001$ vs SUPP).

A T2DM és a rákbetegség közti epidemiológiai kapcsolatot keresve a daganatokat először primer tumorlokalizációk és nemek szerint összesítettük [8. táblázat].

Férfi (n=618)		Nő (n=606)		Összes (n=1.224)	
Lokalizáció	Gyakoriság (%)	Lokalizáció	Gyakoriság (%)		Gyakoriság (%)
Vastag- és végbél	55,3	Vastag- és végbél	36,6	Vastag- és végbél	46,1
Fejnyak	13,6	Emlő	30,2	Emlő	15,2
Vérképző- és nyirokszervek	3,9	Petefészek	9,9	Fejnyak	8,3
Gyomor	3,4	Hasnyálmirigy, méhnyak, fejnyak, tüdő	3,0*	Petefészek	4,9
Prosztata, húgyhólyag, nyelőcső	2,9*	Húgyhólyag, endometrium	2,0*	Tüdő	2,7

8. táblázat | Daganatok gyakorisága a teljes vizsgált populációban.
A táblázatban százalékos arányokat tüntettünk fel. [*A jelzett gyakorisági adat primer tumorlokalizációként értendő.] [223]

Mindkét nem esetében a CRC került az első helyre, amit férfiaknál a fejnycak, a vércépző- és nyirokszervek, majd a gyomor, prosztatata, húgyhólyag, nyelőcső és tüdő daganatai követtek. Nők körében az emlőrák a második helyen állt, mely után a petefészek, hasnyálmirigy, méhnyak, fejnycak, tüdő, húgyhólyag és endometrium tumorai következtek. A teljes vizsgált populációban a kolorektális, emlő- és fejnycakrák tette ki a betegek 69,6%-át. A primer szervi lokalizáció szerinti sorrendet a diabéteszes és nem-diabéteszes alcsoportok viszonyában is vizsgáltuk. Mindkettőben a vastag- és végbélkarcinóma volt a leggyakoribb, második helyen pedig - posztmenopauzális túlsúllyal (életkor≥60 év) - a női emlőrák szerepelt. Diabéteszeseknél ezután a hasnyálmirigy-, petefészek-, húgyhólyag- és prosztatarák, valamint a primer HCC következtek, melyek gyakoribbak voltak, mint T2DM hiányában. A diabéteszes populációban a kolorektális, emlő-, hasnyálmirigy-, petefészek- és húgyhólyagrák a betegek 77,1%-át jelentette [9. táblázat].

Diabéteszesek /T2DM+/ (n=249)		Nem-diabéteszesek /T2DM-/ (n=975)		Összes (n=1.224)	
Lokalizáció	Gyakoriság (%)	Lokalizáció	Gyakoriság (%)	Lokalizáció	Gyakoriság (%)
Vastag- és végbél	42,2	Vastag- és végbél	47,1	Vastag- és végbél	46,1
Emlő	16,9	Emlő	14,8	Emlő	15,2
Hasnyálmirigy, húgyhólyag, petefészek	6,0*	Fejnycak	9,9	Fejnycak	8,3
Prosztatata, máj	3,6*	Petefészek	4,6	Petefészek	4,9
Vese, gyomor, endometrium, fejnycak, tüdő, melanoma	2,4*	Vércépző-és nyirokszervek	3,1	Tüdő	2,7

9. táblázat | Daganatok gyakorisága diabéteszes és nem-diabéteszes betegek körében.

*A táblázatban százalékos arányokat tüntettünk fel. [*A jelzett gyakorisági adat primer tumorlokalizációként értendő.][223]*

Cukorbetegségben szenvedő és nem szenvedő férfiak körében egyaránt a vastag- és végbélrák bizonyult a leggyakoribbnak, azonban a sorrendben következő daganatok előfordulási aránya a T2DM jelenlététől függően változott. A kolorektális karcinómát - diabéteszes férfiak esetén - a húgyhólyag-, prosztatata-, hasnyálmirigy-, vese- és tüdőrák, valamint a primer májsejtes karcinóma, nem-diabéteszesek körében a fejnycak, vércépző- és nyirokszervek, nyelőcső és gyomor daganatai,

valamint a primer agytumorkok követték. A CRC, valamint az emlő- és petefészekrák után - cukorbeteg nők esetén - a hasnyálmirigy- és endometrium-karcinóma, valamint a melanoma malignum, diabéteszben nem szenvedők körében a méhnyak-, tüdő- és fejnnyakrák következtek [10. táblázat].

Diabéteszes férfiak (n=126)		Nem-diabéteszes férfiak (n=492)	
Lokalizáció	Gyakoriság (%)	Lokalizáció	Gyakoriság (%)
Vastag- és végbél	55	Vastag- és végbél	55,4
Húgyhólyag	10	Fejnnyak	16,3
Prostata	7,5	Vérképző és nyirokszervek	4,8
Máj, vese, tüdő, hasnyálmirigy	5,0*	Nyelőcső, gyomor	3,6*
Gyomor, epe, fejnnyak	2,5*	Agy	3,0

Diabéteszes nők (n=123)		Nem-diabéteszes nők (n=483)	
Lokalizáció	Gyakoriság (%)	Lokalizáció	Gyakoriság (%)
Emlő	32,6	Vastag- és végbél	38,4
Vastag- és végbél	30,2	Emlő	29,6
Petefészek	11,6	Petefészek	9,4
Hasnyálmirigy	7,0	Méhnyak, tüdő	3,8*
Endometrium, melanoma	4,7*	Fejnnyak	3,1

10. táblázat | Daganatok gyakorisága diabéteszes és nem-diabéteszes férfiak és nők körében.
A táblázatban százalékos arányokat tüntettünk fel. [*A jelzett gyakorisági adat primer tumorlokalizációként értendő.][223]

Az egyes tumorlokalizációkban vizsgálva a T2DM prevalenciáját, a daganatokat ismételt sorrendbe állítottuk. A primer hepatocelluláris karcinómások 60%-ánál, a hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prostata- és endometriumrákos páciensek felénél, a melanomában szenvedők 40%-ánál és a vesesejtes rákbetegek egyharmadánál állt fenn egyidejűleg T2DM, majd a posztmenopauzális emlő-, petefészek-, gyomor- és végbélkarcinóma következett. A további daganatoknál észlelt gyakorisági adatok elmaradtak a teljes vizsgált populáció diabétesz-arányától, bár az összes kolorektális karcinóma és a tüdőrák esetében relatíve magasnak bizonyultak [11. táblázat].

Tumorlokalizáció (n=betegszám)	T2DM aránya (%)	P-érték**	Tumor és T2DM közti összefüggés [#]
Máj (15)	60,0	< 0,001	+++
Hasnyálmirigy (30)	50,0	< 0,001	+++
Húgyhólyag (30)	50,0	< 0,001	+++
Prosztata (18)	50,0	< 0,002	+++
Endometrium (12)	50,0	< 0,02	+++
Bőr /melanoma/ (15)	40,0	> 0,05	++
Vese (18)	33,3	> 0,05	++
Női emlő /kor≥60 év/ (120)	30,0	< 0,006	+++
Petefészek (60)	25,0	> 0,05	++
Női emlő /összes/ (183)	23,0	> 0,05	++
Gyomor (27)	22,2	> 0,05	++
Végbél (216)	22,2	> 0,05	++
Összes beteg (1.224)	20,3	na.***	+
Vastag- és végbél (564)	18,6	> 0,05	+/-
Tüdő (33)	18,2	> 0,05	+/-
Vastagbél (348)	16,4	> 0,05	+/-
Női emlő /kor<60 év/ (63)	9,5	> 0,05	+/-
Hazai felnőtt népesség*	6,4*	na.***	na.##
Fej-nyak (102)	5,9	> 0,05	-/-

11. táblázat | 2-es típusú diabétesz előfordulási aránya primer tumorlokalizáció szerint.
A táblázatban százalékos arányokat és kétmintás T-próbák p-értékeit tüntettünk fel. [*Irodalmi adat [11]. **Ez az érték jelzi, hogy az adott daganatos betegcsoport és a vizsgált populáció többi része /mint kvázi kontrollcsoport/ között a diabétesz-arány valóban különbözik-e. ***Ez esetben p-érték nem adható meg. #Malignus daganatok és T2DM közti összefüggés értékelése az alábbiak szerint: +: a teljes felnőtt népességben az irodalmi adat feletti diabétesz-arány/a teljes vizsgált populációban számított érték feletti diabétesz-arány/szignifikáns különbséget alátámasztó p-érték, -: a teljes felnőtt népességben az irodalmi adat alatti diabétesz-arány/a teljes vizsgált populációban számított érték alatti diabétesz-arány. ##Nincs megfelelő adat.][223]

5.4.2. Terápiás összefüggések

Vizsgálatunk terápiás konzekvenciáit keresve, a különböző non-inzulin antidiabetikus kezelési formák szerint is elemeztük az APG, a BMI és a tumorstádium viszonyát. Eközben a metforminnal és az egyéb módon kontrollált diabéteszes alcsoportok adatainak összevetésére külön hangsúlyt fektettünk [172, 173, 181] [12. táblázat].

Vizsgált betegek	Összes (n=1.224)	Nem-diabéteszes (T2DM-) (n=975)	Diabéteszes (T2DM+) (n=249)	NIAD nélkül (T2DM+/NIAD-) (n=108)
Életkor (év)	62,9 (52,5-73,2)	62,0 (51,4-72,6)	66,0 (57,1-74,9)	63,0 (55,1-71,0)
BMI (kg/m ²)	26,6 (21,1-32,1)	26,1 (20,6-31,7)	28,4 (23,5-33,4)	27,8 (22,2-33,5)**
Felvételi plazmaglükóz (APG, mmol/l)	6,7 (4,0-9,4)	5,9 (4,6-7,3)	9,6 (5,3-13,8)	10,2 (5,7-14,8)***
Metasztázis aránya (%)	55,7	52,4%	68,7%	72,2 ^{##}

Vizsgált betegek	Minden NIAD (T2DM+/NIAD+) (n=141)	Metformin nélkül (NIAD+/MET-) NIAD (n=51)	Metformin k/m (NIAD+/MET+) (n=90)	Metformin mono (MET+) (n=45)
Életkor (év)	68,3 (59,4-77,2)	69,18 (58,3-81,0)	67,8 (60,2-75,4)*	64,4 (57,1-71,8)
BMI (kg/m ²)	28,9 (24,6-33,3)	28,0 (24,3-31,8)	29,4 (24,9-34,0)	30,0 (25,9-34,1)
Felvételi plazmaglükóz (APG, mmol/l)	9,1 (5,2-13,0)	8,1 (5,5-10,8) [#]	9,6 (5,2-14,0)	10,0 (4,7-15,3)
Metasztázis aránya (%)	66,0	64,7	66,7	40,0 ^{###}

12. táblázat | Antidiabetikus terápiák szerint képzett alpopulációk általános jellemzői.
A táblázatban átlag±SD tartományokat és százalékos arányokat tüntettünk fel. [Az átlagéletkor a non-metformin NIAD szerrel kezelt, az átlagos BMI a metformin monoterápiával kontrollált, az átlagos APG a NIAD szerrel nem kezelt cukorbetegek közt volt a legmagasabb (*: p<0,001 vs T2DM-, p<0,001 vs T2DM+/NIAD-, **: p<0,05 vs NIAD+/MET+, p<0,05 vs MET+, ***: p<0,05 vs T2DM+/NIAD+, p<0,01 vs NIAD+/MET-, #: p<0,05 vs NIAD+/MET+, p<0,05 vs MET+). Metasztatikusan a legkisebb arányban metformin monoterápia esetén fordult elő (###: p>0,05 vs T2DM+/NIAD+, ####: p<0,001 vs T2DM+/NIAD-, p<0,05 vs NIAD+/MET-, p<0,01 vs NIAD+/MET+).][223]

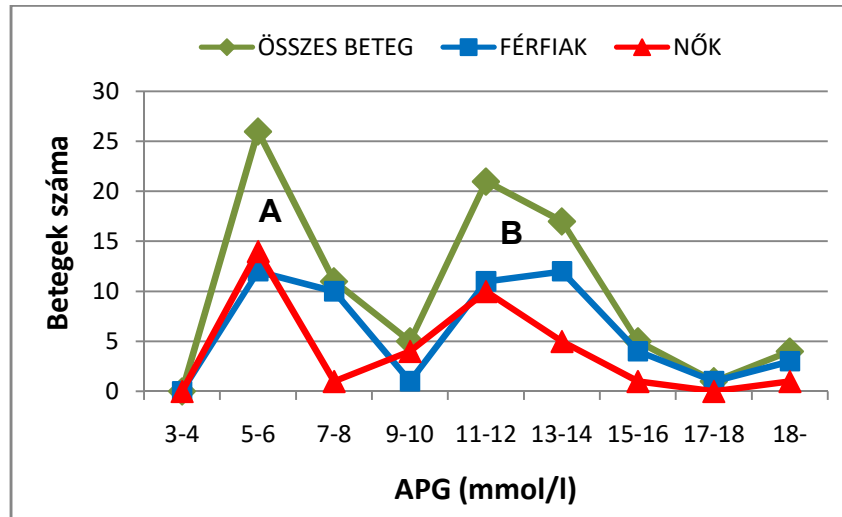
A NIAD-okkal (akarbóz, gliklazid, glimepirid, glibenklamid, rozigitazon, metformin) nem kezelt diabéteszes alcsoportba (T2DM+/NIAD-) került, aki nem kapott ilyen szert és inzulin kezelésben részesült, vagy szénhidrát-háztartását csupán diétával kontrollálták. A bármely NIAD-kezelés alatt álló (T2DM+/NIAD+) cukorbeteg populációjában külön alcsoportot alkottak a non-metformin típusú non-inzulin antidiabetikus terápiában részesülő (NIAD+/MET-) és a

kombinációban/monoterápiában (k/m) egy évnél hosszabban metforminnal kezelt (NIAD+/MET+) páciensek. Ezenkívül az utóbbiakból egy csupán metformin monoterápiában részesülő (MET+) további alcsoportot is képeztünk. A kombinációban/monoterápiában metformint szedő diabéteszesek átlagéletkora szignifikánsan magasabb volt, mint a NIAD szert nem szedő, cukorbetegségben szenvedő ($p < 0,001$ vs T2DM+/NIAD-) vagy a nem-diabéteszes rákbetegeké ($p < 0,001$ vs T2DM-). A NIAD-terápiában nem részesülő diabéteszes daganatos betegek esetében a felvételi BMI-érték szignifikánsan kisebbnek bizonyult a metformint kombinációban/monoterápiában ($p < 0,05$ vs NIAD+/MET+) vagy csak monoterápiában ($p < 0,05$ vs MET+) alkalmazó páciensekhez képest.

Minden antidiabetikus hatóanyag kontrollálja a glikémiát, ezáltal indirekt tumorellenes hatással rendelkezhet [147]. Ezt támasztja alá, hogy az összes NIAD szert szedő alpopulációban alacsonyabbnak bizonyult az átlagos APG, mint a NIAD-ot nem szedő cukorbetegek esetén, bár ez a különbség csak a bármely non-inzulin ($p < 0,05$ vs T2DM+/NIAD+) és a non-metformin antidiabetikus terápiában részesülő ($p < 0,01$ vs NIAD+/MET-) alcsoportokkal szemben volt egyértelműen igazolható. A legkisebb átlagos APG értéket a non-metformin típusú non-inzulin szerrel kontrollált betegek között észleltük. Ebben a populációban a felvételi vércukorszint alacsonyabb volt, a metformint kombinációban/monoterápiában ($p < 0,05$ vs NIAD+/MET+) vagy csak monoterápiában ($p < 0,05$ vs MET+) alkalmazó alcsoportokhoz képest is, holott éppen az önmagában szedett metformin esetén fordult elő a legritkábban disszemináció. A non-inzulin antidiabetikus kezelésben részesülő és nem részesülő diabéteszesek metasztázis-aránya lényegesen nem különbözött, függetlenül attól, hogy az előbbi betegek az antidiabetikus terápiát metforminnal vagy anélkül kapták. Az áttörést a metformin monoterápia alatt állók vizsgálata jelentette, akiknek a nem-diabéteszes és a bármely diabéteszes alcsoporttal való összehasonlításában ($p < 0,001$ vs T2DM+/NIAD-, $p < 0,05$ vs NIAD+/MET-, $p < 0,01$ vs NIAD+/MET+) jelentősen kisebb, mintegy 40%-os arányban fordult elő távoli áttét. Az inzulinnal kezelt betegek ($n=54$) túlnyomó részét (83,33%, $n=45$) a non-inzulin antidiabetikus terápiában nem részesülő diabéteszes alcsoportba soroltuk be és csak kis részük (16,67%, $n=9$) kapott non-inzulin típusú hatóanyagot is. Mivel az utóbbiak további két alcsoportban

(NIAD+/MET- és NIAD+/MET+) kerültek elosztásra, így azokban az inzulin mitogén effektusát statisztikailag már elhanyagolhatónak tekinthették.

Az APG alapján a metforminnal kezelt (NIAD+/MET+) betegek a vizsgálatunkban "A" és "B" szubpopulációkba tömörültek [14. ábra].



14. ábra | Metforminnal kezelt diabéteszes rákbetegek felvételi vércukorszintjeinek megoszlása.
 [(A) Alacsonyabb ($5 < APG < 10$ mmol/l) és (B) magasabb ($APG > 11$ mmol/l) felvételi vércukorszintű betegcsoportok.][223]

Az kedvezőbb klinikai megjelenést mutató "A" betegek (46,67%, n=42) felvételi vércukorszintje alacsonyabb ($5 < APG < 10$ mmol/l), a kedvezőtlenebb fenotípusú "B" betegek (53,33%, n=48) plazmaglükózsintje magasabb ($APG > 11$ mmol/l) volt ($13,56 \pm 3,92$ vs $6,62 \pm 1,23$ mmol/l, $p < 0,001$ vs "A"). Mindkét alcsoportban férfi túlsúlyt észleltünk ("A": 58,82% vs 41,18%, "B": 61,54% vs 38,46%). A "B" betegcsoport jelentősen idősebbnek bizonyult ($69,92 \pm 7,30$ vs $66,41 \pm 7,62$ év, $p < 0,05$ vs "A") és az átlagos BMI értéke, nem szignifikáns mértékben, de alacsonyabb volt ($28,55 \pm 4,22$ vs $30,10 \pm 4,77$ kg/m², $p > 0,05$ vs "A"). Közöttük nagyobb arányban szerepeltek a palliatív terápiában részesülő betegek (75,76% vs 54,39%, $p < 0,05$ vs "A"), ami összhangban állt a csoportban észlelt lényegesen nagyobb metasztázis-aránnyal (84,62% vs 52,94%, $p < 0,01$ vs "A"). Az "A" szubpopulációban a kombinációban (63,16% vs 33,33%, $p < 0,01$ vs "B"), a "B" betegcsoportban viszont a monoterápiában alkalmazott metformint szedők (66,67% vs 36,84%, $p < 0,01$ vs "A") voltak túlsúlyban, ami a non-metformin típusú NIAD hatóanyagok antitumor szerepére is utalhat.¹

¹ Vizsgálatunk eredményei alapján készült további, 20-25. ábrákat lásd a Mellékletekben.

5.5. Megbeszélés

A vizsgált daganatos betegpopulációban az obezitás (illetve az ennek megfelelő BMI-tartomány) aránya kisebb (23,28% vs 31,6%), a T2DM gyakorisága nagyobb (20,34% vs 6,4%) volt a teljes felnőtt népességben tapasztaltnál képest [5, 10, 11, 252]. Elhízás és diabétesz esetén számos tumor kialakulásának kockázata megemelkedik [16, 247-249]. Rákbetegek között gyakran észlelhető a szénhidrát-anyagcsere zavara és a tápláltsági állapot kóros megváltozása [37, 41, 48, 61, 148, 149, 157]. Ezzel összhangban, az átlagpopulációhoz viszonyítva, betegeink körében gyakoribbnak találtuk a T2DM előfordulását, különösen HCC, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztatata-, endometrium- és posztmenopauzális emlőrák esetén. Diabéteszes betegeink különböző daganatainak gyakorisága az irodalmi adatoknak megfelelt, ugyanakkor olyan publikációt nem találtunk, amely a diabétesz-arányt a tumorok primer kiindulási helye szerint elemezte [16-19, 48, 52, 56, 254-259]. A tüdő malignus daganatainak cukorbetegséggel való kapcsolatáról érdemben állást foglalni nem tudtunk, mivel az ismertén különböző etiológiájú kissejtes és nem-kissejtes tüdőrák, illetve utóbbin belül a laphám- és adenokarcinóma diabétesz-arányait külön-külön nem vizsgáltuk. Kissejtes és laphámrák esetén, a dohányzás vezető kóros szerepe mellett, a diabétesznek feltehetően minimális jelentősége lehet. Az egyéb etiológiai faktorok nagyobb súlya jellemző az alacsony diabétesz-aránnyal kísért, illetve a nem-diabéteszesek körében gyakoribb tumorok többségénél (pl. fejnyc-, nyelőcső-, méhnyakrák). A pre- és posztmenopauzális emlőkarcinóma eltérő glükometabolikus viselkedésére utalhat, hogy 60 éves kor alattiaknál 9,52%-ban, idősebbeknél 30%-ban észleltünk cukorbetegséget. A 2-es típusú diabéteszben gyakori daganatok közül legnagyobb arányban CRC, emlő-, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztatata-, vese-, endometrium- és petefészekrák, valamint primer HCC fordult elő. Ezeknél a T2DM etiológiai szerepe - irodalmi adatok alapján is - igen valószínű [16, 52, 56, 259].

Az elhízás a T2DM rizikófaktora, illetve a tumorprogresszió katalizátora, amit eredményeink is megerősítettek, mivel a BMI növekedésével a diabéteszes és a metasztatikus daganatos betegek aránya egyaránt emelkedett [15, 122, 248]. A teljes vizsgált populáción belül a nők körében gyakrabban észleltünk áttétes

betegséget, melynek háttérében a nők magasabb átlagéletkorának és a mintavétel sajátosságainak egyaránt jelentőséget tulajdonítottunk. A metasztatikus daganatos betegek enyhén magasabb BMI értékét - a tumorprogressziót gyakran kísérő vízretenció és szarkopénia miatt - elsődlegesen pszeudoobezitással magyaráztuk. Az egyre gyakoribb elhízás és diabétesz okozta rákkockázat, a komorbid rákbetegek számának növekedése, ezzel együtt a daganatellenes kezelések csökkenő hatékonysága az onkológiai ellátórendszert fokozottan terhelik [153-155, 157]. A cukorbetegség obezitástól független kockázati szerepére utal, hogy a normál tápláltsági állapotú rákbetegek körében is magas a 2-es típusú diabétesz aránya. A vizsgált diabéteszesek magasabb korát egyrészt a T2DM életkorbeli sajátosságaival, másrészt az onkoterápiák egy része által kiváltott szekunder diabétesz jellemzőivel, harmadrészt a NIAD szerek tumorelles hatásaival magyaráztuk [11, 147, 155, 157, 217, 218]. Daganatos cukorbetegség körében - a tumorhoz társuló ACS ellenére - nagyobb arányú és jelentősebb mértékű túlsúlyt/elhízást észleltünk, illetve a nagyobb testtömeghez gyakrabban társult diabétesz, ami a T2DM metabolikus jellegzetességeiből eredhet [122, 253]. Ezen pácienseknél a magasabb BMI valószínűleg nem a kedvezőbb prognózis jele, mivel a cukorbetegséget kísérő anyagcsere-, endokrinológiai és immunológiai változások fokozottan terhelik a szervezetet és az onkoterápia csökkent hatékonyságához vezetnek [157].

