**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.) tézisfüzet**

Dr. Bánhegyi Róbert János

Pécs, 2023

## BEVEZETÉS

Disszertációm szakmai alapját orvosi tevékenységem és tanulmányaim során gyűjtött tapasztalataim és kutatási eredményeim képezték. Legfőbb célom - epidemiológiai, metabolikus, molekuláris genetikai és terápiás szinten - az obezitás, 2-es típusú diabétesz és malignus daganatok közötti kapcsolat vizsgálata és alátámasztása volt.

### *Epidemiológiai összefüggések*

A 20. században az elhízás, a 2-es típusú diabétesz (T2DM) és a daganatok egyaránt népbetegséggé váltak. 2010-ben 511 millió felnőtt szenvedett obezitásban. Az elhízottak száma 2030-ra várhatóan eléri az 1 milliárd főt (felnőttkorúak 17,5%-át). 2013-ban a magyar felnőttek körében 31,6% volt az obezitás aránya, ami jelenleg a 33%-ot közelíti. 2021-ben a cukorbetegség 537 millió embert érintett és 6,7 milliónál több halálesetért felelt. Hazánkban ma minden 11. felnőtt szenved igazoltan is diabéteszben. 2020-ban 19 milliónál több embernél diagnosztizáltak rákbetegséget, s közel 10 millióan hunytak el daganatos halálok miatt. Magyarországon a rákmortalitás jelenleg a második, a rákbetegség azonban - az egészségben eltöltött potenciálisan elvesztett életévek tekintetében - az első helyen áll.

### *Metabolikus összefüggések*

Az obezitás, különösen a szénhidrát- és zsírmetabolizmust érintően, további kóros változásokat generál. A viszcerális zsírtömeg növekedése egyrészt csökkenti a szervezet inzulinérzékenységét, másrészt alacsony fokozatú, krónikus szisztémás gyulladásos állapothoz vezet. A képződő reaktív oxigén-származékok lipideket, fehérjéket és DNS-t károsítanak, ami protoonkogének expresszióját fokozhatja. A tumorsejtek által termelt citokinek befolyásolják az inzulinreceptorok expresszióját, az inzulin és a szomatomedinek hatékonyságát, így inzulinrezisztenciát és reaktív hiperinzulinémiát indukálnak. Az inzulinrezisztenciát kísérő hiperglikémia elősegíti a tumorpromóciót és -progressziót, ami mintegy rárakódik a hiperinzulinémia okozta mitogén hatásokra. A tartósan magas vércukorszint fokozza a nem-enzimatikus szöveti glikációt, melynek során előrehaladott glikációs végtermékek képződnek. Ezek egy része DNS-, sejt- és szövetkárosító anyag, más része további toxikus ágensek termelését modulálja. Obezitásban, prediabéteszben és diabéteszben a destruktív vegyületek keletkezése és eliminációja közötti egyensúly felborul, ami krónikus oxidatív stressz állapothoz és a genom instabilitásához vezet.

***Molekuláris genetikai összefüggések***

Az inzulin- és IGF1-receptorokat az inzulin, az IGF1 és IGF2 egyaránt aktiválhatják, hatásukra működésbe léphet a mitogén/proliferatív RAS és az antiapoptotikus PI3K (más néven PAM) jelátviteli útvonal. Az aktivált RAS önállóan is képes beindítani a PI3K utat, ami az egyszerre érvényesülő proliferációs és apoptózisgátló szignálok eredményeként robbanásszerű sejtburjánzást idézhet elő. A RAS útvonal MAPK/ERK komplexei nukleáris transzkripciós faktorokat aktiválnak, amelyek serkentik a sejtproliferációt. Ezen faktorok protoonkogének termékei, melyek aktiváló mutációi és amplifikációi a többlépcsős karcinogenezis fontos elemei. Az inzulin és a szomatomedinek metabolikus hatásának fő közvetítője a PI3K-útvonal. Glükóz jelenlétében az AMPK gátlása aktiválja az mTORC1-et, ami viszont gátolja az autofágiát. Az AMPK aktiválása tehát daganatellenes hatással bírhat. A genomszintű asszociációs vizsgálatok (GWAS) alapján ma már 100-nál több génlókuszt hoznak összefüggésbe a poligénes obezitással. Bár ezen gének, így a legismertebb *FTO*, egyenkénti hatáserőssége általában nem jelentős, azonban együttesen előre jelezhetik az obezitás kockázatát. A diabétesszel 400-nál több SNP-variáns kapcsolata igazolható. A gének többsége az inzulinszekréciót, míg kisebbik része, így például az *FTO*, a szöveti inzulinérzékenységet befolyásolja. Az elhízás elősegítésével a gén-környezet interakciók fokozhatják a cukorbetegség kockázatát, s ezáltal is szerepet játszhatnak a malignus daganatok kialakulásában. Ebben a tekintetben az *FTO* gén vizsgálata kiemelt kutatási terület.