A glükózkontrollal kapcsolatos saját tapasztalataink az irodalmi adatokhoz hasonlóan alakultak. Palliatív onkoterápia esetén a T2DM gyakoribb előfordulását tapasztaltuk, ami utalt a növekvő tumor és a citosztatikumok által indukált szekunder diabétesz patomechanizmusára [157]. A rákbetegség IV. stádiumában nagyobb arányban és súlyosabb formában jelentkezett a vércukorszint tartós emelkedése vagy diabétesz kialakulása, illetve a hiperglikémiát gyakrabban kísérte a metasztázisok jelenléte. Tehát a megfelelő glikémiás kontroll lassíthatja a tumorprogressziót, vélhetően elsősorban a citosztatikus terápia hatékonyságának javítása által [157]. A T2DM és az áttétes stádium szoros viszonya utal a diabéteszt kísérő anyagcserezavar tumorprogressziót fokozó szerepére, illetve a rákbetegség előrehaladásának és onkoterápiájának glükometabolizmusra gyakorolt kedvezőtlen effektusára [61]. Emellett megállapítható, hogy daganatos cukorbetegség esetében nem mindig előnyös a glikémia túl szigorú ellenőrzése, mivel az alacsonyabb vércukorszint nem

feltétlen jár mérsékeltebb tumorprogresszióval, ugyanakkor a terápiás szövődmények kockázatát fokozhatja [157]. Ebből a szempontból kiemelt jelentősége lehet a daganatos alapteregséghez és a beteghez adaptált antidiabetikus kezelés helyes megválasztásának. Eredményeink az irodalmi adatokkal összhangban álltak, vagyis a glikémia megfelelő módon történő kontrollálása onkológiai szempontból is javítja az életkilátásokat [157]. Prediabetesben és korai cukorbetegségben a kifejezettebb hiperinzulinémiát és magasabb proinzulin/inzulin arányt a daganatok gyakoribb előfordulása kíséri [224]. Vastag- és végbélcarcinómás betegeknel az éhomi C-peptid-szint emelkedése jellemző [260]. A kóros éhomi vércukorszintű, emlőrákos betegek relapszusának esélye kétszeres a normoglikémiás állapothoz képest [261]. Posztprandiális hiperglikémia gyakori jelentkezése a CRC, emlő- és hasnyálmirigyrák kockázatát jelentősen megnöveli [262, 263]. Érdekes eredményünk volt, hogy áttét hiányában nagyobb arányban észleltünk hipertóniát. Ez összhangban állt azzal, hogy Hospice/Palliatív osztályon az antihipertenzív terápia redukciója és leállítása a napi rutin része. A tumorprogressziót és a malignus cachexia súlyosbodását általában a vérnyomás csökkenése, illetve a hipertónia "spontán" rendeződése" kíséri.

Az anyagcsere-gyógyszerek - köztük a non-inzulin antidiabetikumok - szerepét a rákbetegség kezelésében régóta kutatják [161, 179, 181, 186, 187, 190, 264]. Irodalmi adatokra alapozottan, elsődlegesen a metformin tumorelles hatásaira kerestünk bizonyítékot [161, 183]. A különböző antidiabetikus terápiaiban részesülő betegcsoportokat összehasonlítva, jelentős életkorbeli differenciát találtunk, amit a T2DM eltérő stádiuma is magyarázhat. A fiatalabb átlagéletkorral járó korai diabetesben a glükózkontroll biztosításához a metformin általában önmagában is elegendő, ami nem jelenti azt, hogy idősebbeknél a cukorbetegség törvényszerűen hosszabb vagy súlyosabb lefolyást mutatna. A felnőttkori diabeteszes esetek döntő hányadát egyébként is a T2DM modern felosztásában szereplő, életkorhoz, illetve obezitáshoz kötött, enyhe cukorbeteg kategóriák teszik ki [7]. Vizsgálatunkban a metformint szedő betegek körében volt legmagasabb a BMI, aminek a hátterében az állhat, hogy a metformin - szakmai guideline alapján - a túlsúlyos cukorbetegnekél ma is első választandó szerként preferált inzulinszenzitizer antidiabetikum. Az inzulinrezisztencia mérséklése mellett antimitogén, antiproliferatív és apoptózist moduláló direkt tumorelles hatással rendelkezik. Aktiválja az *ATM* és az *LKB1*

tumorszuppresszor gének termékeit, majd az AMPK serkentésén keresztül gátolja a PAM utat, ezáltal akadályozza a fehérjeszintézist és a sejtnövekedést. Aktiválhatja a p53 tumorszuppresszor foszfoproteint is, így a rákossejtekre hatva szelektíven fokozza az apoptózist és leállítja a sejtciklust [19, 83, 147, 171, 182]. Néhány daganat esetében azáltal bír rákellenes hatással, hogy elősegíti az AMPK közvetlen kötődését a PD-L1 ligandumhoz, melynek expressziója így lecsökken [183]. Megfelelő dózisban alkalmazva gátolja a - daganatsejtek DNS-szintéziséhez is nélkülözhetetlen - B12-vitamin felszívódását [184]. Ezen hatások magyarázhatják, hogy metformin szedése mellett találtuk legalacsonyabbnak az áttétes stádium arányát, miközben az APG és a BMI értéke a legmagasabbnak bizonyult. A metformin antimetasztatikus effektusa tehát klinikailag is összetett módon érvényesülhet, mivel közben nem feltétlenül biztosítja a megfelelő glikémiás és súlykontrollt. Daganatos cukorbetegknél ez egyébként is nehezebben érhető el, mivel az antidiabetikumok terápiás effektusát a biológiailag aktív tumor által kiváltott inzulinrezisztencia és az onkoterápiák glükometabolikus hatása egyaránt csökkentheti [19, 148, 157, 265, 266].

Metasztatikus stádiumban a hormonálisan aktív és inzulinra érzékeny tumortömeg megnövekszik, valamint a szervezet metabolikus állapota leromlik és komplett inzulinrezisztencia alakul ki [224, 265, 267]. Ezzel összhangban a kedvezőtlenebb fenotípusú, magasabb felvételi vércukorszintű, metforminnal kezelt betegcsoportban jóval gyakrabban alkalmaztunk palliatív célú onkoterápiát. A metforminnal kezelt betegek glikémiás szubpopulációkra válásának hátterében részben az állhatott, hogy a kedvezőbb klinikumú, alacsonyabb felvételi glükózszintű alcsoportban nagyobb arányban lehettek azok, akiknél a vércukorszint meghatározása valóban éhomi állapotban történt. Ezt a feltételezést azonban - a vizsgálat korlátaiból adódóan - nem tudtuk tisztázni. Mindenesetre a két glikémiás alcsoport elkülönülését egyetlen okkal megmagyarázni nem lehet, mivel a metforminnal kezelt alcsoportok viszonyában több független eltérést is találtunk. A kedvezőbb klinikai képet mutató, metformint szedő betegek közt nagyobb arányban voltak az egyéb non-inzulin szerekkel is kezelték, ami utalt a non-metformin NIAD hatóanyagok daganatellenes szerepére [179, 190, 264, 268]. Vizsgálatunk tehát újabb klinikai bizonyítékkal szolgált ahhoz, hogy a közeljövőben - jelenleg szinte csak antidiabetikumként használt

gyógyszerkészítményeket (elsőként a metformint) - akár "on-label" tumorelles indikációban is alkalmazhassunk. A különböző korlátozó tényezők miatt ezen eredményeink megerősítést kívánnak, melyhez további, nagy betegszámú, prospektív, multicentrikus, randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok szükségesek.

Többek közt korlátozta a vizsgálat értékelését, hogy az osztályunk terápiás profiljából néhány tumorlokalizáció és hisztológiai entitás (pl. tüdő- és herekarcinómák, onkohematológiai kórképek, melanoma, szarkómák), valamint egyes speciális sugárterápiás háttérrel igénylő esetek kezelése máshol, regionális vagy országos centrumban történt. Ezenkívül a mintavétel reprezentativitását befolyásolta, hogy a különböző szervi kiindulású daganatok ellátása - elsősorban a fő terápiás modalitás jellegéből adódóan - más-más arányban igényelt kórházi felvételt. A BMI nem tükrözi a szöveti/testüregi vízretenció mértékét, az izom/testtömeg arányt, illetve a szubkután/viszcerális zsírmegoszlást, így önmagában való használata - a rákbetegekre gyakran jellemző ödéma, szarkopénia és cachexia miatt - statisztikai torzítást okozhat. A BMI alapján meghatározott obezitás tehát nem feltétlen valódi, a megnövekedett zsírtömegeből származó elhízás [41, 149]. A vérvétel előtti 8-12 óras éhezés tényét nem dokumentálták, így az APG értékét csupán random vércukorszintnek tekinthettük, amely éhomi és posztprandiális körülményeket egyaránt tükrözhetett. A szénhidrát-anyagcsere tartós egyensúlyának megítéléséhez egyébként jelenleg a HgbA1c érték (illetve újabban a CGM TIR) használata ajánlott, azonban vizsgálatunkban ezt a paramétert technikai és módszertani okból sem tudtuk alkalmazni. Részben - a diabéteszesek esetében sem mindig állt rendelkezésre az említett laboratóriumi adat, részben diabétesz hiányában eleve nem történt ez irányú vizsgálat.

6. ÖSSZEFOGLALÁS ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

A túlsúly és az elhízás a prediabétesz és a T2DM legfontosabb rizikófaktora [77, 122]. A malignus tumorok obezitás és diabétesz melletti nagyobb gyakoriságának egyik fő oka a szervezet megváltozott szénhidrátháztartása, melyet genetikai és környezeti tényezők, valamint ezek interakciói együttesen determinálnak [224]. Az energia- és tápanyagbevitelnek jelentős befolyása lehet a "gén-környezet" kölcsönhatásokra, amelyek elősegíthetik számos glükometabolikus kórállapot öröklődését [235, 269]. Ehhez kapcsolódóan vizsgáltuk, hogy a plazma glükóz- és trigliceridszintje módosíthatja-e az *FTO* génpolimorfizmus hatását a testsúlyra. Biostatistikai modellekkel sikerült igazolni, hogy az éhomi vércukorszint és - kisebb mértékben - az éhgyomri triglicerid-koncentráció az *FTO* gén *rs9939609* SNP variánsával interakcióba lépve szignifikánsan növelte a testtömeget. A TUEF kohorszban az *rs9939609* SNP egy rizikóalléljének hatáserőssége $1,4 \pm 0,3$ kg/m², illetve $2,2 \pm 0,44$ kg/m² volt azoknál, akiknél a középérték alatt, illetve fölött mértük az éhomi plazmaglükózszintet. Két rizikóallél jelenlétében a BMI még erőteljesebben növekedett. A medián feletti FTG az allélhatást kisebb mértékben, de még kimutathatóan fokozta. A WH II kohorszban a $13,5 \pm 4,6$ éves követési idő alatt a testtömeg $2,96 \pm 6,5$ kg-mal nőtt. Az "A" kockázati allélek száma a BMI értékével jól korrelált. Megfelelő glükóz- és trigliceridkínálat esetén az obezitásra való legnagyobb hajlamot a két "A" rizikóallélt hordozó AA genotípus közvetítette. A "T" allél jelenlétének "protektív" szerepe volt, mivel az egy "A" allélt hordozó AT genotípus szignifikánsan kisebb, a TT genotípus pedig csupán minimális rizikót jelentett a BMI növekedésére. Tehát a magasabb éhomi vércukorszintű, ezáltal az elhízásra egyébként is hajlamos egyének súlygyarapodásának kockázata nagyobb, ha a legerősebben obezitogén, *FTO rs9939609* AA génvariánssal rendelkeznek.

Az elhízás rontja a szervezet általános anyagcsere-állapotát és fokozza a glikémiát, ami a testtömeg további növekedéséhez vezet. Mindez folyamatosan növeli a T2DM kialakulásának kockázatát. Mivel a vizsgálati alanyok nagy része egyidejűleg szenvedett obezitásban és prediabéteszben, így valószínűsítettük, hogy az *FTO* kockázati genotípusai a T2DM öröklődésében is szerepet játszhatnak [122, 224, 235]. A testsúlyt és a vércukorszintet jelentős részben genetikai és környezeti

tényezők interakciói determinálják [236]. A szervezet metabolikus státuszának fontos jellemzője a glikémia, melynek megváltozása - különösen a hiperglikémiás állapot - számos transzkripciós faktor képződését és aktivitását befolyásolja. Kölcsönhatásba lép a 2-es típusú cukorbetegséghez legszorosabban köthető *TCF7L2 rs7903146* SNP génvariánssal, ezáltal károsítja az inzulinszekréciót és a T2DM progressziójához vezet [237]. A vércukorszint az *FTO*, valamint az *IRX3* és *IRX5* gének közti interakció befolyásolása révén is hat a testsúlyra. Az utóbbi gének által kódolt transzkripciós proteinek a zsírsavanyagcsere szabályozásában központi helyen állnak. Fokozott expressziójuk energiatárolásra specializált adipociták felszaporodásához vezet [102, 238-240]. Ezen mechanizmus ismeretében könnyen megérthető, hogy a tápanyagkínálat miként módosíthatja az *FTO* génvariánsok energiabevételre gyakorolt hatását. Ezzel ellentétben az *FTO* rizikóallélek energiafelhasználásra kifejtett effektusa még ma sem teljesen bizonyított [111, 241].

Mára a GWA vizsgálatok révén nyilvánvalóvá vált, hogy számos gén-gén és gén-környezet interakció, valamint egyre több ismert génpolimorfizmus járulhat hozzá genetikailag nem teljesen magyarázható, elsősorban anyagcsere-szempontról jellemezhető, olyan kórállapotok öröklődéséhez, mint a metabolikus szindróma, inzulinrezisztencia, preobezitás, obezitás, prediabétesz és T2DM, valamint számos malignus daganat onkogenezise [130, 131, 135, 136, 139]. Eredményeink megerősítették, hogy a glikémia és a trigliceridémia is kölcsönhatásba léphet az *FTO* génnel a testtömeg változását eredményezve, ezáltal az obezitás és a diabétesz patogenezisében újabb bizonyítékot sikerült szolgáltatni a gén-környezet interakciók jelentőségére. Bár a háttérben álló patomechanizmust nem sikerült tisztázni, azonban a kockázati *FTO* genotípusokat meghatároztuk. Magasabb éhomi vércukorszinttel rendelkező egyének esetében a kóros súlygyarapodás és a glikémia további romlásának esélyét különösen fokozza, ha az *FTO* gén legerősebb AA genetikai változata van jelen. Ezen összefüggés ördögi körhöz, egyre súlyosabb elhízáshoz vezethet, ami gyorsítja az anyagcsere-állapot romlását és növeli a T2DM kockázatát. Emiatt az elhízott betegek súlycsökkentése céljából hatékony antiglikémiás vagy antidiabetikus terápiákra van szükség, különösen prediabétesz vagy diabétesz fennállása és *FTO* kockázati allélek hordozása esetén.

Az elhízás és a társuló szénhidrát-anyagcsere zavar patomechanizmusa ok-okozati kapcsolatban áll a rákbetegség kialakulásával és progressziójával [15-18, 48, 247, 266, 270-274]. Ezen összefüggést területi alapon vizsgáló külföldi irodalmak sora érhető el a malignus daganatok jelentős részének vonatkozásában [24-36, 51-59, 258]. Mivel hasonló célú hazai, regionális, vármegyei vagy kórházi ellátási terület szerinti publikációt nem találtunk, így saját anyagunkban analizáltuk a tápláltsági állapot, az elhízás és a malignus cachexia, valamint a szénhidrát-anyagcsere, a hiperglikémia, a T2DM és az antidiabetikus terápia viszonyát, a daganatok szervi lokalizációjának és stádiumának függvényében. Bár a mintavétel bázisát képező onkológiai betegek köre nem fedte le a teljes daganatos populációt, azonban a vizsgált kohorsz - teljes felnőtt népességhez viszonyított - lényegesen magasabb diabétesz-aránya eleve felvetette a rákbetegség és a T2DM közti kapcsolat lehetőségét [11]. Ennek megerősítéseként - másokhoz hasonlóan - számos tumorlokalizációban találtuk gyakoribbnak a diabétesz előfordulását, különösen HCC, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztata-, endometrium-, vese-, petefészek- és gyomorkarcinóma, CRC, melanoma, valamint posztmenopauzális emlőrák esetén [51, 54-58, 255-259]. Ugyanakkor T2DM mellett - az irodalmi adatokkal összhangban - férfiaknál a HCC, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztata- és vesekarcinóma; nőknél a hasnyálmirigy-, endometrium-, petefészek- és posztmenopauzális emlőrák volt a leggyakoribb [49, 52, 256-258, 275].

A testtömeg változásait a glikémia, a diabétesz és a tumorstádium függvényében elemeztük. A vizsgált populációban obezitás - a teljes felnőtt népességhez képest - ritkábban fordult elő, amit a malignus cachexiával és a férfiak magasabb arányával magyaráztunk [4, 5, 41, 149, 276]. T2DM jelenlétében az átlagos BMI szignifikánsan nagyobbak bizonyult. Ez azonban a diabéteszt kísérő metabolikus és immunológiai változások, valamint az aktív onkoterápia kisebb hatékonysága miatt nem járt jobb állapottal vagy kevesebb metasztázissal [157]. Normoglikémia esetén gyakrabban fordult elő túlsúly vagy elhízás, ugyanakkor hiperglikémiánál inkább a BMI diszkrét csökkenését észleltük, amit a tumorprogressziót kísérő cachexiával indokoltunk. A diabéteszes rákbetegek előzetesen feltételezett, rosszabb tápláltsági állapota csak részben igazolódott, mivel a BMI a cachectikus kaszkád aktivációjával kísért áttétes stádiumban valóban alacsonyabb volt, azonban neoadjuváns vagy adjuváns

onkoterápia esetén ezt nem tapasztaltuk [41, 149]. A BMI növekedésével a felvételi vércukorszint emelkedett, mely mellett gyakrabban észleltünk 2-es típusú diabéteszt. Irodalmi adatokhoz hasonlóan tartós hiperglikémiában a tumorprogresszió fokozódott, valamint manifeszt diabéteszben gyakrabban találoztunk áttétes rákbetegséggel [157, 274]. Ugyanakkor disszemináció jelenlétében az APG magasabb volt és a T2DM is nagyobb arányban fordult elő [48, 157]. Ehhez kapcsolódó megállapítás, hogy az időben felismert hiperglikémia, a *de novo* és a szekunder diabétesz megfelelő antidiabetikus terápiája a daganatos betegek túlélését javítja [147, 148, 157].

A NIAD szerek közül egyértelmű tumorelles effektus egyelőre csak a metformin esetében igazolódott, ezért a metforminnal kezelt adatait célozatosan hasonlítottuk össze az egyéb terápiás alcsoportok jellemzőivel [171-175]. Tapasztalataink szerint az áttétes stádium aránya metformin monoterápia mellett volt a legalacsonyabb. Bár ezen megállapításunk még a nem-diabéteszes betegekhez viszonyítva is igaznak bizonyult, azonban ekkor az eltérés csak minimális volt. Ezzel szemben a felvételi BMI értékeket a metforminnal kezelt alcsoportokban, az átlagos APG értéket pedig, a NIAD kezelésben nem részesülő diabéteszesek és a metformin monoterápia alatt állók körében találoztuk a legnagyobbak. A rákbeteg antidiabetikus kezelésében a túl szigorú glikémiás kontroll tehát nem mindig előnyös, mivel az alacsonyabb vércukorszint nem feltétlen mérsékli a tumorprogressziót [157]. Napjainkban az újabb non-inzulin hatóanyagok - a kedvező renális és kardiovaszkuláris hatásai miatt - a hagyományos antidiabetikumokat szinte teljesen háttérbe szorították. A metformin viszont megőrizte helyét és a diabétesz kezelésében ma is első választandó szerként ajánlott [6]. Daganatellenes effektusa miatt - megfelelő feltételek teljesülése esetén - használata az onkológiai gyakorlatnak is részét képezi [176, 181, 223]. Irodalmi adatok és saját tapasztalataink alapján más NIAD szerek is rendelkezhetnek tumorgátló hatással [147, 190, 207, 277-279]. A tiazolidéndionok a metformin antitumor effektusai mellett serkentik a nukleáris PPAR-okat. Az SGLT2-inhibitorok az AMPK-n keresztül gátolják a PAM utat és a testsúly csökkentése révén is lassítják a tumornövekedést [215, 216]. A DPP4-gátlók antimetasztatikus effektusa klinikai vizsgálatok tárgyát képezi [280]. A GLP1-analógok alkalmazása felmerül rák megelőzés céljából, részben a súlycsökkentő hatásukkal magyarázhatóan [281].

Az inzulin jelentőségét az onkogenezisben nem elemeztük, mivel a retrospektív vizsgálati módszer az egyes inzulinfajták típusának és dózisának beazonosítását gyakran akadályozta. Az áttétes stádium aránya a NIAD terápiaiban nem részesülő diabéteszes alcsoportban bizonyult a legmagasabbnak, ami az inzulin és egyéb tényezők (pl. leromlott általános állapot és/vagy per os táplálási nehézség miatt parenterális gyógyszerbevitel preferálása, antitumor effektusú NIAD hiánya) kóroki szerepét egyaránt felvetette. A humán inzulinnak a tumoriniciációra és -promócióra vélhetően nincs direkt hatása, ellenben a progresszióban jelentősége lehet, mivel elősegíti a DNS- és fehérjeszintézist, valamint serkenti a PAM utat, így mitogén, proliferatív és antiapoptotikus szignált közvetít [19, 46, 282]. A tumorprogressziót azáltal is segítheti, hogy negatívan befolyásolhatja a szexuálhormonok egyensúlyát (pl. emlő- és prosztaták) vagy fokozhatja más növekedési faktorok (pl. IGF, EGF) termelését és mitogén aktivitását, valamint effektíven kötődhet azok receptoraihoz.

Vizsgálatunk az obesitas-diabetes-daganat szekvenciát, vagyis a tápláltsági és glikémiás állapot és az onkogenezis közti szoros kapcsolatot epidemiológiai és metabolikus szinten is megerősítette. A rákbetegséget romló anyagcsere-állapot kíséri, ami folyamatos tumorprogressziót generál, ezáltal a glikémiás kontroll és a tápláltsági státusz is egyre rosszabbodik. Ezen mechanizmus megszakításában a megfelelő antidiabetikus terápiának központi szerepe lehet. A diabéteszes rákbetegség kezelésében jelenleg preferált metformint újabb és hatékonyabb szerek követhetik. Az onkodiabetológiai szemléletmód térhódításával a daganatellenes hatású anyagcsere-gyógyszerek alkalmazása remélhetően mind szélesebb körben válik elérhetővé. Cukorbetegség rákszűrése vagy daganatra utaló tüneteinek kivizsgálása során szakmailag javasolt a CRC, emlő-, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztata-, vese-, endometrium- és petefészekrák, valamint a HCC célzott kutatása. Ezen daganatok kialakulásában a glükometabolizmus zavara jelentős rizikófaktornak számít, így a diabétesz megfelelő ellenőrzése esetükben a tumorprevenció hatékonyságát is javíthatja. A T2DM fokozott kockázata miatt HCC, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztata-, endometrium- és posztmenopauzális emlőrák jelenlétében a cukoranyagcsere háttérben lévő zavarának keresése és megfelelő gyógyszeres kezelése javasolt. Ezáltal a látens diabétesz szövődményei és negatív onkoterápiás hatásai még időben mérsékelhetők.

7. TÉZISEK, ÚJ ÉS ÚJSZERŰ EREDMÉNYEK

Vizsgálataink az obezitás, a T2DM és a malignus daganatok közötti, ismert kapcsolatok megerősítése mellett, új vagy újszerű eredményekhez is vezettek:

A gén-környezet interakcióknak jelentősége van az elhízás patogenezisében. A tápanyagkínálat megváltozása az *FTO* génpolimorfizmuson keresztül valóban befolyásolja a testtömeget, a zsírraktározást, mivel jól korrelál a BMI nagyságával, s ezáltal a T2DM kockázatára is hatással lehet.

Az *FTO* gén *rs9939609* SNP variánsai közül különösen az "A" rizikóallélt hordozó genotípusok mutatnak statisztikailag igazolható kapcsolatot a BMI nagyságával, mivel jelenlétük a plazma magasabb glükóz- és trigliceridszintje esetén a testtömeg szignifikáns növekedésével jár. Mind az "A" allélek nagyobb száma, mind a bőségesebb tápanyagkínálat jelentősebb súlygyarapodáshoz vezethet.

Mivel az *FTO* polimorfizmus analízisében általunk alkalmazott genotipizálási eljárások a génasszociációs vizsgálatoknak is technikai alapját képezik, így a GWAS elterjedésének jelentősége lehet az egyéni betegségkockázat meghatározásában, különösen poligénesen öröklődő kórállapotokban.

A túlsúly és obezitás a diabéteszes daganatos betegeket nagyobb mértékben érinti, illetve 2-es típusú cukorbetegségben a disszemináció fokozottabban jelentkezik, ami viszont az elhízással ellentétes irányú, cachectikus változásoknak kedvez.

Az obezitás a T2DM rizikófaktora, illetve a tumorprogresszió egyik katalizátora, mivel a BMI növekedésével a diabéteszes és a metasztatikus stádiumú daganatos betegek aránya egyaránt emelkedik. Ugyanakkor a diabétesz elhízástól független rákkockázati szerepére utalhat, hogy normál tápláltsági állapotú daganatos betegek esetében is magas diabétesz-arány észlelhető.

2-es típusú cukorbetegség körében gyakrabban fordul elő kolorektális, emlő-, máj-, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztata-, vese-, endometrium- és petefészekrák,

illetve primer máj-, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztatata-, endometrium- és posztmenopauzális emlőrák esetén jelentősen gyakoribb a diabétesz. Mindez alátámasztja az említett rosszindulatú daganatok és a T2DM közötti szoros epidemiológiai és metabolikus összefüggést.

Metasztatikus stádiumú betegek körében a glikémiás kontroll jelentősen rosszabb, mivel esetükben szignifikánsan gyakrabban és súlyosabb formában jelentkezik hiperglikémia, illetve magasabb a diabétesz aránya. A több vonalban, elhúzódóan, palliatív céllal kezelt eseteket a T2DM nagyobb gyakorisága jellemzi, ami a tumor és onkoterápia által indukált szekunder diabétesz klinikai jelentőségét megerősíti.

A metformin esetében szignifikáns, összetett tumorgátló hatás igazolódott, mely a glikémiától és testsúlytól függetlenül is érvényesülhet. Metformin monoterápiában annak ellenére volt legalacsonyabb az áttétes stádium aránya, hogy az egyéb antidiabetikumokhoz viszonyítva, az önmagában alkalmazott metformin esetén volt legmagasabb a testtömegindex és a felvételi vércukorszint.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Haslam, D.W. and W.P. James, *Obesity*. Lancet, 2005. **366**(9492): p. 1197-209.
2. Rurik, I., et al., *[Therapy and prevention of obesity: nutrition, physical activity and medical treatment]*. Orv Hetil, 2021. **162**(9): p. 323-335.
3. Belgyógyászati Szakmai Kollégium, M.E.T., *Az elhízás diagnosztikája és kezelése. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve. [Diagnosis and treatment of obesity. Professional guidelines of the Ministry of Health.]*. Magyar Orvos, 2008. **16**(7-8): p. 28-34.
4. Rurik, I., et al., *A public health threat in Hungary: obesity, 2013*. BMC Public Health, 2014. **14**: p. 798.
5. WOF. *World Obesity Atlas*. 2022; Available from: <http://worldobesity.org>.
6. Emberi Erőforrások Minisztériuma (EMMI), B., endokrinológia, diabetes és anyagcsere-betegségek Szakmai Kollégiumi Tagozat, Magyar Diabetes Társaság (MDT), *Egészségügyi szakmai irányelv a diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. [Professional healthcare guideline on the diagnosis of diabetes mellitus, the antihyperglycemic treatment and care of diabetic patients in adulthood.]*. Diabetologia Hungarica, 2020. **28**(3): p. 119-204.
7. Ahlqvist, E., et al., *Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018. **6**(5): p. 361-369.
8. Pearson, E.R., *Type 2 diabetes: a multifaceted disease*. Diabetologia, 2019. **62**(7): p. 1107-1112.
9. Magliano, D.J., E.J. Boyko, and I.D.F.D.A.t.e.s. committee, *IDF Diabetes Atlas, in Idf diabetes atlas*. 2021, International Diabetes Federation © International Diabetes Federation, 2021.: Brussels.
10. IDF. *Diabetes Atlas Tenth Edition 2021*; Available from: <https://diabetesatlas.org>.
11. Kempler, P., Putz, Z., Kiss, Z., et al., *A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségeinek alakulása Magyarországon 2001-2014 között. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei. [Prevalence and financial burden of type 2 diabetes mellitus in Hungary between 2001-2014. Results of the analysis of the National Health Insurance Fund database.]*. Diabetologia Hungarica, 2016. **24**(3): p. 177-188.
12. IARC. *Global Cancer Observatory*. Available from: <http://gco.iarc.fr>.
13. OECD. *Organisation for Economic Co-operation and Development Health Statistics*. 2022; Available from: <http://data.oecd.org>.
14. Seidell, J.C., *Epidemiology of obesity*. Semin Vasc Med, 2005. **5**(1): p. 3-14.
15. Géczi, L., Kásler, M., *Elhízás és malignus betegségek [Obesity and malignant diseases]*, in *Klinikai obezitológia [Clinical obesitology]*, J.R. Bedros, Editor. 2017, Semmelweis Kiadó: Budapest. p. 505-516.
16. Pearson-Stuttard, J., et al., *Type 2 Diabetes and Cancer: An Umbrella Review of Observational and Mendelian Randomization Studies*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2021. **30**(6): p. 1218-1228.
17. Ling, S., et al., *Association of Type 2 Diabetes With Cancer: A Meta-analysis With Bias Analysis for Unmeasured Confounding in 151 Cohorts Comprising 32 Million People*. Diabetes Care, 2020. **43**(9): p. 2313-2322.
18. Zhu, B. and S. Qu, *The Relationship Between Diabetes Mellitus and Cancers and Its Underlying Mechanisms*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 800995.
19. Bánhegyi, R.J., et al., *[Oncodiabetology I. Metabolic and molecular relationships between cancer and diabetes]*. Orv Hetil, 2022. **163**(39): p. 1535-1543.
20. Bray, G.A., *Medical consequences of obesity*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2583-9.

21. Hayes, J.D., A.T. Dinkova-Kostova, and K.D. Tew, *Oxidative Stress in Cancer*. *Cancer Cell*, 2020. **38**(2): p. 167-197.
22. Sies, H., C. Berndt, and D.P. Jones, *Oxidative Stress*. *Annu Rev Biochem*, 2017. **86**: p. 715-748.
23. Migliaccio, S., et al., *Vitamin D deficiency: a potential risk factor for cancer in obesity?* *Int J Obes (Lond)*, 2022. **46**(4): p. 707-717.
24. Anandacoomarasamy, A., et al., *The impact of obesity on the musculoskeletal system*. *Int J Obes (Lond)*, 2008. **32**(2): p. 211-22.
25. Tworoger, S.S. and T. Huang, *Obesity and Ovarian Cancer*. *Recent Results Cancer Res*, 2016. **208**: p. 155-176.
26. Long, E. and I.L. Beales, *The role of obesity in oesophageal cancer development*. *Therap Adv Gastroenterol*, 2014. **7**(6): p. 247-68.
27. Karczewski, J., et al., *Obesity and the Risk of Gastrointestinal Cancers*. *Dig Dis Sci*, 2019. **64**(10): p. 2740-2749.
28. Li, Z.M., et al., *The association between BMI and gallbladder cancer risk: a meta-analysis*. *Oncotarget*, 2016. **7**(28): p. 43669-43679.
29. Xu, M., et al., *Obesity and Pancreatic Cancer: Overview of Epidemiology and Potential Prevention by Weight Loss*. *Pancreas*, 2018. **47**(2): p. 158-162.
30. Gupta, A., et al., *Obesity is Independently Associated With Increased Risk of Hepatocellular Cancer-related Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Am J Clin Oncol*, 2018. **41**(9): p. 874-881.
31. Gluba-Brzózka, A., et al., *Renal Cell Cancer and Obesity*. *Int J Mol Sci*, 2022. **23**(6).
32. Rezaei, F., et al., *The Correlation Between Bladder Cancer and Obesity, Overweight, Physical Inactivity, and Tobacco Use: An Ecological Study in Asian Countries*. *Ann Glob Health*, 2019. **85**(1).
33. Wiedmann, M.K.H., et al., *Overweight, obesity and height as risk factors for meningioma, glioma, pituitary adenoma and nerve sheath tumor: a large population-based prospective cohort study*. *Acta Oncol*, 2017. **56**(10): p. 1302-1309.
34. Karimi, K., et al., *Obesity as a risk factor for malignant melanoma and non-melanoma skin cancer*. *Rev Endocr Metab Disord*, 2016. **17**(3): p. 389-403.
35. Chang, S.H., et al., *Obesity and the Transformation of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma: A Population-Based Cohort Study*. *J Natl Cancer Inst*, 2017. **109**(5).
36. Xu, L., et al., *Obesity and the risk of papillary thyroid cancer: a pooled analysis of three case-control studies*. *Thyroid*, 2014. **24**(6): p. 966-74.
37. Ni, J. and L. Zhang, *Cancer Cachexia: Definition, Staging, and Emerging Treatments*. *Cancer Manag Res*, 2020. **12**: p. 5597-5605.
38. Tchekmedyan, N.S., *Clinical approaches to nutritional support in cancer*. *Curr Opin Oncol*, 1993. **5**(4): p. 633-8.
39. Tijerina, A.J., *The biochemical basis of metabolism in cancer cachexia*. *Dimens Crit Care Nurs*, 2004. **23**(6): p. 237-43.
40. Tisdale, M.J., *Cancer cachexia*. *Curr Opin Gastroenterol*, 2010. **26**(2): p. 146-51.
41. Bánhegyi, R.J., Rus-Gal, P. O., Martyin, T., et al., *A cachexia/anorexia szindróma sajátosságai időskorú krónikus betegek kezelésében. [The particularities of cachexia/anorexia syndrome in the elderly with chronic disease treatment.]*. *Orvostudományi Értesítő [Bulletin of Medical Sciences]*, 2011. **84**(2): p. 79-84.
42. Vaughan, V.C., P. Martin, and P.A. Lewandowski, *Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments*. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2013. **4**(2): p. 95-109.
43. Sullivan-Gunn, M.J., et al., *Decreased NADPH oxidase expression and antioxidant activity in cachectic skeletal muscle*. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2011. **2**(3): p. 181-188.

44. DeVallance, E., et al., *The Role of NADPH Oxidases in the Etiology of Obesity and Metabolic Syndrome: Contribution of Individual Isoforms and Cell Biology*. *Antioxid Redox Signal*, 2019. **31**(10): p. 687-709.
45. Ryu, T.Y., J. Park, and P.E. Scherer, *Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression*. *Diabetes Metab J*, 2014. **38**(5): p. 330-6.
46. Bánhegyi, R.J., et al., *[Antidiabetic therapy--a new possibility in the complex therapy of cancer?]*. *Magy Onkol*, 2010. **54**(4): p. 315-23.
47. Bánhegyi, R.J., Martyin, T., Rus-Gal, P. O., et al. , *Correlation between type 2 diabetes and malignant tumors. New possibilities in the complex therapy of cancers? . J Radioth Med Oncol*, 2010. **16**(3): p. 123-131.
48. Yang, K., et al., *Higher Incidence of Diabetes in Cancer Patients Compared to Cancer-Free Population Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Cancers (Basel)*, 2022. **14**(7).
49. Qi, L., et al., *Type 2 diabetes mellitus and risk of malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. *Iran J Public Health*, 2014. **43**(7): p. 857-66.
50. Wang, Y., et al., *Association between type 1 and type 2 diabetes and risk of non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of cohort studies*. *Diabetes Metab*, 2020. **46**(1): p. 8-19.
51. Li, X., X. Wang, and P. Gao, *Diabetes Mellitus and Risk of Hepatocellular Carcinoma*. *Biomed Res Int*, 2017. **2017**: p. 5202684.
52. Tseng, C.H., *Type 2 Diabetes Mellitus and Kidney Cancer Risk: A Retrospective Cohort Analysis of the National Health Insurance*. *PLoS One*, 2015. **10**(11): p. e0142480.
53. Mills, K.T., et al., *Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis*. *Dis Colon Rectum*, 2013. **56**(11): p. 1304-19.
54. Petrov, M.S., *Post-pancreatitis diabetes mellitus and excess intra-pancreatic fat deposition as harbingers of pancreatic cancer*. *World J Gastroenterol*, 2021. **27**(17): p. 1936-1942.
55. Zhu, Z., et al., *Risk of bladder cancer in patients with diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 36 observational studies*. *BMC Cancer*, 2013. **13**: p. 310.
56. Feng, X., et al., *The association of diabetes with risk of prostate cancer defined by clinical and molecular features*. *Br J Cancer*, 2020. **123**(4): p. 657-665.
57. Zhao, X.B. and G.S. Ren, *Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(49): p. e5602.
58. Zhang, Z.H., et al., *The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies*. *Int J Gynecol Cancer*, 2013. **23**(2): p. 294-303.
59. Chen, S., et al., *The association between diabetes/hyperglycemia and the prognosis of cervical cancer patients: A systematic review and meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2017. **96**(40): p. e7981.
60. Vigneri, P., et al., *Diabetes and cancer*. *Endocr Relat Cancer*, 2009. **16**(4): p. 1103-23.
61. Nomiya, T. and T. Yanase, *[Secondary diabetes]*. *Nihon Rinsho*, 2015. **73**(12): p. 2008-12.
62. Valdez-Hernández, P., et al., *Pancreatogenic Diabetes, 2 Onset Forms and Lack of Metabolic Syndrome Components Differentiate It From Type 2 Diabetes*. *Pancreas*, 2021. **50**(10): p. 1376-1381.
63. Makuc, J., *Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions*. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2016. **9**: p. 311-5.
64. Shoelson, S.E., L. Herrero, and A. Naaz, *Obesity, inflammation, and insulin resistance*. *Gastroenterology*, 2007. **132**(6): p. 2169-80.
65. Halliwell, B., J.M. Gutteridge, and C.E. Cross, *Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now?* *J Lab Clin Med*, 1992. **119**(6): p. 598-620.
66. Zeng, C., et al., *Clinical/Translational Aspects of Advanced Glycation End-Products*. *Trends Endocrinol Metab*, 2019. **30**(12): p. 959-973.

67. Kuzan, A., *Toxicity of advanced glycation end products (Review)*. Biomed Rep, 2021. **14**(5): p. 46.
68. Franceschi, C., et al., *The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates*. Front Med (Lausanne), 2018. **5**: p. 61.
69. Schwartz, S.S., S.F.A. Grant, and M.E. Herman, *Intersections and Clinical Translations of Diabetes Mellitus with Cancer Promotion, Progression and Prognosis*. Postgrad Med, 2019. **131**(8): p. 597-606.
70. Wigmore, S.J., 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, 2002. **21**(4): p. 881-6.
71. Smith, U. and E.A. Gale, *Does diabetes therapy influence the risk of cancer?* Diabetologia, 2009. **52**(9): p. 1699-708.
72. Hua, H., et al., *Insulin-like growth factor receptor signaling in tumorigenesis and drug resistance: a challenge for cancer therapy*. J Hematol Oncol, 2020. **13**(1): p. 64.
73. Vasas, P., M.C. Winslet, and Y.Y. Shi, *[The role of insulin-like growth factors (IGF) in cell division processes and in malignancy]*. Orv Hetil, 2009. **150**(51): p. 2308-12.
74. Kopper, L., Tímár, J., Becságh, P., Nagy, Z., *Célzott diagnosztika és célzott terápia az onkológiában 4. [Targeted diagnostics and targeted therapy in oncology 4.]*. 2015, Budapest: Semmelweis Kiadó.
75. Wu, P.K., A. Becker, and J.I. Park, *Growth Inhibitory Signaling of the Raf/MEK/ERK Pathway*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(15).
76. Sebestyén, A., Hujber, Z., Jeney, A., et al., *Tumormetabolizmus. [Tumormetabolism.]*. Klinikai Onkológia, 2016. **3**(1): p. 51-58.
77. Bedros, J.R., *Klinikai obezitológia [Clinical obesity]*. 2017, Budapest: Semmelweis Kiadó.
78. Yun, C.W. and S.H. Lee, *The Roles of Autophagy in Cancer*. Int J Mol Sci, 2018. **19**(11).
79. Yue, J. and J.M. López, *Understanding MAPK Signaling Pathways in Apoptosis*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(7).
80. Dumaz, N. and C. Lebbé, *New perspectives on targeting RAF, MEK and ERK in melanoma*. Curr Opin Oncol, 2021. **33**(2): p. 120-126.
81. Malapelle, U., et al., *RAS as a positive predictive biomarker: focus on lung and colorectal cancer patients*. Eur J Cancer, 2021. **146**: p. 74-83.
82. Galluzzi, L., et al., *Molecular definitions of autophagy and related processes*. Embo j, 2017. **36**(13): p. 1811-1836.
83. Korsse, S.E., M.P. Peppelenbosch, and W. van Veelen, *Targeting LKB1 signaling in cancer*. Biochim Biophys Acta, 2013. **1835**(2): p. 194-210.
84. Hua, H., et al., *Targeting Akt in cancer for precision therapy*. J Hematol Oncol, 2021. **14**(1): p. 128.
85. Qiu, H.Y., P.F. Wang, and M. Zhang, *A patent review of mTOR inhibitors for cancer therapy (2011-2020)*. Expert Opin Ther Pat, 2021. **31**(11): p. 965-975.
86. Xiao, W., et al., *Mutual interaction between YAP and c-Myc is critical for carcinogenesis in liver cancer*. Biochem Biophys Res Commun, 2013. **439**(2): p. 167-72.
87. Fall, T. and E. Ingelsson, *Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome*. Mol Cell Endocrinol, 2014. **382**(1): p. 740-757.
88. Basile, K.J., et al., *Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: follow-up of findings from genome-wide association studies*. Int J Endocrinol, 2014. **2014**: p. 769671.
89. NHGRI. *National Human Genome Research Institute*. 2023; Available from: www.genome.gov.
90. Claussnitzer, M., et al., *A brief history of human disease genetics*. Nature, 2020. **577**(7789): p. 179-189.
91. Campbell Am, L.V., *Genetics of obesity*. Aust Fam Physician, 2017. **46**(7): p. 456-459.

92. Hinney, A., C.I. Vogel, and J. Hebebrand, *From monogenic to polygenic obesity: recent advances*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2010. **19**(3): p. 297-310.
93. Meigs, J.B., *Prediction of type 2 diabetes: the dawn of polygenetic testing for complex disease*. Diabetologia, 2009. **52**(4): p. 568-70.
94. McCarthy, M.I., Hattersley, A. T., *Learning from molecular genetics: novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes*. Diabetes, 2008. **57**(11): p. 2889-98.
95. Farooqi, I.S., et al., *Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency*. N Engl J Med, 1999. **341**(12): p. 879-84.
96. Singh, R.K., P. Kumar, and K. Mahalingam, *Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review*. C R Biol, 2017. **340**(2): p. 87-108.
97. Balla, B., Fodor, L. E., Lakatos, P. , *Az obesitas genetikája. [The genetics of obesity.]*, in *Klinikai obezitológia [Clinical obesitology]*, J.R. Bedros, Editor. 2017, Semmelweis Kiadó: Budapest. p. 31-48.
98. Frayling, T.M., et al., *A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity*. Science, 2007. **316**(5826): p. 889-94.
99. Kim, Y.J., et al., *Association of Metabolites with Obesity and Type 2 Diabetes Based on FTO Genotype*. PLoS One, 2016. **11**(6): p. e0156612.
100. Bego, T., et al., *Association of FTO Gene Variant (rs8050136) with Type 2 Diabetes and Markers of Obesity, Glycaemic Control and Inflammation*. J Med Biochem, 2019. **38**(2): p. 153-163.
101. Loos, R.J. and G.S. Yeo, *The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene*. Nat Rev Endocrinol, 2014. **10**(1): p. 51-61.
102. Claussnitzer, M., et al., *FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans*. N Engl J Med, 2015. **373**(10): p. 895-907.
103. Li, H., et al., *Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians*. Diabetologia, 2012. **55**(4): p. 981-95.
104. Harbron, J., et al., *Fat mass and obesity-associated (FTO) gene polymorphisms are associated with physical activity, food intake, eating behaviors, psychological health, and modeled change in body mass index in overweight/obese Caucasian adults*. Nutrients, 2014. **6**(8): p. 3130-52.
105. Srivastava, A., et al., *Association of FTO and IRX3 genetic variants to obesity risk in north India*. Ann Hum Biol, 2016. **43**(5): p. 451-6.
106. Andreasen, C.H., et al., *Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation*. Diabetes, 2008. **57**(1): p. 95-101.
107. Sailer, C., et al., *FTO Genotype Interacts with Improvement in Aerobic Fitness on Body Weight Loss During Lifestyle Intervention*. Obes Facts, 2016. **9**(3): p. 174-81.
108. Kilpeläinen, T.O., et al., *Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children*. PLoS Med, 2011. **8**(11): p. e1001116.
109. Qi, Q., et al., *Dietary Intake, FTO Genetic Variants, and Adiposity: A Combined Analysis of Over 16,000 Children and Adolescents*. Diabetes, 2015. **64**(7): p. 2467-76.
110. Rosenquist, J.N., et al., *Cohort of birth modifies the association between FTO genotype and BMI*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(2): p. 354-9.
111. Haupt, A., et al., *Variation in the FTO gene influences food intake but not energy expenditure*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2009. **117**(4): p. 194-7.
112. Heni, M., et al., *Variation in the obesity risk gene FTO determines the postprandial cerebral processing of food stimuli in the prefrontal cortex*. Mol Metab, 2014. **3**(2): p. 109-13.
113. Tschritter, O., et al., *Variation in the FTO gene locus is associated with cerebrocortical insulin resistance in humans*. Diabetologia, 2007. **50**(12): p. 2602-3.