***Terápiás összefüggések***

A glikémia ellenőrzése révén minden non-inzulin antidiabetikum (NIAD) rendelkezik általános rákellenes hatással, sőt specifikus daganatgátló effektusuk is lehet. A metformin összetett antitumor hatása a malignus daganatok jelentős részénél bizonyítást nyert. Mérsékli az inzulinrezisztenciát, valamint antimitogén, antiproliferatív és apoptózis-moduláló direkt tumorellenes effektusa van. Aktiválja az *ATM* és az *LKB1* tumorszuppresszor gének termékeit, majd az AMPK serkentésén keresztül gátolja a PI3K-útvonalat, ezáltal akadályozza a fehérjeszintézist és a sejtnövekedést. Stimulálja a p53 foszfoproteint, ezért a rákossejtekben szelektíven fokozza az apoptózist és leállítja a sejtciklust. Elősegíti az AMPK közvetlen kötődését a PD-L1 fehérjéhez, így annak expressziója lecsökken. Ezenkívül gátolja a B12-vitamin felszívódását, ami a tumorsejtek DNS-szintéziséhez is nélkülözhetetlen.

## HIPOTÉZISEK

- Az elhízáshoz kapcsolt *FTO* gén polimorfizmusa szerepet játszhat a glükóz- és a trigliceridkínálat tápláltsági állapotra gyakorolt hatásaiban.
- Az obezitás a T2DM egyik fontos rizikófaktora, vagyis az *FTO* génvariánsok a diabétesz kialakulásában is kockázati tényezők lehetnek.
- A genomszintű asszociációs vizsgálatoknak jelentősége lehet az egyéni betegségkockázat meghatározásában az obezitás és a T2DM tekintetében.
- A 2-es típusú diabéteszes rákbetegek tápláltsági állapota eltér a többi daganatos betegétől, esetükben a BMI bármely irányú kóros változása gyakrabban fordulhat elő.
- Rosszindulatú daganatban szenvedők között a T2DM valószínűleg nagyobb arányban manifesztálódhat, mint az átlagpopulációban.
- Diabéteszes rákbetegek glikémiás kontrolljának minősége a tumorprogressziót jelentősen befolyásolhatja, illetve a cukorbetegek körében gyakrabban észlelhető áttétes stádium.
- A T2DM etiológiai szerepe a daganatok patogenezisétől függően változhat, így előfordulási aránya a primer tumor kiindulási helye szerint is eltérést mutathat.
- A metforminnak összetett, metabolikus és specifikus daganatgátló effektusa van, vagyis a diabéteszes rákbetegek vércukorszintjét, testsúlyát csökkentve vagy attól függetlenül is lassíthatja a tumorprogressziót.

## I. VIZSGÁLAT

Kutatásunkban a "gén-környezeti" modellben az energia- és tápanyagkínálat *FTO*-függő elhízásra gyakorolt hatásait elemeztük a BMI változásának tükrében, s ezáltal következtettünk a T2DM kockázatára. A környezeti tényezőt a plazma glükóz- és trigliceridszintje, a genetikai komponenst pedig az *FTO* génpolimorfizmus jelentette. Az éhomi és terhelés utáni vércukorszint, az éhgyomri trigliceridszint, valamint a BMI többszöri mérése és kiszámítása után minden résztvevőnél meghatároztuk az *FTO rs9939609* SNP AA/AT/TT genotípusát. Mindezen paraméterek alapján alcsoportokat képeztünk, melyek összehasonlításával statisztikai kapcsolatot kerestünk az energia- és tápanyagkínálat, a tápláltsági állapot és az *FTO* génpolimorfizmus között.

***Betegek (Anyag):*** A vizsgálati alanyokat a TUEF (***Tue****bingen* ***F****amily Study for type diabetes*), valamint a kardiovaszkuláris és metabolikus betegségek mortalitási adatait és pszichoszociális kockázatait elemző Whitehall II tanulmányokból vontuk be.