114. Speakman, J.R., K.A. Rance, and A.M. Johnstone, *Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure*. Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(8): p. 1961-5.
115. Shahid, A., et al., *Common variant of FTO gene, rs9939609, and obesity in Pakistani females*. Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 324093.
116. Illangasekera, Y.A., et al., *Association of FTO and near MC4R variants with obesity measures in urban and rural dwelling Sri Lankans*. Obes Res Clin Pract, 2016. **10 Suppl 1**: p. S117-s124.
117. Martins, M.C., et al., *Association of the FTO (rs9939609) and MC4R (rs17782313) gene polymorphisms with maternal body weight during pregnancy*. Nutrition, 2016. **32**(11-12): p. 1223-30.
118. Phani, N.M., et al., *Implications of critical PPAR γ 2, ADIPOQ and FTO gene polymorphisms in type 2 diabetes and obesity-mediated susceptibility to type 2 diabetes in an Indian population*. Mol Genet Genomics, 2016. **291**(1): p. 193-204.
119. Cauchi, S., et al., *The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications for association studies*. BMC Med Genet, 2008. **9**: p. 45.
120. McCarthy, M.I., *Genomics, type 2 diabetes, and obesity*. N Engl J Med, 2010. **363**(24): p. 2339-50.
121. Gaal, Z., et al., *Sulfonylurea use during entire pregnancy in diabetes because of KCNJ11 mutation: a report of two cases*. Diabetes Care, 2012. **35**(6): p. e40.
122. Jermendy, G., *Elhízás és diabetes*. [Obesity and diabetes.], in *Klinikai obezitológia [Clinical obesitology]*, J.R. Bedros, Editor. 2017, Semmelweis Kiadó: Budapest. p. 327-342.
123. Zhang, C., et al., *Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review*. Hum Reprod Update, 2013. **19**(4): p. 376-90.
124. McRae, J.F., Clayton, S., Fitzgerald, T. W., et al. , *Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders*. Nature, 2017. **542**(7642): p. 433-438.
125. Satterstrom, F.K., et al., *Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism*. Cell, 2020. **180**(3): p. 568-584.e23.
126. Jin, T. and L. Liu, *The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus*. Mol Endocrinol, 2008. **22**(11): p. 2383-92.
127. Bride, L., et al., *TCF7L2 rs7903146 polymorphism association with diabetes and obesity in an elderly cohort from Brazil*. PeerJ, 2021. **9**: p. e11349.
128. Heni, M., et al., *Glycemia determines the effect of type 2 diabetes risk genes on insulin secretion*. Diabetes, 2010. **59**(12): p. 3247-52.
129. Wagner, R., et al., *Untangling the interplay of genetic and metabolic influences on beta-cell function: Examples of potential therapeutic implications involving TCF7L2 and FFAR1*. Mol Metab, 2014. **3**(3): p. 261-7.
130. Lan, N., et al., *FTO - A Common Genetic Basis for Obesity and Cancer*. Front Genet, 2020. **11**: p. 559138.
131. Yang, Y., et al., *FTO Genotype and Type 2 Diabetes Mellitus: Spatial Analysis and Meta-Analysis of 62 Case-Control Studies from Different Regions*. Genes (Basel), 2017. **8**(2).
132. Li, G., et al., *Association between FTO gene polymorphism and cancer risk: evidence from 16,277 cases and 31,153 controls*. Tumour Biol, 2012. **33**(4): p. 1237-43.
133. Azzam, S.K., H. Alsafar, and A.A. Sajini, *FTO m6A Demethylase in Obesity and Cancer: Implications and Underlying Molecular Mechanisms*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(7).
134. Li, Y., et al., *FTO in cancer: functions, molecular mechanisms, and therapeutic implications*. Trends Cancer, 2022. **8**(7): p. 598-614.
135. Abdollahi, S., et al., *Unraveling the Complex Interactions between the Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene, Lifestyle, and Cancer*. Adv Nutr, 2022. **13**(6): p. 2406-2419.
136. Almyah, M.K., Ayyob, A. N., Al-Badran, R. A., et al. , *Screening of exons 4-9 polymorphisms of FTO gene in endometrial and ovarian cancers*. Arch Razi Inst, 2022.

137. Hernández-Caballero, M.E. and J.A. Sierra-Ramírez, *Single nucleotide polymorphisms of the FTO gene and cancer risk: an overview*. Mol Biol Rep, 2015. **42**(3): p. 699-704.
138. Huang, X., et al., *Association between FTO gene polymorphism (rs9939609 T/A) and cancer risk: a meta-analysis*. Eur J Cancer Care (Engl), 2017. **26**(5).
139. Montazeri, F., et al., *FTO genotype was associated with breast cancer in HER2 negative patients*. Clin Nutr ESPEN, 2022. **49**: p. 495-498.
140. Fathi, S., et al., *The effect of FTO rs9939609 polymorphism on the association between colorectal cancer and dietary fiber*. Front Nutr, 2022. **9**: p. 891819.
141. Gudmundsson, J., et al., *Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes*. Nat Genet, 2007. **39**(8): p. 977-83.
142. Komiya, Y. and R. Habas, *Wnt signal transduction pathways*. Organogenesis, 2008. **4**(2): p. 68-75.
143. Grant, S.F., et al., *Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes*. Nat Genet, 2006. **38**(3): p. 320-3.
144. Zhan, T., N. Rindtorff, and M. Boutros, *Wnt signaling in cancer*. Oncogene, 2017. **36**(11): p. 1461-1473.
145. Zimmerli, D., et al., *Pharmacological interventions in the Wnt pathway: inhibition of Wnt secretion versus disrupting the protein-protein interfaces of nuclear factors*. Br J Pharmacol, 2017. **174**(24): p. 4600-4610.
146. Scott, L.J., et al., *A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants*. Science, 2007. **316**(5829): p. 1341-5.
147. Banhegyi, R.J., et al., *[Oncodiabetology II. Antidiabetics and cancer prevention]*. Orv Hetil, 2022. **163**(40): p. 1575-1584.
148. Banhegyi, R.J., et al., *[Oncodiabetology III. The relationship of antineoplastic therapies and carbohydrate metabolism]*. Orv Hetil, 2022. **163**(41): p. 1614-1628.
149. Pikó, B., Bánhegyi, R. J., Ali, B., et al. , *Tisztában vagyunk-e a cachexia fogalmával és korrekt kezelésével? [Are we aware of the concept and correct treatment of cachexia?]*. Onkológia, 2011. **1**(3): p. 183-186.
150. Hershey, D.S., *Importance of Glycemic Control in Cancer Patients with Diabetes: Treatment through End of Life*. Asia Pac J Oncol Nurs, 2017. **4**(4): p. 313-318.
151. Park, J.H., et al., *A retrospective analysis to identify the factors affecting infection in patients undergoing chemotherapy*. Eur J Oncol Nurs, 2015. **19**(6): p. 597-603.
152. Zylla, D., et al., *Impact of diabetes and hyperglycemia on health care utilization, infection risk, and survival in patients with cancer receiving glucocorticoids with chemotherapy*. J Diabetes Complications, 2019. **33**(4): p. 335-339.
153. Morganstein, D.L., Tan, S., Gore, M., et al., *Prevalence of diabetes in patients admitted to a cancer hospital*. Br J Diabetes Vasc Dis, 2012. **12**(4): p. 178-180.
154. Attili, V.S.S., Bapsy, P. P., Dadhich, H. K., et al. , *Impact of diabetes on cancer chemotherapy outcome: a retrospective analysis*. Int J Diab Dev Ctries 2007. **27**(4): p. 122-128.
155. Hwangbo, Y. and E.K. Lee, *Acute Hyperglycemia Associated with Anti-Cancer Medication*. Endocrinol Metab (Seoul), 2017. **32**(1): p. 23-29.
156. Lega, I.C., et al., *The Impact of Diabetes on Breast Cancer Treatments and Outcomes: A Population-Based Study*. Diabetes Care, 2018. **41**(4): p. 755-761.
157. Joharatnam-Hogan, N., et al., *A guideline for the outpatient management of glycaemic control in people with cancer*. Diabet Med, 2022. **39**(1): p. e14636.
158. Brunello, A., R. Kapoor, and M. Extermann, *Hyperglycemia during chemotherapy for hematologic and solid tumors is correlated with increased toxicity*. Am J Clin Oncol, 2011. **34**(3): p. 292-6.
159. Srokowski, T.P., et al., *Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(13): p. 2170-6.

160. Ikemura, M. and T. Hashida, *Effect of Hyperglycemia on Antitumor Activity and Survival in Tumor-bearing Mice Receiving Oxaliplatin and Fluorouracil*. *Anticancer Res*, 2017. **37**(10): p. 5463-5468.
161. Lee, J.O., et al., *Metformin overcomes resistance to cisplatin in triple-negative breast cancer (TNBC) cells by targeting RAD51*. *Breast Cancer Res*, 2019. **21**(1): p. 115.
162. Saraei, P., et al., *The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances*. *Cancer Manag Res*, 2019. **11**: p. 3295-3313.
163. Yang, I.P., et al., *High blood sugar levels but not diabetes mellitus significantly enhance oxaliplatin chemoresistance in patients with stage III colorectal cancer receiving adjuvant FOLFOX6 chemotherapy*. *Ther Adv Med Oncol*, 2019. **11**: p. 1758835919866964.
164. Káplár, M., Paragh G., *Orális antidiabetikumok és daganatkockázat. [Oral antidiabetics and cancer risk.]*. *Diabetologia Hungarica*, 2013. **21**(2): p. 101-109.
165. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. *Eur Heart J*, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
166. Visseren, F.L.J., et al., *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. *Eur Heart J*, 2021. **42**(34): p. 3227-3337.
167. Dąbrowski, M., *Diabetes, Antidiabetic Medications and Cancer Risk in Type 2 Diabetes: Focus on SGLT-2 Inhibitors*. *Int J Mol Sci*, 2021. **22**(4).
168. Olatunde, A., et al., *Cancer and diabetes: the interlinking metabolic pathways and repurposing actions of antidiabetic drugs*. *Cancer Cell Int*, 2021. **21**(1): p. 499.
169. Shi, N., et al., *SGLT-2i and Risk of Malignancy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Front Public Health*, 2021. **9**: p. 668368.
170. Tang, H., et al., *Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis*. *Cancer Med*, 2018. **7**(4): p. 1070-1080.
171. Jiralerspong, S., et al., *Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(20): p. 3297-302.
172. Lin, C.M., et al., *Association between Gastroenterological Malignancy and Diabetes Mellitus and Anti-Diabetic Therapy: A Nationwide, Population-Based Cohort Study*. *PLoS One*, 2015. **10**(5): p. e0125421.
173. De, A. and G. Kuppusamy, *Metformin in breast cancer: preclinical and clinical evidence*. *Curr Probl Cancer*, 2020. **44**(1): p. 100488.
174. Meireles, C.G., et al., *Effects of metformin on endometrial cancer: Systematic review and meta-analysis*. *Gynecol Oncol*, 2017. **147**(1): p. 167-180.
175. Levy, A. and J. Doyen, *Metformin for non-small cell lung cancer patients: Opportunities and pitfalls*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018. **125**: p. 41-47.
176. Lutz, S.Z., et al., *Antihyperglycaemic therapies and cancer risk*. *Diab Vasc Dis Res*, 2014. **11**(6): p. 371-89.
177. Bowker, S.L., et al., *Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin*. *Diabetes Care*, 2006. **29**(2): p. 254-8.
178. Orlandella, R.M., Smith, D. L., Norian, L. A. , *Acarbose enhances intratumoral CD8 T cell responses in a pre-clinical model of kidney cancer*. *Cancer Res*, 2019. **79**(13Suppl): p. 504.
179. Orlandella, R.M., et al., *The Antidiabetic Agent Acarbose Improves Anti-PD-1 and Rapamycin Efficacy in Preclinical Renal Cancer*. *Cancers (Basel)*, 2020. **12**(10).
180. Tseng, Y.H., et al., *Use of an α -Glucosidase Inhibitor and the Risk of Colorectal Cancer in Patients With Diabetes: A Nationwide, Population-Based Cohort Study*. *Diabetes Care*, 2015. **38**(11): p. 2068-74.
181. Noto, H., et al., *Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis*. *PLoS One*, 2012. **7**(3): p. e33411.
182. Xia, P. and X.Y. Xu, *PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer stem cells: from basic research to clinical application*. *Am J Cancer Res*, 2015. **5**(5): p. 1602-9.

183. Xue, J., et al., *Metformin suppresses cancer cell growth in endometrial carcinoma by inhibiting PD-L1*. Eur J Pharmacol, 2019. **859**: p. 172541.
184. Kim, J., et al., *Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes*. Medicine (Baltimore), 2019. **98**(46): p. e17918.
185. Allen, L.H., *Vitamin B-12*. Adv Nutr, 2012. **3**(1): p. 54-5.
186. Soliman, P.T., et al., *Everolimus, Letrozole, and Metformin in Women with Advanced or Recurrent Endometrioid Endometrial Cancer: A Multi-Center, Single Arm, Phase II Study*. Clin Cancer Res, 2020. **26**(3): p. 581-587.
187. Phoenix, K.N., F. Vumbaca, and K.P. Claffey, *Therapeutic metformin/AMPK activation promotes the angiogenic phenotype in the ERalpha negative MDA-MB-435 breast cancer model*. Breast Cancer Res Treat, 2009. **113**(1): p. 101-11.
188. Pérez-Ortiz, J.M., et al. , *Potential benefits of glitazones for cancer and vascular disease*. Current Drug Ther, 2008. **3**(2): p. 111-125.
189. Monami, M., I. Dicembrini, and E. Mannucci, *Thiazolidinediones and cancer: results of a meta-analysis of randomized clinical trials*. Acta Diabetol, 2014. **51**(1): p. 91-101.
190. Basilotta, R., et al., *Potential Therapeutic Effects of PPAR Ligands in Glioblastoma*. Cells, 2022. **11**(4).
191. Yan, H., et al., *Pioglitazone use in patients with diabetes and risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis*. Cancer Manag Res, 2018. **10**: p. 1627-1638.
192. Currie, C.J., C.D. Poole, and E.A. Gale, *The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes*. Diabetologia, 2009. **52**(9): p. 1766-77.
193. Chang, C.H., et al., *Oral insulin secretagogues, insulin, and cancer risk in type 2 diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(7): p. E1170-5.
194. Hendriks, A.M., et al., *Sulfonylurea derivatives and cancer, friend or foe?* Eur J Pharmacol, 2019. **861**: p. 172598.
195. Xiao, Z.X., et al., *Identification of repaglinide as a therapeutic drug for glioblastoma multiforme*. Biochem Biophys Res Commun, 2017. **488**(1): p. 33-39.
196. Vangoitsenhoven, R., C. Mathieu, and B. Van der Schueren, *GLP1 and cancer: friend or foe?* Endocr Relat Cancer, 2012. **19**(5): p. F77-88.
197. Buse, J.B., et al., *Pancreatic Safety of Sitagliptin in the TECOS Study*. Diabetes Care, 2017. **40**(2): p. 164-170.
198. Tseng, C.H., *Sitagliptin may reduce prostate cancer risk in male patients with type 2 diabetes*. Oncotarget, 2017. **8**(12): p. 19057-19064.
199. Ali, A., et al., *A multi-center retrospective analysis of the effect of DPP4 inhibitors on progression-free survival in advanced airway and colorectal cancers*. Mol Clin Oncol, 2019. **10**(1): p. 118-124.
200. Enz, N., et al., *CD26/DPP4 - a potential biomarker and target for cancer therapy*. Pharmacol Ther, 2019. **198**: p. 135-159.
201. Varela-Calviño, R., et al., *The mechanism of sitagliptin inhibition of colorectal cancer cell lines' metastatic functionalities*. IUBMB Life, 2021. **73**(5): p. 761-773.
202. Wang, J. and C.H. Kim, *Differential Risk of Cancer Associated with Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: Analysis of Real-world Databases*. Endocr Res, 2022. **47**(1): p. 18-25.
203. Raschi, E., et al., *The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database*. Acta Diabetol, 2013. **50**(4): p. 569-77.
204. Romley, J.A., et al., *Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population*. Diabetes Technol Ther, 2012. **14**(10): p. 904-11.
205. Nreu, B., et al., *Pancreatitis and pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: an updated meta-analysis of randomized controlled trials*. Minerva Endocrinol, 2020.

206. Hegedüs, L., et al., *No Evidence of Increase in Calcitonin Concentrations or Development of C-Cell Malignancy in Response to Liraglutide for Up to 5 Years in the LEADER Trial*. *Diabetes Care*, 2018. **41**(3): p. 620-622.
207. Zhao, W., et al., *Liraglutide inhibits the proliferation and promotes the apoptosis of MCF-7 human breast cancer cells through downregulation of microRNA-27a expression*. *Mol Med Rep*, 2018. **17**(4): p. 5202-5212.
208. Nauck, M.A., et al., *Neoplasms Reported With Liraglutide or Placebo in People With Type 2 Diabetes: Results From the LEADER Randomized Trial*. *Diabetes Care*, 2018. **41**(8): p. 1663-1671.
209. Smits, M.M. and D.H. Van Raalte, *Safety of Semaglutide*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021. **12**: p. 645563.
210. Gerstein, H.C., et al., *Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2019. **394**(10193): p. 121-130.
211. Emberi Erőforrások Minisztériuma (EMMI), N.é.D.E.S.K.T., Magyar Nephrológiai Társaság (MANET), *Egészségügyi szakmai irányelv a felnőttkori idült vesebetegség diagnózisáról és kezeléséről. [Professional healthcare guideline on the diagnosis and treatment of chronic kidney disease in adulthood.]*. *Hypertonia és Nephrologia*, 2021. **24**(4Suppl): p. S1-S48.
212. Wiviott, S.D., et al., *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(4): p. 347-357.
213. Kohler, S., et al., *Bladder cancer in the EMPA-REG OUTCOME trial*. *Diabetologia*, 2017. **60**(12): p. 2534-2535.
214. Mahaffey, K.W., et al., *Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)*. *Circulation*, 2018. **137**(4): p. 323-334.
215. Wang, Y., et al., *SGLT2 inhibition restrains thyroid cancer growth via G1/S phase transition arrest and apoptosis mediated by DNA damage response signaling pathways*. *Cancer Cell Int*, 2022. **22**(1): p. 74.
216. Ren, D., et al., *SGLT2 promotes pancreatic cancer progression by activating the Hippo signaling pathway via the hnRNPK-YAP1 axis*. *Cancer Lett*, 2021. **519**: p. 277-288.
217. Yim, C., et al., *Current cancer therapies and their influence on glucose control*. *World J Diabetes*, 2021. **12**(7): p. 1010-1025.
218. Shariff, A.I., et al., *Novel cancer therapies and their association with diabetes*. *J Mol Endocrinol*, 2019. **62**(2): p. R187-r199.
219. Fallahi, P., et al., *THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Endocrine-metabolic effects of treatment with multikinase inhibitors*. *Eur J Endocrinol*, 2021. **184**(1): p. R29-r40.
220. U. S. Department of Health and Human Services, N.C.I., *Toxicity Handbook. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Toxicitás Kézikönyv. Nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai. 5.0 verzió.]*. 2017.
221. Chai, X., et al., *Metformin Increases Sensitivity of Pancreatic Cancer Cells to Gemcitabine by Reducing CD133+ Cell Populations and Suppressing ERK/P70S6K Signaling*. *Sci Rep*, 2015. **5**: p. 14404.
222. Wagner, R., et al., *Excessive fuel availability amplifies the FTO-mediated obesity risk: results from the TUEF and Whitehall II studies*. *Sci Rep*, 2017. **7**(1): p. 15486.
223. Bánhegyi, R.J., et al., *Daganatos betegek glykaemiás és tápláltsági állapotának vizsgálata. Onkodiabetológia a klinikai gyakorlatban. [Investigation of glycaemic and nutritional status of patients suffering from cancers. Oncodiabetology in clinical practice.] [Hungarian]*. *Orv Hetil.*, 2023. **164**.
224. Halmos, T. and I. Suba, *[The metabolic syndrome and type-2 diabetes mellitus as conditions predisposing for malignant tumors]*. *Orv Hetil*, 2008. **149**(51): p. 2403-11.

225. Stumvoll, M., et al., *Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes*. *Diabetes*, 2002. **51**(1): p. 37-41.
226. Marmot, M.G., et al., *Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study*. *Lancet*, 1991. **337**(8754): p. 1387-93.
227. Marmot, M. and E. Brunner, *Cohort Profile: the Whitehall II study*. *Int J Epidemiol*, 2005. **34**(2): p. 251-6.
228. Gimeno, D., et al., *Justice at work and metabolic syndrome: the Whitehall II study*. *Occup Environ Med*, 2010. **67**(4): p. 256-62.
229. Brunner, E.J., et al., *Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study*. *Diabetologia*, 1997. **40**(11): p. 1341-9.
230. Shah, S., et al., *Influence of common genetic variation on blood lipid levels, cardiovascular risk, and coronary events in two British prospective cohort studies*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(13): p. 972-81.
231. Prohászka, Z., *Jelezhető lesz-e a gyakori betegségekre való fogékonyság genetikai ismeretekkel? [Does genetic knowledge indicate susceptibility to common diseases?]*. *Magyar Tudomány*, 2005. **166**(6): p. 645-651.
232. Dauber, A. and J.N. Hirschhorn, *Genome-wide association studies in pediatric endocrinology*. *Horm Res Paediatr*, 2011. **75**(5): p. 322-8.
233. Gabriel, S., L. Ziaugra, and D. Tabbaa, *SNP genotyping using the Sequenom MassARRAY iPLEX platform*. *Curr Protoc Hum Genet*, 2009. **Chapter 2**: p. Unit 2.12.
234. Talmud, P.J., et al., *Gene-centric association signals for lipids and apolipoproteins identified via the HumanCVD BeadChip*. *Am J Hum Genet*, 2009. **85**(5): p. 628-42.
235. Marigorta, U.M. and G. Gibson, *A simulation study of gene-by-environment interactions in GWAS implies ample hidden effects*. *Front Genet*, 2014. **5**: p. 225.
236. Poveda, A., et al., *The heritable basis of gene-environment interactions in cardiometabolic traits*. *Diabetologia*, 2017. **60**(3): p. 442-452.
237. Heni, M., et al., *Dietary fiber intake modulates the association between variants in TCF7L2 and weight loss during a lifestyle intervention*. *Diabetes Care*, 2012. **35**(3): p. e24.
238. Smemo, S., et al., *Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3*. *Nature*, 2014. **507**(7492): p. 371-5.
239. Aarsland, A., D. Chinkes, and R.R. Wolfe, *Hepatic and whole-body fat synthesis in humans during carbohydrate overfeeding*. *Am J Clin Nutr*, 1997. **65**(6): p. 1774-82.
240. Frayn, K.N., et al., *Integrative physiology of human adipose tissue*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003. **27**(8): p. 875-88.
241. Speakman, J.R., *The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance*. *Curr Obes Rep*, 2015. **4**(1): p. 73-91.
242. Kühn, A.B., et al., *FTO gene variant modulates the neural correlates of visual food perception*. *Neuroimage*, 2016. **128**: p. 21-31.
243. Sevgi, M., et al., *An Obesity-Predisposing Variant of the FTO Gene Regulates D2R-Dependent Reward Learning*. *J Neurosci*, 2015. **35**(36): p. 12584-92.
244. Heni, M., et al., *Interaction between the obesity-risk gene FTO and the dopamine D2 receptor gene ANKK1/TaqIA on insulin sensitivity*. *Diabetologia*, 2016. **59**(12): p. 2622-2631.
245. Chapman, I.M., et al., *Effect of intravenous glucose and euglycemic insulin infusions on short-term appetite and food intake*. *Am J Physiol*, 1998. **274**(3): p. R596-603.
246. Gielkens, H.A., et al., *Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on satiety in humans*. *Metabolism*, 1998. **47**(3): p. 321-4.
247. Giovannucci, E., et al., *Diabetes and cancer: a consensus report*. *Diabetes Care*, 2010. **33**(7): p. 1674-85.

248. Wolin, K.Y., K. Carson, and G.A. Colditz, *Obesity and cancer*. *Oncologist*, 2010. **15**(6): p. 556-65.
249. Klein, S., et al., *Why does obesity cause diabetes?* *Cell Metab*, 2022. **34**(1): p. 11-20.
250. Sweeting, H.N., *Measurement and definitions of obesity in childhood and adolescence: a field guide for the uninitiated*. *Nutr J*, 2007. **6**: p. 32.
251. KSH. *Központi Statisztikai Hivatal [Hungarian Central Statistical Office]*. 2013; Available from: www.ksh.hu/interaktiv/korfak/orszag.html.
252. Rurik, I., et al., *[Obese Hungary. Trend and prevalence of overweight and obesity in Hungary, 2015]*. *Orv Hetil*, 2016. **157**(31): p. 1248-55.
253. Gray, N., et al., *Relation between BMI and diabetes mellitus and its complications among US older adults*. *South Med J*, 2015. **108**(1): p. 29-36.
254. González, N., et al., *2017 update on the relationship between diabetes and colorectal cancer: epidemiology, potential molecular mechanisms and therapeutic implications*. *Oncotarget*, 2017. **8**(11): p. 18456-18485.
255. Eketunde, A.O., *Diabetes as a Risk Factor for Breast Cancer*. *Cureus*, 2020. **12**(5): p. e8010.
256. Mantovani, A. and G. Targher, *Type 2 diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: spotlight on nonalcoholic fatty liver disease*. *Ann Transl Med*, 2017. **5**(13): p. 270.
257. Saed, L., et al., *The effect of diabetes on the risk of endometrial Cancer: an updated a systematic review and meta-analysis*. *BMC Cancer*, 2019. **19**(1): p. 527.
258. Li, D., *Diabetes and pancreatic cancer*. *Mol Carcinog*, 2012. **51**(1): p. 64-74.
259. Fang, H., et al., *Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies*. *Diabetes Technol Ther*, 2013. **15**(11): p. 914-22.
260. Ma, J., et al., *A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men*. *J Natl Cancer Inst*, 2004. **96**(7): p. 546-53.
261. Bloomgarden, Z.T., *Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome*. *Diabetes Care*, 2004. **27**(3): p. 824-30.
262. Larsson, S.C., E. Giovannucci, and A. Wolk, *Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis*. *J Natl Cancer Inst*, 2007. **99**(1): p. 64-76.
263. Larsson, S.C., N. Orsini, and A. Wolk, *Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis*. *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(22): p. 1679-87.
264. Girnun, G.D., et al., *Regression of drug-resistant lung cancer by the combination of rosiglitazone and carboplatin*. *Clin Cancer Res*, 2008. **14**(20): p. 6478-86.
265. Saghizadeh, M., et al., *The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance*. *J Clin Invest*, 1996. **97**(4): p. 1111-6.
266. Arcidiacono, B., et al., *Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms*. *Exp Diabetes Res*, 2012. **2012**: p. 789174.
267. Mariani, S.M., *Targeting cancer cells -- more pathways, more inhibitors, more trails. Highlights of 9th annual Drug Discovery Technology World Congress; August 8-13, 2004; Boston, Massachusetts*. *MedGenMed*, 2004. **6**(4): p. 22.
268. Natarajan, A., et al., *Pioglitazone modulates doxorubicin resistance in a in vivo model of drug resistant osteosarcoma xenograft*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2021. **394**(2): p. 361-371.
269. Nakamura, S., et al., *Gene-environment interactions in obesity: implication for future applications in preventive medicine*. *J Hum Genet*, 2016. **61**(4): p. 317-22.
270. De Pergola, G. and F. Silvestris, *Obesity as a major risk factor for cancer*. *J Obes*, 2013. **2013**: p. 291546.
271. Rapp, K., et al., *Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria*. *Diabetologia*, 2006. **49**(5): p. 945-52.
272. Huang, Y., et al., *Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis*. *Diabetologia*, 2014. **57**(11): p. 2261-9.

273. Belladelli, F., F. Montorsi, and A. Martini, *Metabolic syndrome, obesity and cancer risk*. *Curr Opin Urol*, 2022. **32**(6): p. 594-597.
274. Brown, J.C., et al., *The Triple Health Threat of Diabetes, Obesity, and Cancer-Epidemiology, Disparities, Mechanisms, and Interventions*. *Obesity (Silver Spring)*, 2021. **29**(6): p. 954-959.
275. Wang, L., et al., *Diabetes mellitus and the risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort and case-control studies*. *BMJ Open*, 2020. **10**(12): p. e040137.
276. Martos, É., Bakacs, M., *Az elhízás epidemiológiája [Epidemiology of obesity]*, in *Klinikai obezitológia [Clinical obesitology]*, J.R. Bedros, Editor. 2017, Semmelweis Kiadó: Budapest. p. 3-19.
277. Eftekhari, S., H. Montazeri, and P. Tarighi, *Synergistic anti-tumor effects of Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, along with Docetaxel on LNCaP prostate cancer cell line*. *Eur J Pharmacol*, 2020. **878**: p. 173102.
278. Chang, W.T., et al., *Dapagliflozin suppresses ER stress and protects doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients*. *Arch Toxicol*, 2021. **95**(2): p. 659-671.
279. Abdelhamid, A.M., et al., *Empagliflozin adjunct with metformin for the inhibition of hepatocellular carcinoma progression: Emerging approach for new application*. *Biomed Pharmacother*, 2022. **145**: p. 112455.
280. Wilson, A.L., et al., *DPP4 Inhibitor Sitagliptin Enhances Lymphocyte Recruitment and Prolongs Survival in a Syngeneic Ovarian Cancer Mouse Model*. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(3).
281. Vekic, J., et al., *Diabetes and Colorectal Cancer Risk: A New Look at Molecular Mechanisms and Potential Role of Novel Antidiabetic Agents*. *Int J Mol Sci*, 2021. **22**(22).
282. Liu, P., et al., *Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer*. *Nat Rev Drug Discov*, 2009. **8**(8): p. 627-44.

9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK ÉS ELŐADÁSOK JEGYZÉKE

9.1. Disszertációhoz felhasznált saját közlemények

1. **Bánhegyi RJ**, Rus-Gal PO, Nagy ÁK, Martyin T, Wagner R, Varga R, Pikó B. *Antidiabetic therapy - a new possibility in the complex therapy of cancer? [Antidiabetikus kezelés, mint újabb lehetőség a daganatok komplex terápiájában?]* Magy Onkol. 2010; 54(4): 315-323. [Hungarian]
2. **Bánhegyi RJ**, Martyin T, Rus-Gal PO, Pikó B. *Correlation between type 2 diabetes and malignant tumors. New possibilities in the complex therapy of cancers?* J Radioth Med Oncol. 2010; 16(3): 123-131.
3. Pikó B, **Bánhegyi RJ**, Bassam A, Rus-Gal PO, Puskásné SK. *Are we aware of the concept and correct treatment of cachexia? [Tisztában vagyunk-e a cachexia fogalmával és korrek kezelésével?]* Onkológia. 2011; 1(3): 183-186. [Hungarian]
4. **Bánhegyi RJ**, Rus-Gál PO, Martyin T, Hideghéty K, Pikó B. *The particularities of cachexia/anorexia syndrome in the elderly with chronic disease treatment. [A cachexia/anorexia szindróma sajátosságai időskorú krónikus betegek kezelésében.]* Bull Med Sci./Orv Tud Ért. 2011; 84(2): 79-84. [Hungarian]
5. Wagner R, Tabák ÁG, Fehlert E, Fritsche L, Jaghutriz BA, **Bánhegyi RJ**, Schmid SM, Staiger H, Machiacao F, Peter A, Häring HU, Fritsche A, Heni M. *Excessive fuel availability amplifies the FTO-mediated obesity risk: results from the TUEF and Whitehall II studies.* Sci Rep. 2017; 7(1): 15486. (IF: 4,61)
6. **Bánhegyi RJ**, Gazdag A, Rácz B, Beke S, **Fülöp N**. *Oncodiabetology I. Metabolic and molecular relationships between cancer and diabetes. [Onkodiabetológia I. Metabolikus és molekuláris összefüggések a rosszindulatú daganatok és a cukorbetegség között.]* Orv Hetil. 2022; 163(39): 1535-1543. [Hungarian] (IF: 0,707)
7. **Bánhegyi RJ**, Gazdag A, Rácz B, Szalai L, Wagner R, **Fülöp N**. *Oncodiabetology II. Antidiabetics and cancer prevention. [Onkodiabetológia I. Antidiabetikumok és rákmegelőzés.]* Orv Hetil. 2022; 163(40): 1575-1584. [Hungarian] (IF: 0,707)
8. **Bánhegyi RJ**, Veréb B, Gazdag A, Rácz B, Wagner R, **Fülöp N**, Pikó B. *Oncodiabetology III. The relationship of antineoplastic therapies and carbohydrate metabolism. [Onkodiabetológia III. Az antineoplasztikus terápiák és a szénhidrát-anyagcsere viszonya.]* Orv Hetil. 2022; 163(41): 1614-1628. [Hungarian] (IF: 0,707)
9. **Bánhegyi RJ**, Veréb B, Mátrai ÁA, Rácz B, Beke S. *Investigation of glycaemic and nutritional status of patients suffering from cancer. Oncodiabetology in clinical practice. [Daganatos betegek glykaemiás és tápláltsági állapotának vizsgálata. Onkodiabetológia a klinikai gyakorlatban.]* Orv Hetil. 2023; 164(23): 897-907. [Hungarian] (IF: 0,707)

9.2. Disszertációhoz kapcsolódó saját előadások

10. **Bánhegyi RJ**, Batta E, Pikó B. *Cachexia jelentősége a krónikus betegellátásban, különös tekintettel a daganatos betegségekre.* Juhász Károly Emlékülés, Gyula, 2009.12.10.
11. **Bánhegyi RJ**, Batta E, Pikó B. *2-es típusú diabetes mellitus okozta sekunder immunhiány következményei - Tumorok és infekciók a krónikus betegellátásban.* Intézményi Tudományos Ülés, Gyula, 2010.03.18.
12. **Bánhegyi RJ**, Rus-Gal PO, Martyin T, Pikó B. *Consequences of secondary immunodeficiency in type 2 diabetes: tumors and infections in clinical practice. [2-es típusú diabetes okozta sekunder immunhiány következményei: daganatok és fertőzések a klinikumban.]* Erdélyi Múzeum-

- Egyesület (EME) XX. Tudományos Ülésszak, Kézdivásárhely (Románia), 2010; Abstract: Bull Med Sci./Orv Tud Ért. 2010; 83(1Suppl): S2. [Hungarian]
13. **Bánhegyi RJ**, Rus-Gal PO, Batta E, Gombkötő L, Gyebnárné SJ, Pikó B. *Cachexia-syndroma a krónikus betegek ellátásában, különös tekintettel a daganatos kórképekre.* Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társasága (MAGYOT) V. Kongresszusa, Székesfehérvár, 2010; Abstract: Magy Onkol. 2010; 54(1Suppl)/Programfüzet: 21.
 14. **Bánhegyi RJ**, Rus-Gal PO, Nagy ÁK, Martyin T, Pikó B. *Immunodeficiency caused by diabetes, predisposition to infections and cancer risk in clinical practice. [Diabétesz okozta immundeficiencia, infekciós hajlam és tumorkockázat a klinikai gyakorlatban.]* Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság (MIFKMT) XXXVIII. Kongresszusa, Debrecen, 2010; Abstract: Infektol Klin Mikrobiol. 2010; 17(1Suppl)/Programfüzet: 30. [Hungarian]
 15. **Bánhegyi RJ**, Rus-Gál PO, Martyin T, Hideghéty K, Pikó B. *The particularities of cachexia/anorexia syndrome in the elderly with chronic disease treatment. [A cachexia/anorexia szindróma sajátosságai időskorú krónikus betegek kezelésében.]* Erdélyi Múzeum-Egyesület (EME) XXI. Tudományos Ülésszak, Szatmárnémeti (Románia), 2011; Abstract: Bull Med Sci./Orv Tud Ért. 2011; 84(1Suppl): S3-S4. [Hungarian]
 16. **Bánhegyi RJ**, Martyin T, Pikó B. *Antidiabetikus kezelés, mint újabb lehetőség a daganatok komplex terápiájában.* Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság (MEAT) XIII. Gyulai Endokrin Szimpóziuma, Gyula, 2011.06.24.
 17. **Bánhegyi RJ.** *Cukorbetegség és tumorkockázat.* VIII. Gyulai Onkológiai Napok (GYON), Gyula, 2011; Programfüzet: 10.
 18. **Bánhegyi RJ.** *Antidiabetikus kezelés, mint újabb lehetőség a daganatok komplex terápiájában.* Magyar Klinikai Onkológiai Társaság (MKOT) VII. Kongresszusa, Budapest, 2012; Abstract: OTSZ. 2012; 19(1Suppl): S9.
 19. **Bánhegyi RJ**, Pikó B. *Van-e összefüggés a rosszindulatú daganat és a cukorbetegség között? Saját tapasztalataink.* Onkológiai Szimpózium, Szeged, 2013.03.22.
 20. **Bánhegyi RJ**, Pikó B. *2-es típusú cukorbetegség és rosszindulatú daganatok viszonya.* Intézményi Tudományos Ülés, Gyula, 2013.10.29.
 21. Wagner R, Tabák ÁG, Fehlert E, Fritsche L, Jaghutriz BA, **Bánhegyi RJ**, Staiger H, Machiacao F, Häring HU, Fritsche A, Heni M. *Excessive fuel availability amplifies the obesity risk associated with FTO variation. Results from the TUEF and Whitehall II studies.* American Diabetes Association (ADA) 76th Scientific Sessions, New Orleans (United States), 2016; Abstract: Diabetes 2016; 65(1Suppl)
 22. **Bánhegyi RJ.** *A testtömegvesztés és a BMI hatása a túlélésre.* I. Szakmai továbbképzés, Békéscsaba, 2017.11.29.
 23. **Bánhegyi RJ.** *A testtömegvesztés és a BMI hatása a túlélésre.* II. Szakmai továbbképzés, Békéscsaba, 2018.03.20.

9.3. Disszertációtól független saját közlemények

24. Martyin T, **Bánhegyi RJ**, Bányai T. *Significance of microbiological test methods in the diagnosis of purulent meningitis. [Mikrobiológiai vizsgáló módszerek jelentősége a purulens meningitis diagnosztikájában.]* Bull Med Sci./Orv Tud Ért. 2003; 76(2): 169-172. [Hungarian]
25. **Bánhegyi RJ**, Fülöp F, Mellár E, Pikó B.: *The role of fulvestrant in the treatment of metastatic breast cancer. [A fulvesztrant helye a metasztatikus emlőrák kezelésében.]* LAM. 2013; 23(5-6): 289-292. [Hungarian]
26. **Bánhegyi RJ**, Mellár E, Pikó B. *The role of goserelin in the treatment of breast cancer. [A goszerelin helye az emlőrák kezelésében.]* LAM. 2014; 24(1-2): 57-59. [Hungarian]

27. Rózsa Á, Mellár E, Poczik S, **Bánhegyi RJ**, Soós P, Liechtenstein Zábrák J, Pikó B, Varga I, Ottlakán A. *Gastrointestinal locations of primary melanoma. [A primer melanoma malignum ritka gastrointestinalis lokalizációi.]* Magy Seb. 2014; 67(1): 9-14. [Hungarian]
 28. **Bánhegyi RJ**, Laczó I, Fülöp F, Mellár E, Pikó B. *The role of fulvestrant in the treatment of metastatic breast cancer: a case report.* J Steroids Hormon Sci. 2014; 5(2): 131-134.
 29. **Bánhegyi RJ**, Laczó I, Fülöp F, Mellár E, Csiffári M, Pikó B. *Fulvestrant and long progression-free survival: the case of our patient with metastatic breast cancer. [Fulvesztrant és hosszú progressziómentes túlélés: áttétes emlőrákos betegünk esete.]* LAM. 2014; 24(8-9): 459-461. [Hungarian]
 30. **Bánhegyi RJ**, Fülöp F., Pikó B. *Description of our tumor patient with multiorgan dissemination treated with fulvestrant. [Fulvesztranttal kezelt, sokszervi disszeminációval járó tumoros betegünk ismertetése.]* LAM. 2015; 25(1-2): 47-49. [Hungarian]
 31. **Bánhegyi RJ**, Vargáné TR, Zsilák J, Fülöp F, **Fülöp N**, Pikó B. *The place of palliative endocrine therapy in the treatment of our patient with premenopausal breast cancer. [A palliatív endokrin terápia helye premenopauzális emlőrákos betegünk kezelésében.]* LAM. 2015; 25(8-9): 375-376. [Hungarian]
 32. **Bánhegyi RJ**, Laczó I, Fülöp F, Pikó B. *Multiplex tumor disease: common genetics? Case report. [Multiplex daganatos betegség: közös genetika? Esetismertetés.]* Hematol Transzfuziol. 2016; 49(1): 55-58. [Hungarian]
 33. **Bánhegyi RJ**. *The place of liposomal doxorubicin in the treatment of metastatic breast cancer. Case report. [A liposzómális doxorubicin helye a metasztatikus emlőrák kezelésében. Esetismertetés.]* Medica Mentis. 2016; 4(1): 2-3. [Hungarian]
 34. **Bánhegyi RJ**. *Several side effects at once or with Emetron[®] against vomiting and diarrhea caused by chemotherapy. [Több mellékhatást egy csapásra, avagy Emetron[®]-nal a kemoterápia okozta hányás és hasmenés ellen.]* Monográfia. Richter Gedeon Rt. "Onkológiai hányáscsillapítás a gyakorlatban" országos pályázat/l. helyezett. 2016. [Hungarian]
 35. **Bánhegyi RJ**, Nagy ÁK, Lippai Z, Fülöp F, Rajtár M, Pikó B. *Fulvestrant treatment of breast cancer in a patient with severe comorbidities. [Fulvesztranttal szerzett tapasztalataink egy súlyosan komorbid emlőrákos betegünkénél.]* LAM. 2017; 27(4-5): 193-196. [Hungarian]
 36. **Bánhegyi RJ**. *How can long-term regression of metastatic breast cancer be achieved with a good quality of life? [Hogyan érhető el a metasztatikus emlőrák jó életminőséggel járó és hosszú ideig tartó regressziója?]* Medica Mentis. 2017; 5(1): 2. [Hungarian]
 37. **Bánhegyi RJ**. *Thrombosis prophylaxis and therapy in oncology practice. Interactive case reports. [Trombózis-profilaxis és -terápia az onkológiai gyakorlatban. Interaktív esetismertetések.]* MedicalOnline. 2017; 1(5). http://medicalonline.hu/kviz/megfejtés.php?q_id=429 [Hungarian]
 38. **Bánhegyi RJ**. *Let's choose the least evil so that the patient can live the best life! Thoughts on the margins of oncology support. [Válasszuk a legkisebb rosszat, hogy a beteg a legjobban élhessen! Gondolatok az onkológiai szupportáció margójára.]* Monográfia. Richter Gedeon Rt. "Onkológiai hányáscsillapítás a gyakorlatban" országos pályázat/Különdíj. 2017. [Hungarian]
 39. Varga C, Kálmán Z, Szakáll A, Drubits K, Koch M, **Bánhegyi RJ**, Oláh T, Pozsgai É, **Fülöp N**, Betlehem J. *ECG alterations suggestive of hyperkalemia in normokalemic versus hyperkalemic patients.* BMC Emerg Med. 2019, 19(1): 33.
- (IF: 1,5)**
40. **Bánhegyi RJ**. *Can Emetron[®] also be used to treat torticollis? [Torticollis esetén alkalmazhatunk akár Emetron[®] is?]* Monográfia. Richter Gedeon Rt. "Onkológiai hányáscsillapítás a gyakorlatban" országos pályázat/l. helyezett. 2019. [Hungarian]
 41. **Bánhegyi RJ**. *Bisphosphonate rotation instead of biological therapy. [Biológiai terápia helyett biszfoszfonát rotáció.]* Medica Mentis. 2021; 9(9): 6. [Hungarian]
 42. **Bánhegyi RJ**. *The prognostic significance of hormone levels and determining their optimal threshold value in grade 2 neuroendocrine tumors of the small intestine. [Hormonszintek*

- prognosztikai jelentősége és optimális küszöbértékek meghatározása a vékonybél grade 2 neuroendokrin tumoraiban.*] MedicalScanner Szakmai Szemle (online). 2022.05.11. [Hungarian]
43. **Bánhegyi RJ.** *Surprising improvement with atezolizumab in third line. [Meglepő javulás atezolizumabbal harmadik vonalban.]* Medica Mentis. 2022; 10(6): 6-7. [Hungarian]
44. Pikó B, Veréb B, **Bánhegyi RJ.** *You don't just have to titrate up. [Nem csak felfelé kell titrálni.]* Könyvfejezet (online) in: Csikós Á. Palliatív esetgyűjtemény. PTE ETK Egyetemi Továbbképzés. 2022; p64-68. http://www.etk.pte.hu/public/upload/files/efop343/PalliativEsetgyujtemeny_20221108.pdf [Hungarian]

9.4. Disszertációtól független saját előadások

45. **Bánhegyi RJ,** Martyin T, Bányai T. *Cukorbetegség infékcói a klinikumban.* Intézményi Tudományos Ülés, Gyula, 2002.03.28.
46. Várszegi Á, **Bánhegyi RJ,** Martyin T, Bányai T. *Mikrobiológiai vizsgálati módszerek jelentősége a purulens meningitis diagnosztikájában.* Intézményi Tudományos Ülés, Gyula, 2003.03.13.
47. **Bánhegyi RJ.** *Hepatitis C vírusfertőzésről általában.* ÁNTSZ Továbbképzés. Gyula, 2003.04.01.
48. **Bánhegyi RJ,** Várszegi Á, Martyin T, Bányai T. *A diabetes mellitus és az infékcók kapcsolata a klinikai gyakorlatban.* Fiala Diabetológusok VI. Országos Találkozója és Továbbképzése, Gyula, 2003; Abstract: Diabetol Hung. 2003; 11(1Suppl): S19.
49. Várszegi Á, **Bánhegyi RJ,** Martyin T, Bányai T. *Fiala Budd-Chiari szindrómás nőbeteg esetismertetése.* Magyar Belgyógyász Társaság (MBT) Dél-Magyarországi Decentrumának XXXIV. Vándorgyűlése, Baja, 2003; Abstract: Programfüzet.
50. Martyin T, Várszegi Á, **Bánhegyi RJ,** Bányai T. *Significance of microbiological test methods in the diagnosis of purulent meningitis. [Mikrobiológiai vizsgálati módszerek jelentősége a purulens meningitis diagnosztikájában.]* Erdélyi Múzeum-Egyesület (EME) XIII. Tudományos Ülészak, Sepsiszentgyörgy (Románia), 2003; Abstract: Bull Med Sci./Orv Tud Ért. 2003; 76(1Suppl): S86. [Hungarian]
51. **Bánhegyi RJ,** Várszegi Á, Martyin T, Bányai T. *Diabetes mellitus és infékcók kapcsolata a klinikai gyakorlatban.* Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság (MIFKMT) XXXI. Kongresszusa, Gyula, 2003; Abstract: Infektol Klin Mikrobiol. 2003; 10(1Suppl): S4.
52. Martyin T, Várszegi Á, **Bánhegyi RJ,** Mikula N, Bányai T. *Gennyves agyhártyagyulladás diagnosztikájában és kezelésében szerzett tapasztalataink.* Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság (MIFKMT) XXXI. Kongresszusa, Gyula, 2003; Abstract: Infektol Klin Mikrobiol. 2003; 10(1Suppl): S11.
53. **Bánhegyi RJ.** *Hepatitis C vírus infékcó az egészségügyi dolgozók körében.* ÁNTSZ Továbbképzés, Szeghalom, 2004.05.05.
54. **Bánhegyi RJ,** Bassam A, Csomós P, Máténé M, Fodor L, Pikó B. *Pseudothrombocytopenia jelentősége a klinikumban.* Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság (MHTT) XX. Kongresszusa, Budapest, 2005; Abstract: Hematol Transzfuziol. 2005; 38(1Suppl): S6.
55. Bassam A, **Bánhegyi RJ,** Szegedi I, Demeter J, Pfliegler G, Borbényi Z, Pikó B. *Disszeminált intravasalis alvadás (DIC), mint első daganatjel.* Magyar Haematológiai és Transzfúziológiai Társaság (MHTT) XX. Kongresszusa, Budapest, 2005; Abstract: Hematol Transzfuziol. 2005; 38(1Suppl): S9.
56. **Bánhegyi RJ.** *C-virushepatitisek.* ÁNTSZ Továbbképzés, Békéscsaba, 2005.11.08.
57. **Bánhegyi RJ,** Bassam A, Csomós P, Olasz M, Fodor L, Pikó B. *A pseudothrombocytopenia jelentősége az onkológiában.* Magyar Onkológusok Társaságának (MOT) XXVI. Kongresszusa, Budapest, 2005; Abstract: Magy Onkol. 2005; 49(1Suppl)/Programfüzet: 57.
58. Bassam A, **Bánhegyi RJ,** Szegedi I, Demeter J, Dank M, Pfliegler G, Pikó B. *Disszeminált intravasalis alvadás (DIC), mint első daganatos jel.* Magyar Onkológusok Társaságának (MOT) XXVI. Kongresszusa, Budapest, 2005; Abstract: Magy Onkol. 2005; 49(1Suppl)/Programfüzet: 28.