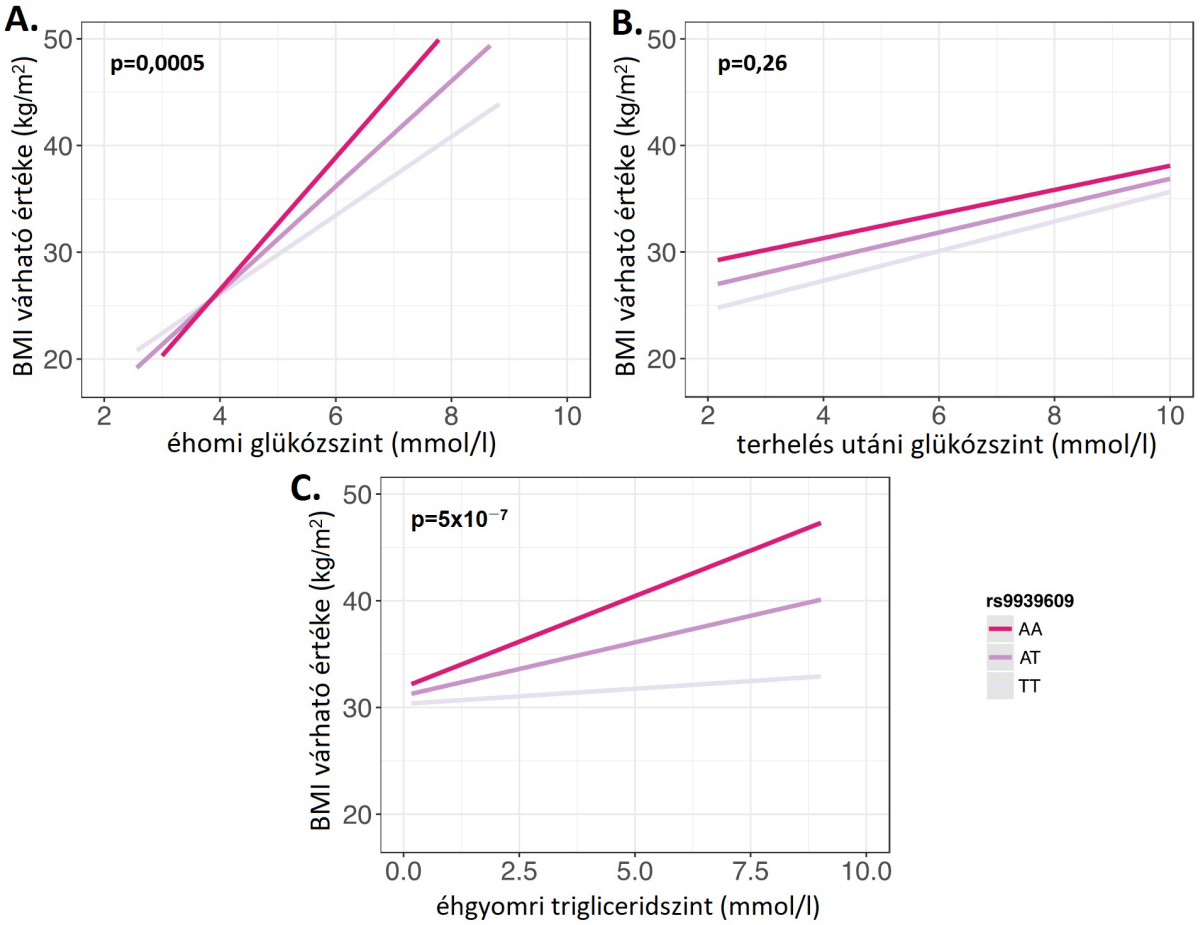
***Módszerek:*** BMI kiszámítása testsúly és testmagasság értékek alapján (kg/m$^2$). Éhomi (FPG) és terhelés (OGTT) utáni vércukorszintek, valamint éhgyomri trigliceridszint (FTG) mérése laboratóriumi automata segítségével (mmol/l). *FTO* genotípus meghatározása DNS microarray vagy chip alapú szekvenálással. Ezen paraméterek közötti összefüggések statisztikai analízise lineáris regressziós, additív öröklődési és lineáris vegyes modellek alkalmazásával.

***Eredmények:*** A TUEF és Whitehall II tanulmányokból bevont alanyok kiindulási adatait táblázatban összesítettük [1. 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/m²)** | 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) |
| ***FTO rs9939609* AA/AT/TT genotípusok aránya (%)** | 32/50/18 | 36/48/16 | 34/49/17 |

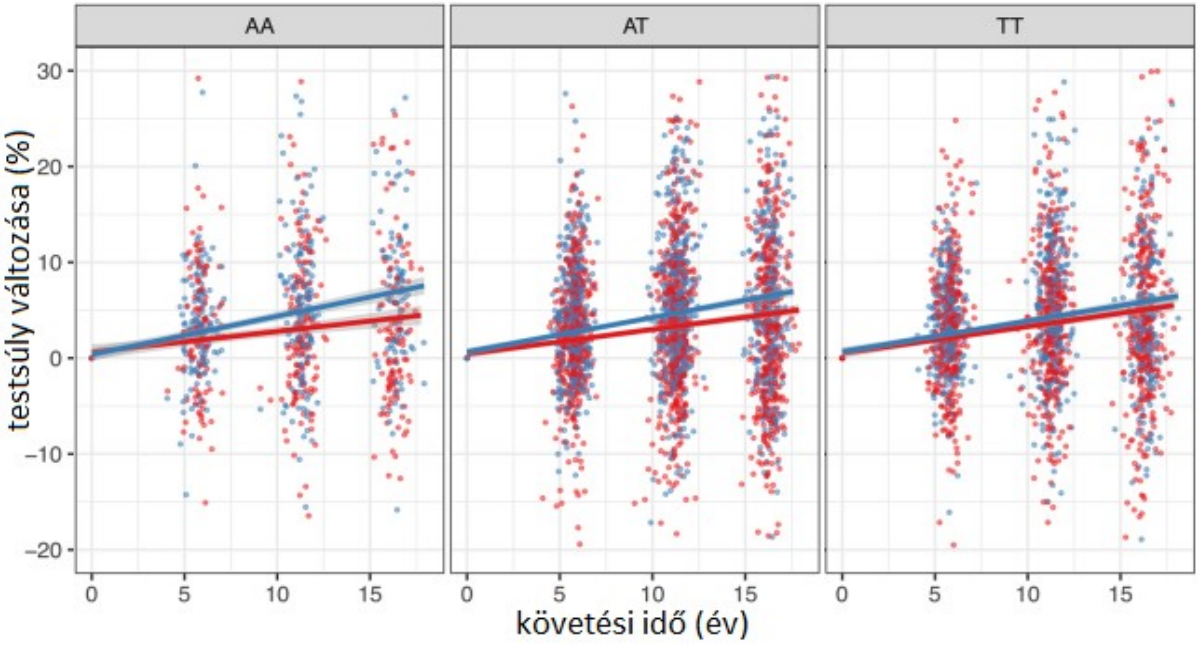
***1. táblázat | Kiindulási adatok a TUEF és a Whitehall II klinikai tanulmányokban.***
*[Medián és interkvartilis tartományokat, illetve százalékos arányokat tüntettünk fel.]*

A TUEF résztvevői esetében az *FTO* genetikai variációja erősen összefüggött a BMI-vel ($p<2x10^{-10}$), még a nemhez és életkorhoz való igazítást követően is ($p<3x10^{-10}$), illetve a kockázati allélonkénti hatáserősség 1,7±0,3 kg/m$^2$ volt. Az *FTO* gén polimorfizmusa - a BMI változásával követhetően - szignifikáns kölcsönhatást mutatott az éhomi vércukorszinttel, az FTG-hez való igazítás után ($p<0,001$) vagy annak hiánya esetén is ($p<0,01$). Az *rs9939609* AA kockázati genotípusú alanyoknál az FPG emelkedése mmol/l-ként 1,8±0,7 kg/m$^2$-rel magasabb BMI értéket eredményezett, mint a TT genotípusú egyéneknél. Az éhgyomri trigliceridszint szintén összefüggést mutatott az *FTO* allélekkel az FPG-hez való igazítással ($p<5x10^{-8}$) vagy anélkül is ($p<5x10^{-4}$). Az AA kockázati genotípus jelenlétében az FTG emelkedése mmol/l-ként 2,1±0,5 kg/m$^2$-rel növelte a BMI értékét a TT genotípushoz képest. Az *FTO* genotípusok és az OGTT utáni vércukorszintek között hasonló összefüggés nem igazolódott ($p>0,05$) [1. ábra].




***1. ábra | BMI változása a vércukor- és a trigliceridszint függvényében.***
*[Lineáris regressziós modellek, amelyek a TUEF kohorszban az FTO rs9939609 genotípusai szerint ábrázolják a BMI változását az éhomi (**A**) és terhelés utáni (**B**) vércukorszint, valamint az éhgyomri trigliceridszint (**C**) függvényében. A színek az FTO genotípusokat jelölik. A p-értékek az interakciókra vonatkoznak nemhez, életkorhoz, éhomi vércukor- és trigliceridszinthez igazítva.]*

A Whitehall II Study alanyai közt a BMI az *FTO rs9939609* AA genotípus esetében bizonyult a legmagasabbnak, míg a TT variánsnál a legalacsonyabbnak. Az FPG a BMI-változás függvényében szignifikáns kapcsolatot mutatott a kockázati *FTO*-génvariációk számával (p<0,05), ami rizikóallélenként 0,2%-kal nagyobb BMI-növekedést jelentett az FPG 1 mmol/l-es emelkedése mellett. A legalacsonyabb és a legmagasabb átlagos FPG kvartilisek összehasonlítása azt mutatta, hogy az átlagos FPG a teljes követési időszakban modulálta az *FTO* genotípusok BMI-re gyakorolt hatását (p<0,05). Ezt erősítette meg, hogy magasabb átlagos FPG és kockázati *FTO* "A" allél együttes jelenlétében nagyobb súlygyarapodást észleltünk [2. ábra].