59. **Bánhegyi RJ**, Csiffári M, Rus-Gal PO, Fülöp F, Varga I, Pikó B. *Tirozin-kináz inhibitorral kezelt előrehaladott veserákos betegünk ritka esete*. Intézményi Tudományos Ülés, Gyula, 2010.04.08.
60. **Bánhegyi RJ**, Csiffári M, Rus-Gal PO, Fazekas O, Szabó B, Fülöp F, Varga I, Pikó B. *Tirozin-kináz inhibitorral kezelt előrehaladott veserákos betegünk ritka esete*. Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társasága (MAGYOT) V. Kongresszusa, Székesfehérvár, 2010; Abstract: Magy Onkol. 2010; (1Suppl)/Programfüzet: 22.
61. **Bánhegyi RJ**, Rus-Gál PO, Szabó Z, Csiffári M, Fazekas O, Fülöp F, Varga I, Pikó B. *Sunitinibbel kezelt, előrehaladott veserákos betegünk esete*. Magyar Klinikai Onkológiai Társaság (MKOT) VI. Kongresszusa, Budapest, 2010; Abstract: OTSZ. 2010; 17(1Suppl): S5.
62. Martyn T, **Bánhegyi RJ**, Bányai T. *Microbiological diagnosis and treatment of acute purulent meningitis. 15 years of experience. [A heveny purulens meningitis mikrobiológiai diagnosztikája és kezelése. 15 év tapasztalatai.]* Erdélyi Múzeum-Egyesület (EME) XXI. Kongresszusa, Szatmárnémeti (Románia), 2011; Abstract: Bull Med Sci./Orv Tud Ért. 2011; 84(1Suppl): S35-S36. [Hungarian]
63. Martyn T, **Bánhegyi RJ**, Bányai T. *A heveny gennyes agyhártyagyulladás diagnosztikája és kezelése - 15 év tapasztalatai*. Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság (MIFKMT) XXXIX. Kongresszusa, Pécs, 2011; Abstract: Infektol Klin Mikrobiol. 2011; 18(1Suppl)/Programfüzet: 33.
64. **Bánhegyi RJ**. *MTOR-kináz-gátlóval kezelt veserákos betegünk esete*. VIII. Gyulai Onkológiai Napok (GYON), Gyula, 2011; Programfüzet: 9.
65. **Bánhegyi RJ**, Csiffári M, Varga I, Pikó B. *MTOR-kináz-gátló everolimusszal kezelt előrehaladott veserákos betegünk esete*. Magyar Onkológusok Társaságának (MOT) XXIX. Kongresszusa, Budapest, 2011; Abstract: Magy Onkol. 2011; 55(1Suppl): S8.
66. **Bánhegyi RJ**, Pikó B. *Fájdalomcsillapítás az onkológiában*. Szakmai továbbképzés családorvosok számára (XXII/10. Alapellátási Szabadegyetem), Győr, 2012.06.09.
67. Pikó B, **Bánhegyi RJ**. *Daganatos betegek fájdalomcsillapítása. Régi és új elvek. Bevált szerek*. Szakmai továbbképzés családorvosok és belgyógyászok számára, Budapest, 2012.09.15.
68. Pikó B, **Bánhegyi RJ**, Bassam A. *Mit tegyünk, ha daganatos betegünk fájdalomra panaszkodik?* Magyarországi Fájdalom Társaság (MFT) Kongresszusa, Szeged, 2012.11.16-17.
69. **Bánhegyi RJ**, Csiffári M, Pikó B. *A lapatinib helye az emlőrák kezelésében. Egy esetünk rövid ismertetése*. Intézményi Tudományos Ülés, Gyula, 2013.04.11.
70. Pikó B, **Bánhegyi RJ**, Bassam A. *Az onkoteam-ek szabályozása és példa a gyakorlati kivitelezésre*. DEOEC Onkológiai Tanszék Tudományos Ülése, Debrecen, 2013.05.12.
71. Szabó HE, Szabó Z, Veréb B, Laczó I, **Bánhegyi RJ**, Groska E, Thurzó L, Pikó B. *Méhnyakdaganatos betegek kezelésével centrumunkban szerzett tapasztalataink*. Magyar Sugárterápiás Társaság (MST) XI. Kongresszusa, Tihany, 2013; Abstract: Programfüzet 72. https://www.doki.net/tarsasag/sugarterapia/upload/sugarterapia/document/MST_2013_programfuzet.pdf?web_id
72. Pikó B, **Bánhegyi RJ**, Bassam A. *Mit is fogtunk - "Isten lábát" vagy "törököt"? (Néhány gondolat az onkoteamek-vel kapcsolatban.)* Magyar Onkológusok Társaságának (MOT) XXX. Kongresszusa, Pécs, 2013; Abstract: Magy Onkol. 2013; 57(1Suppl): S73.
73. **Bánhegyi RJ**, Pikó B. *Daganatos betegek fájdalomcsillapítása a gyakorlatban*. Szakmai továbbképzés családorvosok és belgyógyászok számára, Szeged, 2013.12.07.
74. **Bánhegyi RJ**, Bassam A, Pikó B. *Avastin-paclitaxel-carboplatin kombinációval kezelt petefészekrákos betegünk szokatlan kórlefolyást mutató esete. "Stratégiai kérdések a petefészekrák kezelésében"* Roche Petefészekrák Szimpózium (RIME), Velence, 2014.05.09-10.
75. **Bánhegyi RJ**, Dimák S., Laczó I, Csiffári M, Pikó B. *A fulvesztrant helye a metasztatikus emlőrák kezelésében. Esetismertetés*. Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társasága (MAGYOT) VII. Kongresszusa, Budapest, 2014; Abstract: Magy Onkol. 2014, 58(1Suppl)/Programfüzet: 11.

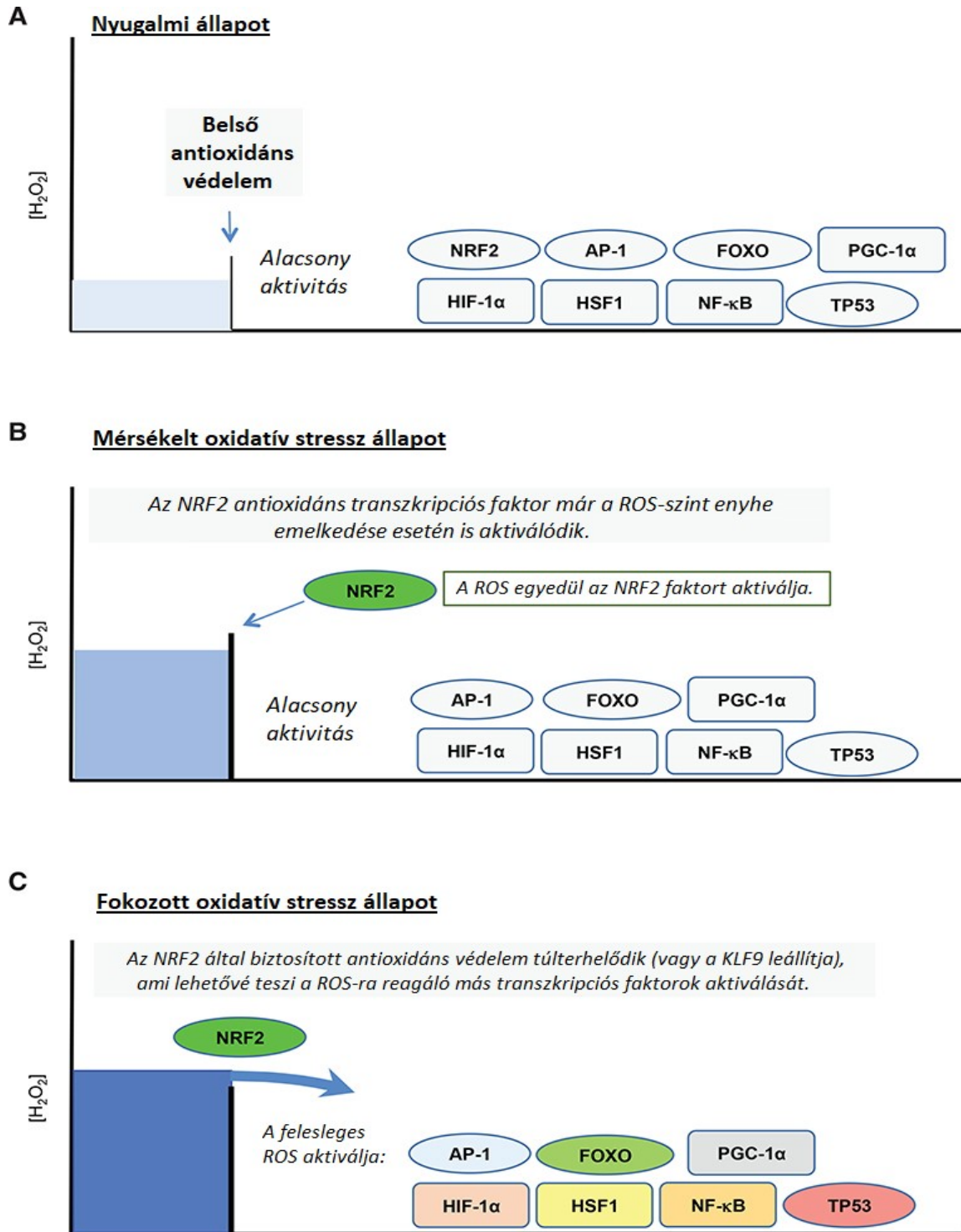
76. **Bánhegyi RJ**, Dimák S, Csiffári M, Pikó B. *A lapatinib helye az emlőrák kezelésében egy esetünk tükrében*. Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társasága (MAGYOT) VII. Kongresszusa, Budapest, 2014; Abstract: Magy Onkol. 2014; 58(1Suppl)/Programfüzet: 12.
77. Komolainé PM, Pikó B, Rokszinné ÁA, **Bánhegyi RJ**, Bassam A., Dimák S. *Citosztatikus keverékinfúziók előállítása a Békés Megyei Pándy Kálmán Kórházban*. Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társaságának (MAGYOT) VII. Kongresszusa, Budapest, 2014; Abstract: Magy Onkol. 2014; 58(1Suppl)/Programfüzet: 24.
78. Pikó B, Bassam A, **Bánhegyi RJ**, Csiffári M, Zsilák J, Csikósné ME. *Még egyszer az onkoteam-ről – A mindennapok nehézségei*. Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társaságának (MAGYOT) VII. Kongresszusa, Budapest, 2014; Abstract: Magy Onkol. 2014; 58(1Suppl)/Programfüzet: 36.
79. **Bánhegyi RJ**, Laczó I, Fülöp F, Mellár E, Csiffári M, Pikó B. *Goszerelin terápia az emlőrák kezelésében*. Magyar Klinikai Onkológiai Társaság (MKOT) VIII. Kongresszusa, Budapest, 2014; Abstract: Klin Onkol. 2014; 1(1Suppl): S35.
80. **Bánhegyi RJ**, Laczó I, Bassam A, Csiffári M, Fülöp F, Mellár E, Horváth I, Pikó B. *Bevacizumab-paclitaxel-carboplatin kombinációval kezelt ovariumtumoros betegünk szokatlan kórlefolást mutató esete*. Magyar Klinikai Onkológiai Társaság (MKOT) VIII. Kongresszusa, Budapest, 2014; Abstract: Klin Onkol. 2014, 1(1Suppl): S41.
81. Pikó B, Török E, Bassam A, **Bánhegyi RJ**, Laczó I. *Differenciál-diagnosztikai nehézséget okozó multiplex hasfali terimék*. Magyar Klinikai Onkológiai Társaság (MKOT) VIII. Kongresszusa, Budapest, 2014; Abstract: Klin Onkol. 2014; 1(1Suppl): S17-S18.
82. **Bánhegyi RJ**, Fülöp F, Pikó B. *Xofigo – Mit gondol az orvos és mit érez a beteg?* VI. Bayer Onkológiai Szeminárium, Gárdony, 2015.03.06-07.
83. **Bánhegyi RJ**, Fülöp F, Pikó B. *A mCRC komplex kezelési stratégiájának szemléltetése egy disszeminált vastagbélrákos betegünk esetén keresztül*. "Stratégiai kérdések a colorectalis carcinoma kezelésében" Roche CRC Szimpózium (RIME), Velence, 2015.03.20-21.
84. **Bánhegyi RJ**, Pikó B. *Avastinnal kezelt metasztatikus colorectalis beteg esetének bemutatása*. Onkológiai Tudományos Ülés (Roche Szeminárium), Gyula, 2015. 05.11.
85. **Bánhegyi RJ**. *Emlőrákos betegnek mikor van szüksége thrombosis-profilaxisra? Esetismertetések*. Sanofi Onkológiai Szimpózium, Szeged, 2015.06.24.
86. **Bánhegyi RJ**, Laczó I, Kis A, Szabó HE, Csiffári M, Fülöp F, Pikó B. *A mCRC komplex kezelési stratégiájának szemléltetése egy hosszan túlélő betegünk esetében*. Magyar Onkológusok Társaságának (MOT) XXXI. Kongresszusa, Budapest, 2015; Abstract: Magy Onkol. 2015; 59(1Suppl): S6.
87. **Bánhegyi RJ**. *Új korszak a mBC elsővonalas kezelésében – Kettős HER2-gátlás. „Új lehetőségek a HER2-pozitív emlőrák terápiájában”* Onkológiai Tudományos Ülés (Roche Szeminárium), Gyula, 2015.11.25.
88. **Bánhegyi RJ**, Fülöp F, Pikó B. *Egy regorafenibbel is kezelt, hosszan túlélő betegünk esete*. IX. Bayer Onkológiai Szeminárium, Budapest, 2016.02.05.
89. Pikó B, **Bánhegyi RJ**, Laczó I, Bassam A, Csikósné ME, Vargáné TR. *Elkerülhető hibáink – elkerülhető idővesztés a méltányossági gyógyszer támogatásban*. Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társaságának (MAGYOT) VIII. Kongresszusa, Budapest, 2016; Abstract: Magy Onkol. 2016, 60(1Suppl)/Programfüzet 28. https://issuu.com/misandbos/docs/magyot_2016_elso_ertesito_pages
90. **Bánhegyi RJ**, Pikó B. *A kemoterápia okozta anaemia kezelése és finanszírozása onkológiai indikációkban*. "Onkológia és hematológia határterületei" Sandoz Szimpózium, Szeged, 2016.09.09.
91. Laczó I, Pikó B, **Bánhegyi RJ**, Veréb B, Vendrey R. *Enzalutamiddal szerzett tapasztalataink metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinomás betegek kezelésében*. Magyar Klinikai

- Onkológiai Társaság (MKOT) IX. Kongresszusa, Budapest, 2016; Abstract: Klin Onkol. 2016; 3(3Suppl): S35.
92. **Bánhegyi RJ.** *A VTE profilaxis helyzete a gyulai Megyei Onkológiai Központban 2016-ban.* Sanofi Onkológiai Szimpózium, Szeged, 2016.11.23.
 93. **Bánhegyi RJ.** *Célzott terápiák és metasztazektómia - Lehetőségek, remények és csalódások egy vastagbélrákos betegünk kórlefolyása során.* Roche Oncoforum, Siófok, 2017.03.24-25.
 94. **Bánhegyi RJ,** Laczó I, Pikó B. *Célzott terápia és metasztazektómia colorectalis carcinoma esetén.* Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társaságának (MAGYOT) Szimpóziuma, Budapest, 2017; Programfüzet. <https://magyot2017.misandbos.hu/#program>
 95. **Bánhegyi RJ.** *Egy everolimusszal kezelt emlőrákos betegünk esete.* Novartis Szimpózium, Szeged, 2017.11.24.
 96. **Bánhegyi RJ,** Fülöp F, Pikó B. *Egy tüdőrákos betegünk hosszú ideig tartó túlélése bevacizumabbal.* Roche Oncoforum, Siófok, 2018.02.23-24.
 97. **Bánhegyi RJ.** *Egy tüdőrákos, duplex tumoros beteg esete.* Roche Szimpózium, Budapest, 2018.08.14.
 98. **Bánhegyi RJ.** *Metasztazektómia és szomatosztatin-analóg terápia komplett remisszióval.* Novartis Szimpózium, Szeged, 2018.11.23.
 99. **Bánhegyi RJ.** *Másodvonalis anti-VEGF terápiával évek óta egyensúlyban lévő rectum tumor.* Roche Oncoforum, Siófok, 2019.03.29-30.
 100. **Bánhegyi RJ.** *A siker kulcsa a neuroendokrin tumorok onkoterápiájában - Interdiszciplináris együttműködés.* Békés Megyei Neuroendokrin Kerekasztal, Békéscsaba, 2019.11.18.
 101. **Bánhegyi RJ.** *NET az onkológus szemszögéből.* "Fókuszban az onkológia" IPSEN Szimpózium (online), 2021.02.25.
 102. Csikósné ME, Pikó B, **Bánhegyi RJ.** *Online onkoteam.* Magyar Onkológusok Társasága (MOT) XXXIV. Kongresszusa, 2021; Abstract: Magy Onkol. 2021; 65(1Suppl): S17.

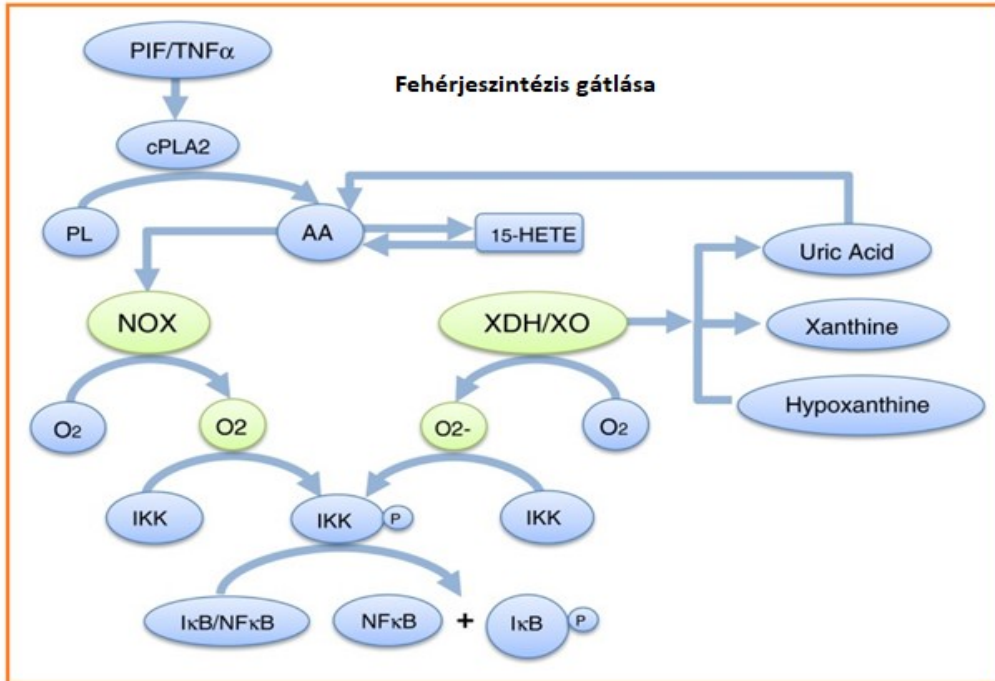
10. MELLÉKLETEK

10.1. A disszertációhoz kapcsolódó saját ábrák és táblázatok

15. ábra | NRF2-indukált antioxidáns védelem szintjei.

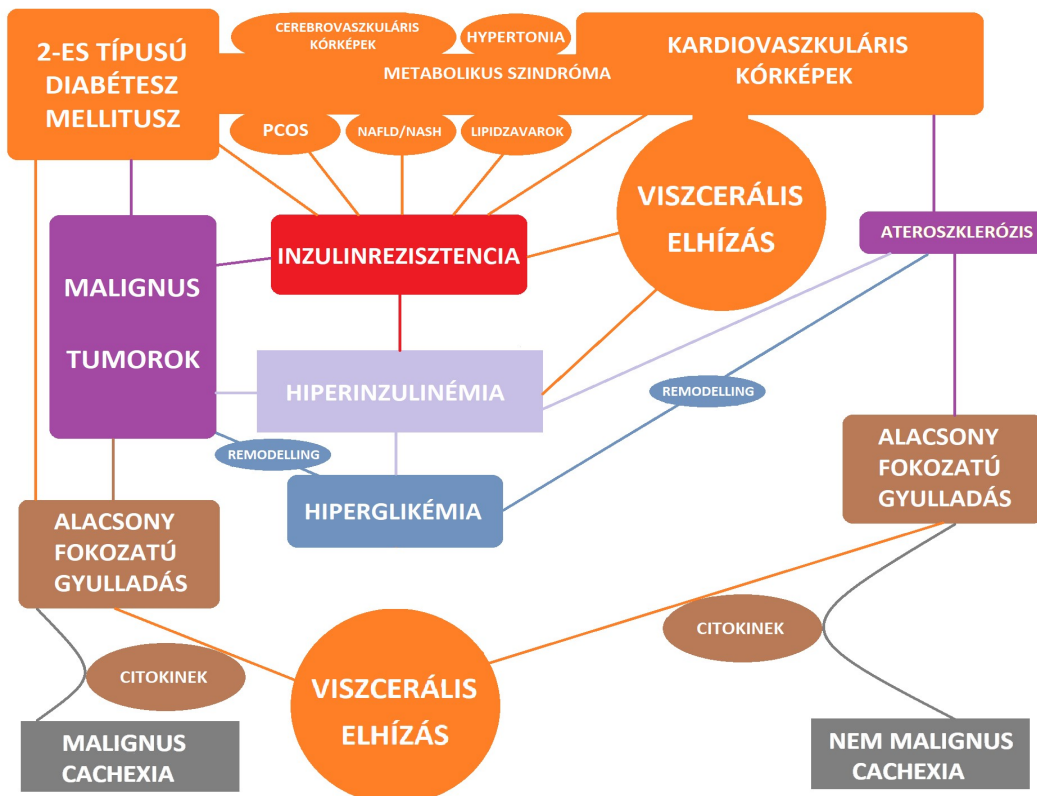


16. ábra | NOX hatása a transzkripciós faktorokra és a fehérjeszintézisre.