***2. ábra | FTO genotípusok és glikémia kapcsolata a testsúly változásának tükrében.*** *[A panelek a WH II kohorszban a különböző FTO rs9939609 genotípust hordozók súlygyarapodását mutatják. A színek az átlagos FPG kvartiliseit alanyonként és populációnként ábrázolják a teljes követési időszakban (piros: alsó kvartilis, 4,1-4,9 mmol/l, kék: felső kvartilis, 5,4-16,0 mmol/l) 95%-os CI mellett.]*

***Megbeszélés:*** Mindkét tanulmány független kohorszában sikerült bizonyítani, hogy az éhomi vércukorszint és az *FTO* génvariációk interakciója a testsúly változását és a BMI növekedését okozza. Feltételezések szerint a gén-környezet kölcsönhatások jelentősen hozzájárulhatnak elsősorban az anyagcsere kóros változásával leírható, genetikailag egészében nem magyarázható, olyan kórállapotok öröklődéséhez, mint a metabolikus szindróma, az obezitás, az inzulinrezisztencia vagy a T2DM, illetve egyre több bizonyíték támasztja alá a rosszindulatú daganatok kialakulásában betöltött szerepüket. A plazmaglükóz és az *FTO* gén közötti, általunk is igazolt interakció hátterében számos biológiai mechanizmus állhat. Az *FTO*-variációk az

*IRX3* és *IRX5* gének termékein keresztül jelentős hatással lehetnek az adipociták működésére, energiafelhasználására, -termelésére és -tárolására. Az IRX3 és IRX5 transzkripciós faktorok kifejezett expressziója autonóm változásokat eredményez a zsírsejtek fejlődésében és differenciálódásában, ami végül a lipidraktározás fokozódását és a termogenezis okozta energiaveszteség csökkenését elősegítő fenotípus megjelenéséhez vezethet. Az energia- és tápanyagtúlkínálat ezáltal is modulálhatja az *FTO* genotípus hatását az obezitásra.

Hozzánk hasonlóan mások is tapasztalták, hogy az *FTO* kockázati allélhordozók kalóriabevitele megnő. Ezzel összhangban egyre több bizonyíték van arra, hogy a központi idegrendszerben az *FTO* az egyik legmagasabb expressziójú gén, melynek variabilitása befolyásolja az étvágyközpont működését és az agykéreg inzulin-érzékenységét. Az *FTO* rizikóalléljával összefüggő étvágyszabályozási zavar és kortikális inzulinrezisztencia hozzájárulhat a glükózkínálat és a BMI-változás szoros kapcsolatához. Ezen folyamatok a dopaminerg rendszerrel is kölcsönhatásban állnak, mivel az emberi agy genetikailag determinált dopaminreceptor-denzitása tovább modulálhatja az *FTO* gén obezitogén effektusát. Fiziológiásan a vércukorszint emelkedése elnyomja az étvágyat és csökkenti a táplálékfelvételt. Ezt az egyensúlyt tolja el az *FTO*-variáció és az agyi aktivitás kapcsolata, ami a glikémia fokozódásával egyre kifejezettebbé válik. Tehát a tartós hiperglikémia az agyon keresztül is felerősítheti az *FTO* génpolimorfizmus testsúlyra gyakorolt hatását.

Alátámasztottuk, hogy a glikémia és a trigliceridémia - a testtömeget befolyásoló - kölcsönhatásba léphet az *FTO* génnel, így vizsgálatunk az obezitás patogenezisében további bizonyítékot szolgáltat a gén-környezet interakciók jelentőségére. Bár ezen kölcsönhatások biológiai mechanizmusát nem tudtuk tisztázni, eredményeink arra utalnak, hogy a tápanyag-túlkínálat - magasabb éhomi vércukorszint esetén - még inkább fokozza a kóros súlynövekedés kockázatát, ha az *FTO* gén AA genetikai változata van jelen. A súlygyarapodás gyorsítja a metabolikus állapot romlását, ami ördögi körhöz, egyre súlyosabb elhízáshoz, ezáltal a T2DM fokozott kockázatához vezethet. Emiatt hatékony gyógyszeres és nem gyógyszeres antiglikémiás stratégiákra van szükség az anyagcsere-egyensúlyt jelentő fogyás eléréséhez, különösen prediabéteszben vagy 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő és *FTO* rizikóallélt hordozó személyeknél.

## II. VIZSGÁLAT

Munkahelyi kohorsz vizsgálatunkban 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. Emellett kerestük ezen kórképek terápiás összefüggéseit, különös tekintettel a metformin - tapasztalataink alapján is - felmerült antineoplasztikus effektivitására. Mivel vizsgálatunk idején a metformin alkalmazása olyan rosszindulatú daganatos betegeknél, akik egyidejűleg nem szenvednek diabéteszben, engedély nélküli gyógyszerkísérletnek minősült, ezért csupán a metforminnal kezelt daganatos cukorbetegek adatainak retrospektív analízisére, valamint a metformin és az onkogenezis viszonyára vonatkozó epidemiológiai és experimentális kutatási adatok, irodalmi információk összesítésére szorítkozhattunk.

***Betegek (Anyag):*** A Békés Vármegyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórházának Onkológiai Centrumában ellátott 1.224 felnőtt fekvőbeteg kórtörténetét és kezelését tekintettük át, kórlapokból, lázlapokból és kórházi informatikai rendszerből kinyert adatok elemzésén keresztül.

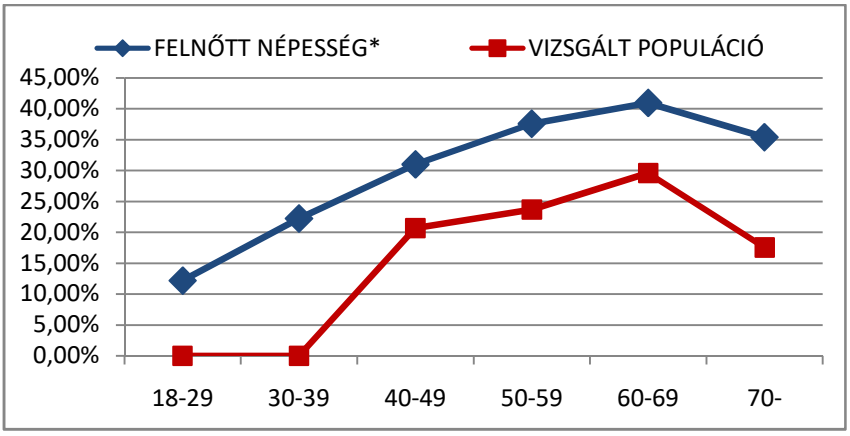
***Módszerek:*** BMI kiszámítása kórházi felvételi paraméterek alapján (kg/m$^2$). *Tartományok:* BMI<18,5 kg/m$^2$ (alultáplált állapot, kóros soványság), 18,5≤BMI<25,0 kg/m$^2$ (normál tápláltsági állapot), 25,0≤BMI<30,0 kg/m$^2$ (preobezitás, túlsúly), BMI≥30,0 kg/m$^2$ (obezitás, elhízás), BMI≥25,0 kg/m$^2$ (túlsúlyos obezitás). Felvételi vércukorszint (APG) meghatározása központi laboratóriumi automata segítségével (mmol/l). *Tartományok*: APG<3,5 mmol/l (hipoglikémia), 3,5≤APG≤11,0 mmol/l (normoglikémia), APG>11,0 mmol/l (hiperglikémia). Technikai okokból az adatfeldolgozás során csupán %-os arányokat számoltunk, kétmintás T-próbát, khí-négyzet tesztet és egyszempontos varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk 5%-os szignifikancia-szint mellett (p=0,05).

***Eredmények:*** A vizsgált betegpopuláció átlagéletkora 62,9±10,4 év volt, illetve a nők szignifikánsan idősebbnek bizonyultak (p<0,001 vs férfi). Bár a nő : férfi arány (49,5% vs 50,5%) eltért a felnőtt népességben észlelttől (53,2% vs 46,8%), azonban a 60 év feletti korosztály részaránya (62,8% vs 62,6%) hasonlóan alakult. A vizsgált betegek legfontosabb adatait táblázatban foglaltuk össze [2. 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 |

***2. táblázat | Vizsgált populáció általános jellemzői.***
*[Medián 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. **Az átlagos APG esetében érdemi nemi különbség nem igazolódott. $^{\#}$A nők között magasabb arányban (p<0,01 vs férfi) és súlyosabb mértékben (34,8±4,2 vs 33,0±3,0 kg/m$^2$, p<0,001 vs férfi) jelentkezett obezitás. $^{\#\#}$A T2DM gyakorisága a nőknél nem különbözött szignifikánsan (p>0,05 vs férfi).]*

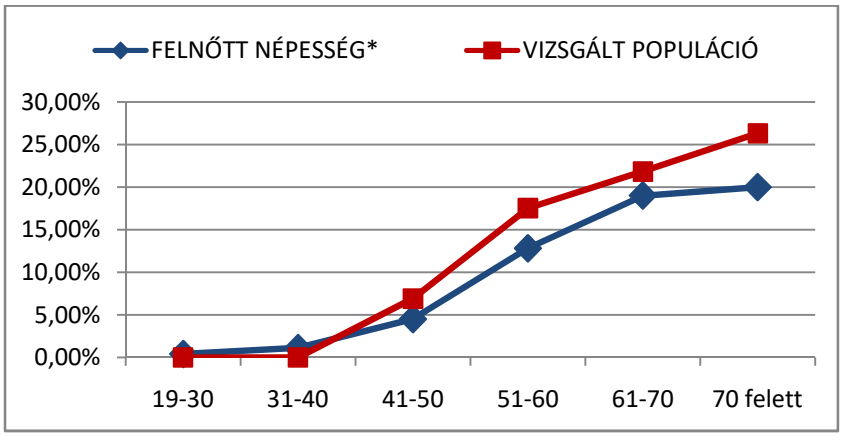
A teljes vizsgált populációban az obezitás 23,3%-os gyakorisága alatta maradt a felnőtt népességben tapasztalt 31,6%-os aránynak. A 40-49 éves dekádban 20,7% (vs 31,0%), az 50-59 éveseknél 23,7% (vs 37,6%), a 60-69 évesek között 29,6% (vs 40,9%), míg a 70 évnél idősebbeknél 17,5% (vs 35,4%) volt az elhízás prevalenciája [3. ábra].