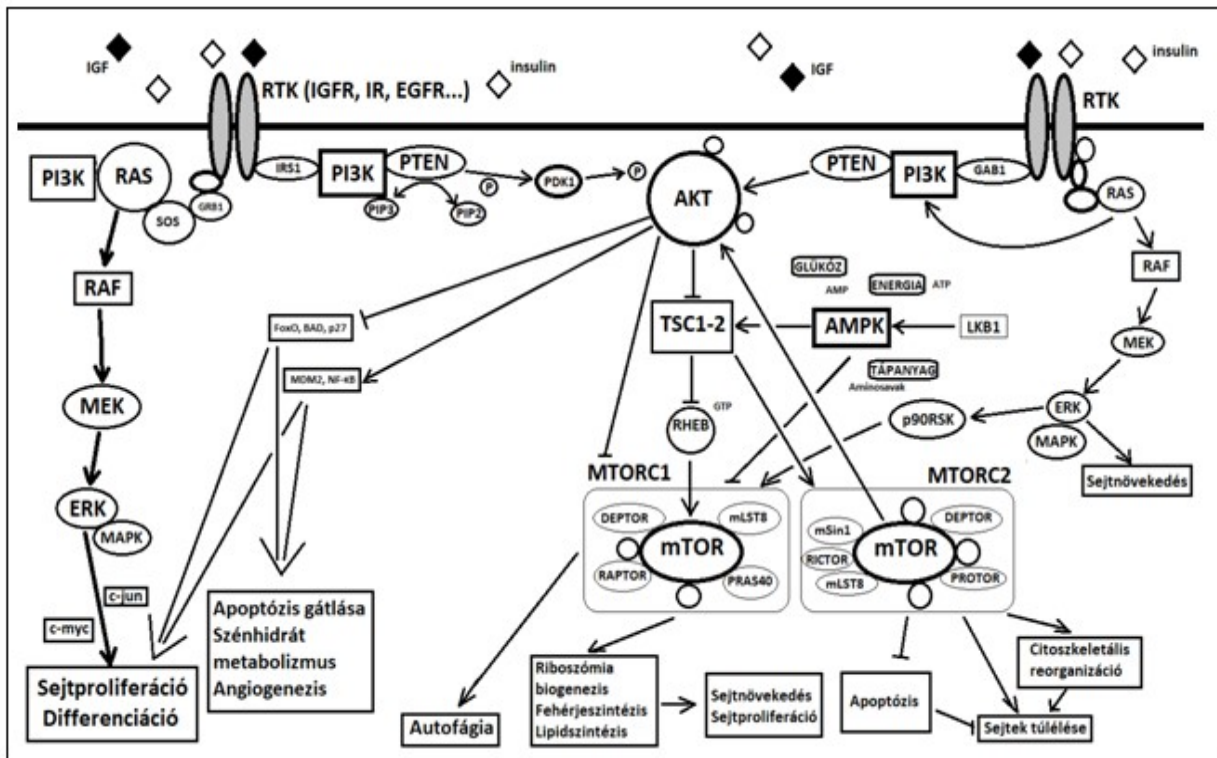
[Forrás: Vaughan, et al. *Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2013][42]

17. ábra | Viszcerális elhízás, 2-es típusú cukorbetegség és onkogenezis metabolikus viszonyai.



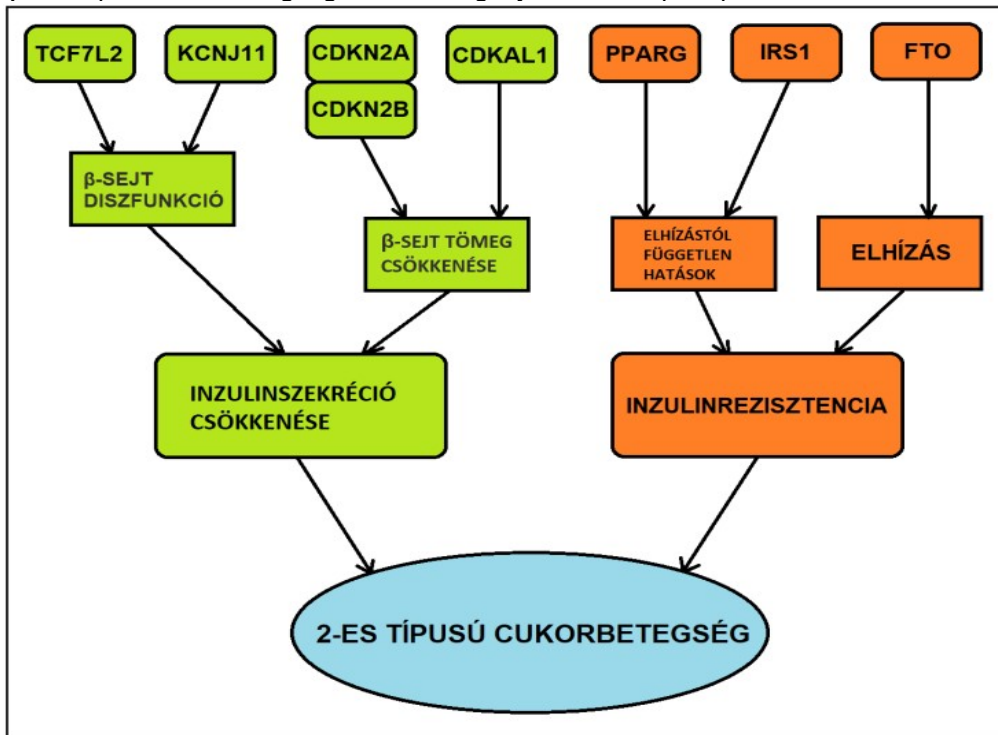
[Saját ábra]

18. ábra | RAS- és PI3K-útvonalak viszonya. Molekuláris kapcsolódási pontok a 2-es típusú diabétesz és a malignus daganatok kialakulásában.



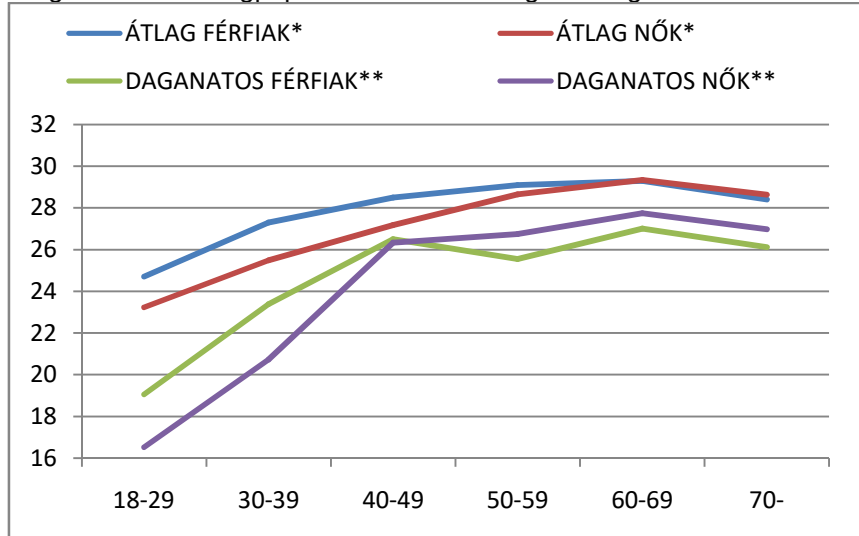
[In: Bánhegyi, et al. *Onkodiabetológia I. Metabolikus és molekuláris összefüggések a rosszindulatú daganatok és a cukorbetegség között.* Orv Hetil. 2022][19][Saját ábra]

19. ábra | 2-es típusú cukorbetegség kandidáns génjeinek szerepe a patomechanizmusban.



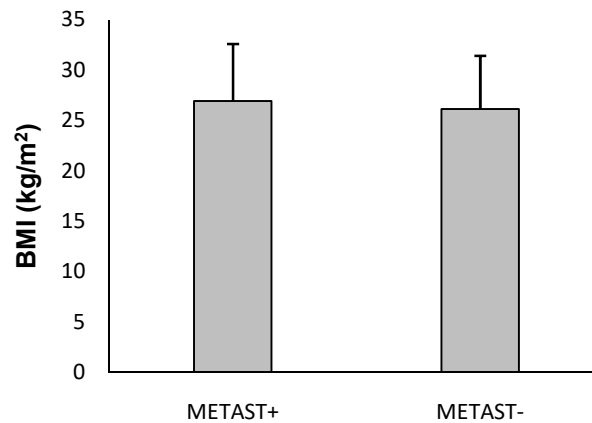
[Forrás: McCarthy, et al. *Learning from molecular genetics...* Diabetes. 2008/Basile, et al. *Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity...* Int J Endocrinol. 2014][88, 94][Saját ábra]

20. ábra | BMI megoszlása az átlagpopulációban és a vizsgált betegek közt nemek szerint.

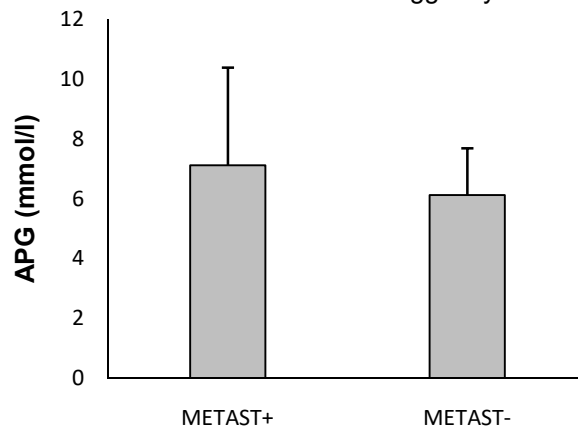


Az átlagpopulációhoz viszonyítva a daganatos férfiak és nők BMI értékei hasonló megoszlást mutatnak, de az egyes nemeket reprezentáló görbék minden életkori dekádban az átlagpopuláció görbéi alatt maradnak. [*: Rurik, et al. A public health threat in Hungary: obesity, 2013. BMC Public Health. 2014, **: Saját adatok][4]

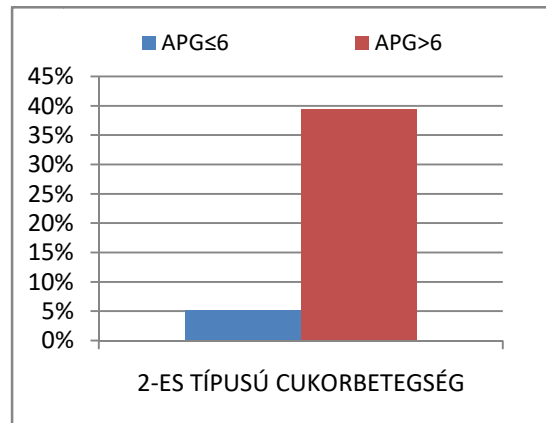
21. ábra | Felvételi BMI változása a tumorstádium függvényében.



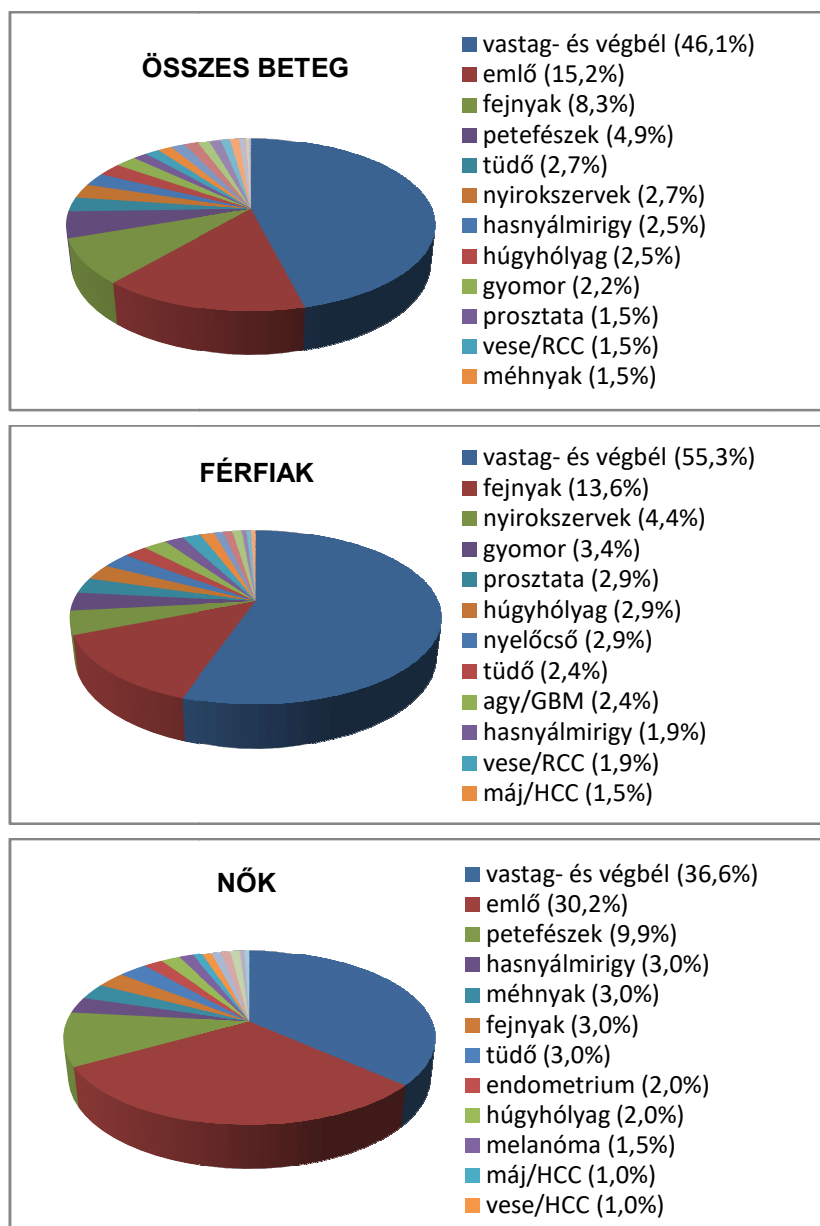
22. ábra | Felvételi vércukorszint változása a tumorstádium függvényében.



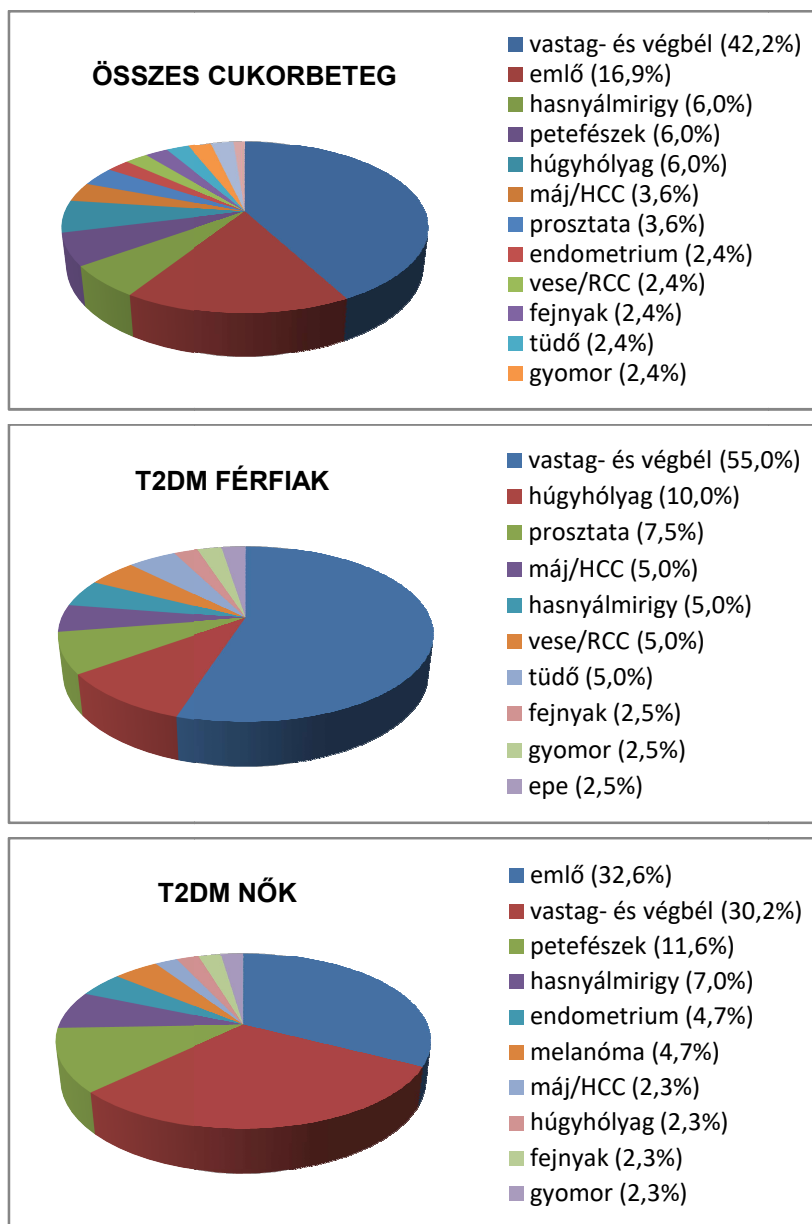
23. ábra | 2-es típusú cukorbetegség aránya a felvételi vércukorszint függvényében.



24. ábra | Daganatok gyakorisága a teljes vizsgált populációban és nemek szerint.



25. ábra | Daganatok gyakorisága a teljes diabéteszes alcsoportban és nemek szerint.



13. táblázat | Antidiabetikus terápiák tumorkockázati szerepének összehasonlítása.

"A" Antidiabetikum	Rákmortalitás kockázata	"B" Antidiabetikum
Metformin	1,48x	Szulfanilureák
Metformin	1,06x	Szulfanilureák/Metformin
Metformin	1,76x	Inzulin
Szulfanilureák	0,67x	Metformin
Szulfanilureák	0,71x	Szulfanilureák/Metformin
Szulfanilureák	1,18x	Inzulin

[Forrás: Bowker, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*. 2006][177]

14. táblázat | Glükometabolikus nemkívánatos hatások.

NEMKÍVÁNT HATÁS	SÚLYOSSÁGI FOK (GRADE)				
	1	2	3	4	5
Hiperglikémia	6<FPG≤8,9 mmol/l	8,9<FPG≤13,9 mmol/l	13,9<FPG≤27,8 mmol/l és/vagy hospitalizáció	FPG>27,8 mmol/l és/vagy életveszélyes szövődmények (HHNS/DKA)	Halál
Glükóz-intolerancia	Tünetmentes. Csak megfigyelés indokolt. Beavatkozás nem szükséges.	Tüneteket okoz. Étrendi változtatás vagy NIAD indokolt.	Mindennapi étettevékenység et zavaró tüneteket okoz. Inzulin adása szükséges.	Életveszélyes szövődményt okoz. Sürgős beavatkozás indokolt.	Halál
Hipoglikémia	3,5>RPG≥3,0 mmol/l	3,0>RPG≥2,2 mmol/l	2,2>RPG≥1,7 mmol/l	RPG<1,7 mmol/l	Halál

[Forrás: NCI CTCAE 5.0 toxicitási kézikönyv. 2017/Bánhegyi, et al. Onkodiabetológia III. Az antineoplasztikus terápia és a szénhidrát-anyagcsere viszonya. Orv Hetil. 2022][148, 220]

10.2. Mellékletek ábráinak és táblázatainak saját rövidítésjegyzéke²

AA = arachidonsav; **BAD** = bcl-2-asszociált halálpromóter; **cPLA** = citoszolikus foszfolipáz A; **CTCAE** = Közös Terminológiai Kritériumok Nemkívánatos Eseményekhez; **DEPTOR** = mTOR-ral reagáló DEP domént tartalmazó fehérje; **DKA** = diabéteszes ketoacidózis; **GRB** = növekedési faktor receptorhoz kötött fehérje; **GTP** = guanozin-trifoszfát; **HETE** = hidroxieikozatetraénsav; **HHNS** = hiperozmoláris hiperglikémiás nem ketózis szindróma; **HIF** = hipoxiával indukálható faktor; **HSF** = hősokk (transzkripció) faktor; **IκB** = kappa könnyű polipeptid génfokozó nukleáris faktor B-sejt inhibitorokban; **IKK** = nukleáris faktor kappa-B kináz béta alegységének inhibitora; **IR** = inzulin-receptor; **KLF** = Krüppel-szerű faktor; **Mad** = MXD1 gén által kódolt fehérje; **MaX** = myc-asszociált X faktor; **mLST** = mTOR-asszociált "halálos" SEC13(S. cerevisiae) homológ fehérje; **mSin** = mTOR-asszociált stressz-aktivált protein-kinázzal reagáló fehérje; **NCI** = Nemzeti Rákkutató Intézet; **p90RSK** = p90 riboszómális S6 kináz; **PDK** = piruvát-dehidrogenáz kináz; **PGC** = PPARG koaktivátor; **PIF** = proteolízist indukáló faktor; **PIP** = foszfatidil-inozitol-foszfát; **PL** = foszfolipid(ek); **PRAS40** = 40 kDa tömegű prolin-gazdag AKT-szubsztrát; **PROTOR** = RICTOR-1-gyel megfigyelt prolin-gazdag fehérje; **RAPTOR** = mTOR szabályozásához asszociált fehérje; **RHEB** = mTORC1-hez kötődő, "agyban dúsított", RAS homológ fehérje; **RICTOR** = mTORC2-höz kötődő, rapamicin-refrakter fehérje; **RTK** = receptor tirozin-kináz; **SOS** = son of sevenless; **XDH** = xantin-dehidrogenáz; **XO** = xantin-oxidáz

² A dolgozat szövegében is előforduló rövidítések a 6. oldalon lévő Rövidítések jegyzékében található.