***3. 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]*

A T2DM 20,3%-os aránya magasabbnak bizonyult a felnőtt népességben aktuálisan ismert, 6,4%-os gyakorisághoz képest. A diabétesz és a rákkockázat epidemiológiai kapcsolatát, a cukorbetegség előfordulásának életkori dekádonkénti összevetése egyértelműen alátámasztotta. A 41-50 évesek között 6,9% (vs 4,5%), az 51-60 éves

tartományban 17,5% (vs 12,8%), a 61-70 éves dekádban 21,8% (vs 19,0%), míg a 70 év felettieknél 26,3% (vs 20,0%) volt a T2DM részaránya [4. ábra].




***4. ábra | 2-es típusú diabétesz részaránya életkori dekádok szerint.***
*[*Kempler, et al. A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001-2014 között. Diabetol Hung. 2016]*

Normál tápláltsági állapot és túlsúlyos obezitás esetén a disszemináció aránya nagyobbnak (57,1% és 56,4% vs 38,1%, p<0,01 vs BMI<18,5 kg/m$^2$), illetve kifejezett elhízás jelenlétében jelentősen magasabbnak (64,6% vs 53,0%, p<0,001 vs BMI<30,0 kg/m$^2$) bizonyult. A tumorprogressziót a plazmaglükózszint emelkedése kísérte (7,1±3,3 vs 6,1±1,6 mmol/l, p<0,001 vs METAST-), illetve hiperglikémiás állapotban nagyobb arányban észleltünk áttétes stádiumot (91,0% vs 53,3%, p<0,001 vs APG<11,0 mmol/l). Adjuváns és neoadjuváns onkoterápia alatt, I-III. tumorstádiumban, jóval kisebb arányban fordult elő glükometabolikus zavar; hiperglikémia (4,0% vs 19,7%, p<0,001 vs PALL) vagy T2DM (16,1% vs 25,5%, p<0,001 vs PALL).

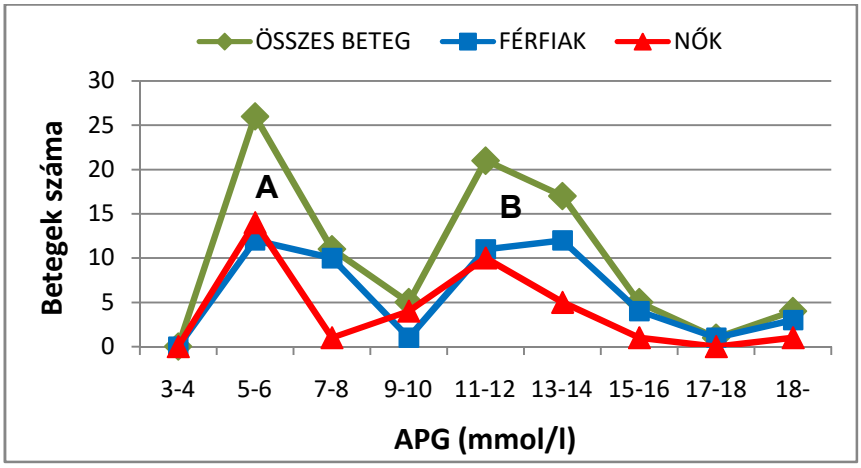
A T2DM és a rákbetegség közötti epidemiológiai kapcsolatot keresve, a primer szervi kiindulás szerinti gyakoriságot diabéteszes és nem-diabéteszes betegek viszonyában is vizsgáltuk. Mindkét alcsoportban első helyen a kolorektális karcinóma, másodikon a posztmenopauzális emlőrák állt. Diabéteszeseknél ezután a hasnyálmirigy-, petefészek-, húgyhólyag-, prosztata- és primer májsejtes rák következtek. A T2DM prevalenciáját tumorlokalizációnként vizsgálva, a hepatocelluláris karcinómások 60%-ának, a hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztata- és endometriumrákos pácienseknek felének, a melanomában szenvedők 40%-ának és a vesesejtes rákbetegek harmadának volt cukorbetegsége, majd a posztmenopauzális emlő-, petefészek-, gyomor- és végbélkarcinómák következtek [3. 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 | -/- |