10.3. Ábrák jegyzéke

1. ábra: Obezitással összefüggő szövődmények és betegségek. [Saját ábra. 2023].....	10
2. ábra: <i>FTO</i> gén, mint az elhízás és malignus daganatok egyik közös genetikai alapja. [Forrás: Lan, et al. <i>FTO - a common genetic basis for obesity and cancer. Front Genet. 2020</i>].....	27
3. ábra: BMI változása a vércukor- és a trigliceridszint függvényében. [Saját ábra. In: Wagner, et al. <i>Excessive fuel availability amplifies the FTO-mediated obesity risk: results from the TUEF and Whitehall II studies. Sci Rep. 2017</i>].....	41
4. ábra: <i>FTO</i> genotípusok és BMI kapcsolata a vércukor- és trigliceridszint függvényében. [Saját ábra. In: Wagner, et al. <i>Excessive fuel availability amplifies the FTO-mediated obesity risk: results from the TUEF and Whitehall II studies. Sci Rep. 2017</i>].....	42
5. ábra: Kockázati allélek számának kapcsolata a vércukorszinttel a BMI-változás tükrében. [Saját ábra. In: Wagner, et al. <i>Excessive fuel availability amplifies the FTO-mediated obesity risk: results from the TUEF and Whitehall II studies. Sci Rep. 2017</i>].....	43
6. ábra: <i>FTO</i> genotípusok és glikémia kapcsolata a testsúly változásának tükrében. [Saját ábra. In: Wagner, et al. <i>Excessive fuel availability amplifies the FTO-mediated obesity risk: results from the TUEF and Whitehall II studies. Sci Rep. 2017</i>].....	44
7. ábra: Obezitás részaránya életkori dekádok szerint. [Saját ábra. In: Bánhegyi, et al. <i>Daganatos betegek glykaemiás és tápláltsági állapotának vizsgálata. Onkodiabetológia a klinikai gyakorlatban. Orv Hetil. 2023/Forrás: Rurik, et al. A public health threat in Hungary: obesity, 2013. BMC Public Health. 2014/Központi Statisztikai Hivatal 2013. www.ksh.hu/interaktiv/korfak/orszag.html/Saját adatok</i>].....	50
8. ábra: 2-es típusú diabétesz részaránya életkori dekádok szerint. [Saját ábra. In: Bánhegyi, et al. <i>Daganatos betegek glykaemiás és tápláltsági állapotának vizsgálata. Onkodiabetológia a klinikai gyakorlatban. Orv Hetil. 2023/Forrás: Kempler, et al. Prevalence and financial burden of type 2 diabetes mellitus in Hungary between 2001-2014 - results of the analysis of the National Health Insurance Fund database. Diabetol Hung. 2016/Saját adatok</i>].....	50
9. ábra: Metasztatikus stádium aránya a felvételi BMI függvényében. [Saját ábra. 2023].....	51
10. ábra: Metasztatikus stádium aránya a felvételi vércukorszint függvényében. [Saját ábra. 2023].....	52
11. ábra: 2-es típusú cukorbetegség aránya a felvételi BMI függvényében. [Saját ábra. 2023].....	53

12. ábra: Felvételi BMI és vércukorszint összefüggései. [Saját ábra. 2023].....	53
13. ábra: 2-es típusú cukorbetegség és metasztatikus stádium viszonya. [Saját ábra. 2023].....	54
14. ábra: Metforminnal kezelt diabéteszes rákbetegek felvételi vércukorszintjeinek megoszlása. [Saját ábra. In: Bánhegyi, et al. Daganatos betegek glykaemiás és tápláltsági állapotának vizsgálata. Onkodiabetológia a klinikai gyakorlatban. Orv Hetil. 2023].....	61
15. ábra: NRF2-indukált antioxidáns védelem szintjei. (Mellékletek) [Forrás: Hayes, et al. Oxidative stress in cancer. Cancer Cell. 2020].....	94
16. ábra: NOX hatása a transzkripciós faktorokra és a fehérjeszintézisre. (Mellékletek) [Forrás: Vaughan, et al. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2013].....	95
17. ábra: Viszcerális elhízás, 2-es típusú cukorbetegség és onkogenezis metabolikus viszonyai. (Mellékletek) [Saját ábra. 2023].....	95
18. ábra: RAS- és PI3K-útvonalak viszonya. Molekuláris kapcsolódási pontok a 2-es típusú cukorbetegség és a malignus daganatok kialakulásában. (Mellékletek) [Saját ábra. In: Bánhegyi, et al. Onkodiabetológia I. Metabolikus és molekuláris összefüggések a rosszindulatú daganatok és a cukorbetegség között. Orv Hetil. 2022].....	96
19. ábra: 2-es típusú cukorbetegség kandidáns génjeinek szerepe a patomechanizmusban. (Mellékletek) [Saját ábra. Forrás: McCarthy, et al. Learning from molecular genetics... Diabetes. 2008/Basile, et al. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity... Int J Endocrinol. 2014].....	96
20. ábra: BMI megoszlása az átlagpopulációban és a vizsgált betegek közt nemek szerint. (Mellékletek) [Saját ábra. Forrás: Rurik, et al. A public health threat in Hungary: obesity, 2013. BMC Public Health. 2014/Saját adatok].....	97
21. ábra: Felvételi BMI változása a tumorstádium függvényében. (Mellékletek) [Saját ábra. 2023].....	97
22. ábra: Felvételi vércukorszint változása a tumorstádium függvényében. (Mellékletek) [Saját ábra. 2023].....	97
23. ábra: 2-es típusú cukorbetegség aránya a felvételi vércukorszint függvényében. (Mellékletek) [Saját ábra. 2023].....	98
24. ábra: Daganatok gyakorisága a teljes vizsgált populációban és nemek szerint. (Mellékletek) [Saját ábra. 2023].....	98
25. ábra: Daganatok gyakorisága a teljes diabéteszes alcsoportban és nemek szerint. (Mellékletek) [Saját ábra. 2023].....	99

10.4. Táblázatok jegyzéke

- 1. táblázat:** Obezitásért felelős néhány gén FBL és GWA vizsgálatokkal igazoltan. [Saját táblázat. Forrás: Singh, et al. *Molecular genetics of human obesity: a comprehensive review. C R Biol.* 2017/Hinney, et al. *From monogenic to polygenic obesity: recent advances. Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010].....18
- 2. táblázat:** Diabéteszért felelős néhány gén FBL és GWA vizsgálatokkal igazoltan. [Saját táblázat. Forrás: McCarthy, et al. *Learning from molecular genetics... Diabetes.* 2008/Basile, et al. *Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity... Int J Endocrinol.* 2014].....23
- 3. táblázat:** Kiindulási adatok a TUEF és a Whitehall II klinikai tanulmányokban. [Saját táblázat. In: Wagner, et al. *Excessive fuel availability amplifies the FTO-mediated obesity risk: results from the TUEF and Whitehall II studies. Sci Rep.* 2017].....40
- 4. táblázat:** FTO rs9939609 genotípusok, BMI és T2DM közti összefüggések. [Saját táblázat. In: Wagner, et al. *Excessive fuel availability amplifies the FTO-mediated obesity risk: results from the TUEF and Whitehall II studies. Sci Rep.* 2017].....42
- 5. táblázat:** Vizsgált populáció általános jellemzői. [Saját táblázat. In: Bánhegyi, et al. *Daganatos betegek glykaemiás és tápláltsági állapotának vizsgálata. Onkodiabetológia a klinikai gyakorlatban. Orv Hetil.* 2023].....49
- 6. táblázat:** Diabéteszes és nem-diabéteszes betegek általános jellemzői. [Saját táblázat. In: Bánhegyi, et al. *Daganatos betegek glykaemiás és tápláltsági állapotának vizsgálata. Onkodiabetológia a klinikai gyakorlatban. Orv Hetil.* 2023].....52
- 7. táblázat:** Neoadjuváns/adjuváns, palliatív és szupportív terápiában részesülők jellemzői. [Saját táblázat. In: Bánhegyi, et al. *Daganatos betegek glykaemiás és tápláltsági állapotának vizsgálata. Onkodiabetológia a klinikai gyakorlatban. Orv Hetil.* 2023].....55
- 8. táblázat:** Daganatok gyakorisága a teljes vizsgált populációban. [Saját táblázat. In: Bánhegyi, et al. *Daganatos betegek glykaemiás és tápláltsági állapotának vizsgálata. Onkodiabetológia a klinikai gyakorlatban. Orv Hetil.* 2023].....55
- 9. táblázat:** Daganatok gyakorisága diabéteszes és nem-diabéteszes betegek körében. [Saját táblázat. In: Bánhegyi, et al. *Daganatos betegek glykaemiás és tápláltsági állapotának vizsgálata. Onkodiabetológia a klinikai gyakorlatban. Orv Hetil.* 2023].....56
- 10. táblázat:** Daganatok gyakorisága diabéteszes és nem-diabéteszes férfiak és nők körében. [Saját táblázat. In: Bánhegyi, et al. *Daganatos betegek glykaemiás és tápláltsági állapotának vizsgálata. Onkodiabetológia a klinikai gyakorlatban. Orv Hetil.* 2023].....57
- 11. táblázat:** 2-es típusú diabétesz előfordulási aránya primer tumorlokalizáció szerint. [Saját táblázat. In: Bánhegyi, et al. *Daganatos betegek glykaemiás és tápláltsági állapotának vizsgálata. Onkodiabetológia a klinikai gyakorlatban. Orv Hetil.* 2023].....58

12. táblázat: Antidiabetikus terápiaik szerint képzett alpopulációk általános jellemzői. [Saját táblázat. In: Bánhegyi, et al. <i>Daganatos betegek glykaemiás és tápláltsági állapotának vizsgálata. Onkodiabetológia a klinikai gyakorlatban. Orv Hetil. 2023]</i>	59
13. táblázat: Antidiabetikus terápiaik tumorkockázati szerepének összehasonlítása. (Mellékletek) [Saját táblázat. Forrás: Bowker, et al. <i>Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. Diabetes Care. 2006]</i>	99
14. táblázat: Glükometabolikus nemkívánatos hatások. (Mellékletek) [Saját táblázat. Forrás: NCI CTCAE 5.0 toxicitási kézikönyv. 2017/Bánhegyi, et al. <i>Onkodiabetológia III. Az antineoplasztikus terápiaik és a szénhidrát-anyagcsere viszonya. Orv Hetil. 2022]</i>	100

10.5. Szerzői hozzájárulási nyilatkozatok

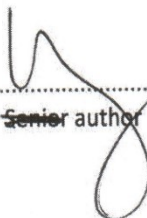
ELSŐ SZERZŐ HOZZÁJÁRULÁSI NYILATKOZATA

Én, Wagner Róbert, a *Scientific Reports* folyóiratban 2017 novemberében online publikált (*SciRep* 2017.11.14., doi:10.1038/s41598-017-15744-4) "**A tápanyagok túlkínálata fokozza az FTO gén által közvetített elhízás kockázatát: a TUEF és a Whitehall II vizsgálatok eredményei**" című cikk első szerzőjeként, ezúton hozzájárulok, hogy Bánhegyi Róbert János a PhD munkájához és a kapcsolódó tudományos értekezéshez a közlemény adatait felhasználja.

LETTER OF CONSENT

I, Robert Wagner as senior author of the article published in *Scientific Reports* in November 2017 (*SciRep* 2017.11.14., doi:10.1038/s41598-017-15744-4) entitled "**Excessive fuel availability amplifies the FTO-mediated obesity risk: results from the TUEF and Whitehall II studies**" hereby give my consent for Janos Robert Banhegyi to use the data for his PhD work and the corresponding scientific dissertation.

March 19, 2018


.....
First Senior author

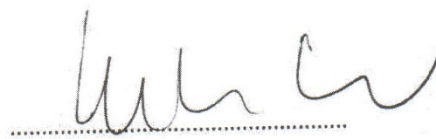
UTOLSÓ SZERZŐ HOZZÁJÁRULÁSI NYILATKOZATA

Én, Martin Heni, a *Scientific Reports* folyóiratban 2017 novemberében online publikált (SciRep 2017.11.14., doi:10.1038/s41598-017-15744-4) "A tápanyagok túlkínálata fokozza az FTO gén által közvetített elhízás kockázatát: a TUEF és a Whitehall II vizsgálatok eredményei" című cikk utolsó szerzőjeként, ezúton hozzájárulok, hogy Bánhegyi Róbert János a PhD munkájához és a kapcsolódó tudományos értekezéshez a közlemény adatait felhasználja.

LETTER OF CONSENT

I, Martin Heni as senior author of the article published in *Scientific Reports* in November 2017 (SciRep 2017.11.14., doi:10.1038/s41598-017-15744-4) entitled "**Excessive fuel availability amplifies the FTO-mediated obesity risk: results from the TUEF and Whitehall II studies**" hereby give my consent for Janos Robert Banhegyi to use the data for his PhD work and the corresponding scientific dissertation.

March 19, 2018


.....
Senior author

10.6. Intézményi engedély tudományos kutatáshoz, adatkezeléshez

ZUZS FEKR 1 U.

2023/1010



BÉKÉS MEGYEI
KÖZPONTI KÓRHÁZ

BÉKÉS MEGYEI KÖZPONTI KÓRHÁZ

Az intézményben végzett tudományos kutatási és adatkezelési terv – Engedélyezési kérelem

Kérelmező neve: DR. BÁNHEGYI RÓBERT JÁNOS

Kérelmező telefonszáma*: 13670-949-1956 e-mai cím*: dr.banhegyi.robert@gmail.com

Munkahely/oktatási intézmény és szak megnevezése: BÉKÉS VARMÉGYEI KÖZPONTI KÓRHÁZ PÁNDY KÁLMÁN
TAGKÖRIÁZA, ONKOLOGIAI KÖZPONT

Beosztása: OSZTÁLYVEZETŐ-HELYETTES FŐORVOS

A kutatás célja: DIABETESZ ÉS ROSSZINDULATU DAGIANA FOS BETEGSÉGEK KÖZTTI ÖSSZEFÜGGÉSEK BIZONYÍTÁSA
(EREDMÉNYEK KOZI FSE TUDOMÁNYOS CIKK FORMÁJÁBAN ÉS ANNAK FELHASZNÁLÁSA PHD DISSZERTÁCIÓBAN)

A kezelendő személyes és egészségügyi adatok köre és azok forrása:
KÖRLAPOKRÓL, TÁBLAPOKBÓL ÉS A KÓRHÁZI FIZIOTRONIKUS RENDSZERRŐL GYŰJTŐ IT HÍZKÁTIKUS PARAMÉTEREK ÉS
LABORATORIUM ADATOK

Az adatkezelés folyamata: A GYŰJTÖTT ADATOK NÉV ÉS SZEMÉLYES ADATOK NÉLKÜL KERÜLNEK FELHASZNÁLÁSRA
STATISZTIKAI SZÁMÍTÁSOKHOZ, A PUBLIKÁLT EREDMÉNYEK POPULÁCIÓKRA ÉS NEM EGYSÉGES BETEGEKRE VONATKOZNAK
(AZ ANONIM ADATOK EXCEL TÁBLAZATBAN KERÜLTÉK ÖSSZEJÁRÁSRA)

Milyen jogalap szerint kéri a kutatás engedélyezését: A BVMKK-val 2017.08.08.-ÁN KÖTÖTT TANULMÁNYI
SZERZŐDÉS CÉLJÁT KÉPZŐ PHD KÉPZÉSEM FELJÁRÁSÁHOZ VAN SZÜKSÉG JÖFEN ENGEDÉLYRE

Az adatvédelmet biztosító technikai és szervezési intézkedések: ELVÉNYEKRE VONATKOZÓ SZEMÉLYES ADATOK
NEM KERÜLNEK KÖZLÉSRE, A BETEGEK EGÉSZSÉGÜGYI JELEMLŐIT ANONIM MÓDON DOLGOZOM FEL, AZ EREDMÉNYEK
BETEGCSOPORTOKRA VONATKOZNAK

Az adatkezelés pontos időtartama: ADATGYŰJTÉS: 2009.07.01-2012.12.31. ADATOK FELDOLGOZÁSA: 2023.02.10-03.31.
TERVEZETT PUBLIKÁCIÓ (ORVOSI HETILAP) ÉS PHD DISSZERTÁCIÓ: VÁRHAJÓBAN 2023. ÉVNYELMÉN

A kutatómunkája során használt kérdőívet, interjú esetében a feltett kérdések listáját a kérelemhez
csatolni szíveskedjen!

Alulírott kérelmező nyilatkozom, hogy az adatvédelemre vonatkozó hatályos jogszabályokban,
valamint az intézmény *Adatvédelmi szabályzatában* foglaltakat, kutató munkám során maradéktalanul
betartom.

Nyilatkozom továbbá, hogy a jelen adatlapon általam felhírt személyes adataimat önként adom át
az intézmény részére és hozzájárulok azok kezeléséhez, kizárólag e kérelemmel és ezzel közvetlenül
összefüggő ügyintézés tekintetében.

Az adatkezelési hozzájárulás bármikor írásban visszavonható. Az adatokat tartalmazó dokumentum
megőrzési ideje jogszabályban előírt határidőig, illetve hiányában az intézmény iratkezelési
szabályzata szerinti időtartamig történik. Az adatkezeléssel kapcsolatban tájékoztatást kérhet a
munkáltató adatvédelmi tisztviselőjétől, illetve panaszt tehet a Nemzeti Adatvédelmi és
Információs szabadság Hatóságnál - NAIH - 1530 Budapest, Pf.: 5., +36-1-391-1400, e-mail:
ugyfelszolgalat@naih.hu). Az adatvédelmi tisztviselő neve és elérhetősége a docMIR-en megtalálható.

Dátum: 2023. FEBRUÁR 8.

kérelmező aláírása



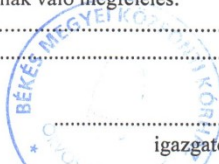
BÉKÉS MEGYEI
KÖZPONTI KÓRHÁZ

BÉKÉS MEGYEI KÖZPONTI KÓRHÁZ

Az engedélyezés feltétele az alábbi kritériumoknak való megfelelés:

.....
.....

Szakmai szempontból jóváhagyta:



igazgató aláírása

A kutatást engedélyezem.

A kutatás engedélyezett időtartama: 2020. március 31-ig

Dátum: 2020. 03. 20



főigazgató főorvos aláírása

* az adat kitöltése nem kötelező!

Nyilatkozat

Alulírott, a kutatómunkám elkészítéséhez a mellékelt kérdőívet szeretném kitölteni azegészségügyi szolgáltatónál ellátott, önkéntes beleegyezését adó betegeivel/foglalkoztatottjaival¹ való személyes konzultáció során.

A kérdőívek személyazonosításra alkalmas adatkapcsolatot sem a személyes adatokra, sem az egészségi állapotra vonatkozó kérdésekre adott válaszok tekintetében nem tartalmaznak.

Kijelentem, hogy a kérdőívek adatainak feldolgozása és a szakdolgozatomhoz történő felhasználása során többek között betartom az Európai parlament és a Tanács (EU) 2016/679 rendeletét- GDPR-, az információs önrendelkezési jogról és az információszabadságról szóló 2011. évi CXII. törvény és az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló 1997. évi XLVII. törvény rendelkezéseit.

Az egészségügyi szolgáltatóra vonatkozó, a kérdőív kitöltése során tudomásomra jutó valamennyi bizalmas információt, üzleti titkot a Polgári Törvénykönyvről szóló 2013. évi V. törvény rendelkezései szerint időkorlát nélkül megőrzöm.

Az adatgyűjtés során a betegellátás zavarása nélkül – az egészségügyi szolgáltató házirendjét, betegellátási rendjét betartva – járok el.

A kérdőívek beküldése során használt e-mail címeket a kutatómunkát követően törölöm a saját nyilvántartásomból és azokat a továbbiakban semmilyen célra nem használom fel, és nem adom át harmadik személynek.

Az adatgyűjtést az egészségügyi szolgáltató adatvédelmi felelősének engedélyezése, valamint a beteg – az adatgyűjtés céljának és feldolgozásának ismertetését követő – írásbeli, önkéntes beleegyezése után kezdem el.

Dátum:

.....
aláírás

Az adatgyűjtést a fentiek szerint engedélyezem:

.....
aláírás

¹ a megfelelő aláhúzendő

10.7. Nyilatkozat a dolgozat eredetiségéről (7. sz. melléklet)

DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT EREDETISÉGÉRŐL

Alulírott

név: DR. BÁNHEGYI RÓBERT JÁNOS
születési név: BÁNHEGYI RÓBERT JÁNOS
anyja neve: PARDI ERZSÉBET
születési hely, idő: MOSONMAGYARÓVÁR, 1975.05.08.

"FTO génpolimorfizmus, obezitás, 2-es típusú cukorbetegség és rákkockázat viszonya. Onkodiabetológiai összefüggések." című doktori értekezésemet

a mai napon benyújtom a

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR Egészségtudományi Doktori Iskola PR-8 (Élelmiszertudomány, táplálkozástudomány, diétetika és hidratáció) Programjához/T-14 (A 2-es típusú diabetes és metabolikus szindróma szűrése a roma kisebbség körében rizikó meghatározás alapján – életmód, diétás intervenciók hatása a betegség kialakulására) témacsoportjához.

Témavezető neve: DR. FÜLÖP NORBERT Ph.D.

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet

- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljesek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy hamisított adatokat nem használtam.

Továbbá nyilatkozom, hogy hozzájárulok a doktori értekezésem DOI azonosító igényléséhez.

Dátum:

.....
doktorvárományos aláírása

.....
témavezető aláírása

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

6 év... nehéz és hosszú volt, de végül sikerült...

Elsőként köszönetet szeretnék mondani **Dr. Fülöp Norbert** témavezetőmnek, hogy tanulmányaimban emberileg és szakmailag mindvégig támogatott.

Külön köszönöm **Dr. Wagner Róbert** professzor úrnak, "önkéntes konzulensemnek" a közös kutatási anyag magas szintű feldolgozásában nyújtott önzetlen segítségét.

Hálával tartozom **Dr. Csiffári Margit** főorvos asszonynak, "tiszteletbeli mentoromnak" a folyamatos lelkesítésért és "hátszágom" kitartó biztosításáért,

Dr. Veréb Blanka főorvosnőnek a kitartó és színvonalas szakmai támogatásért,

Dr. Rácz Beatrix és **Dr. Gazdag Andrea** főorvosnőknek

a "holisztikus" belgyógyászati tanácsokért,

valamint minden **Munkatársamnak** a távollétemben való helytállásért.

Köszönöm **Dr. Becsei László** főigazgató főorvos úrnak és **Dr. Hack Gabriella** osztályvezető úrnőnek, hogy biztosították számomra tanulmányaim munkaügyi, jogi és anyagi hátterét.

Külön köszönöm **Dr. Bódis József** professzor úrnak a személyes biztatást és támogatást, valamint **Dr. Sulyok Endre** professzor úrnak és **Dr. Figler Mária** professzor asszonynak tanulmányaim intézeti hátterének megteremtését.

Köszönettel tartozom a **Dr. Prémusz Viktória** adjunktusnőnek és **Munkatársainak** a tanulmányaimra vonatkozó hasznos és jó tanácsokért.

Mindemellett köszönetemet szeretném kifejezni **Dr. Beke Szilvia** professzor asszonynak a rendszeres biztatásért és támogatásért, valamint **Dr. Martyin Tibor** főorvos úrnak, orvosi pályám "első szakmai iránymutatójának", a tudomány iránti érdeklődésem megalapozásáért.

Végezetül, ám a legnagyobb hálával szükséges megköszönöm **Családom:**

szeretett **Feleségem, Enikő; Édesanyám és Édesapám;**

valamint **Gyermekeim, Hanna Zsófia, Lilla Dorottya, Hunor Róbert** és **Karola Hédi** előrelátó és megértő támogatását, kitartó biztatását és végtelen türelmét.

"Scientia aeterna est, homo transiens."
(A tudomány örök, az ember mulandó.)

10.7. Nyilatkozat a dolgozat eredetiségéről (7. sz. melléklet)

DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT EREDETISÉGÉRŐL

Alulírott

név: DR. BÁNHEGYI RÓBERT JÁNOS
születési név: BÁNHEGYI RÓBERT JÁNOS
anyja neve: PARDI ERZSÉBET
születési hely, idő: MOSONMAGYARÓVÁR, 1975.05.08.

"FTO génpolimorfizmus, obezitás, 2-es típusú cukorbetegség és rákkockázat viszonya. Onkodiabetológiai összefüggések." című doktori értekezésemet

a mai napon benyújtom a

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR Egészségtudományi Doktori Iskola PR-8 (Élelmiszertudomány, táplálkozástudomány, diétetika és hidratáció) Programjához/T-14 (A 2-es típusú diabetes és metabolikus szindróma szűrése a roma kisebbség körében rizikó meghatározás alapján – életmód, diétás intervenciók hatása a betegség kialakulására) témacsoportjához.

Témavezető neve: DR. FÜLÖP NORBERT Ph.D.

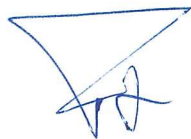
Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet

- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljesek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy hamisított adatokat nem használtam.

Továbbá nyilatkozom, hogy hozzájárulok a doktori értekezésem DOI azonosító igényléséhez.

Dátum: 2023. 09. 19.


.....
doktorvárományos aláírása



.....
témavezető aláírása