***3. táblázat | 2-es típusú diabétesz előfordulási aránya primer tumorlokalizáció szerint.*** *[Százalékos arányokat és kétmintás T-próbák p-értékeit tüntettünk fel.][*Kempler, et al. A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001-2014 között. Diabetol Hung. 2016. **Ezen érték jelzi, hogy az adott daganatos betegcsoport és a vizsgált populáció többi része /mint kvázi kontrollcsoport/ közt a diabétesz-arány valóban különbözik-e. ***P-érték nem adható meg. #Malignus daganatok és T2DM közötti 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.]*

Terápiás konzekvenciákat keresve, a non-inzulin antidiabetikus gyógyszeres kezelés formái szerint is elemeztük az APG, a BMI és a tumorstádium viszonyát. Minden antidiabetikus hatóanyag valamilyen mértékben kontrollálja a glikémiát, ezáltal indirekt tumorellenes hatással rendelkezhet. Ezt támaszthatja alá, hogy a NIAD

szereket szedő alpopulációk mindegyikében alacsonyabbnak bizonyult az átlagos APG, mint a non-inzulin antidiabetikumokat nem szedő cukorbetegek esetén. A NIAD terápiában részesülő és nem részesülő diabéteszesek metasztázis-aránya lényegesen nem tért el, függetlenül attól, hogy az előbbi betegek kezelése metformint tartalmazott-e vagy sem. 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 áttétes stádium. Emellett érdekes jelenségként tapasztaltuk, hogy a metforminnal kezelt (NIAD+/MET+) rákbetegek - az APG értéke szerint - két szubpopulációba tömörültek [5. ábra].




***5. ábra | Metforminnal kezelt diabéteszes rákbetegek vércukorszintjeinek megoszlása.*** *[(**A**) Alacsonyabb (5,0<APG<10,0 mmol/l) és (**B**) magasabb (APG>11,0 mmol/l) felvételi vércukorszintű betegcsoportok.]*

A klinikailag kedvezőbb megjelenést mutató "A" alcsoportban a kombinált metformin kezelésben részesülők (63,2% vs 33,3%, p<0,01 vs "B"), a "B" szubpopulációban viszont a metformin monoterápia alatt állók (66,7% vs 36,8%, p<0,01 vs "A") voltak túlsúlyban. A kedvezőtlenebb fenotípusú "B" betegek átlagos BMI értéke, nem szignifikáns mértékben, de alacsonyabbnak bizonyult (28,6±4,2 vs 30,1±4,8 kg/m$^2$, p>0,05 vs "A"), s közöttük nagyobb arányban szerepeltek a palliatív terápiában részesülők (75,8% vs 54,4%, p<0,05 vs "A"), ami összhangban állt az esetükben észlelt nagyobb metasztázis-aránnyal (84,6% vs 52,9%, p<0,01 vs "A").

***Megbeszélés:*** A vizsgált daganatos betegpopulációban az obezitás aránya kisebb (23,3% vs 31,6%), a diabétesz gyakorisága nagyobb (20,3% vs 6,4%) volt a felnőtt népességhez képest. Elhízás és T2DM esetén számos tumor kialakulásának

kockázata megemelkedik, illetve rákbetegek között gyakrabban észlelhetők a szénhidrát-anyagcsere zavarai és a tápláltsági állapot változásai. A vizsgált alanyok körében, az átlagpopulációhoz viszonyítva, nagyobb arányban fordult elő T2DM, különösen primer májsejtes karcinóma, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztata-, endometrium- és posztmenopauzális emlőrák esetén. Ezen daganatoktól eltérően, a cukorbetegség kisebb és az egyéb etiológiai faktorok nagyobb súlya jellemző az alacsony diabétesz-aránnyal kísért, illetve a nem-diabéteszesek között gyakori tumorok többségénél. A pre- és posztmenopauzális emlőkarcinóma eltérő glükometabolikus viselkedésére utal, hogy a 60 év alattiaknál 9,5%-ban, az idősebbeknél 30,0%-ban észleltünk cukorbetegséget.

Az obezitás a T2DM rizikófaktora és a tumorprogresszió katalizátora, amit eredményeink is megerősítettek, mivel a BMI növekedésével a diabéteszes és a metasztatikus stádiumú betegek aránya egyaránt emelkedett. Áttétes betegségben a minimálisan nagyobb BMI elsősorban pszeudoobezitást jelezhet, a tumorprogressziót gyakran kísérő vízretenció, szarkopénia és egyéb tényezők miatt. A cukorbetegség elhízástól független kockázati szerepére utal, hogy normál tápláltsági állapotú rákbetegek körében is magas a diabétesz aránya. Daganatos cukorbetegeknél, az anorexia-cachexia szindróma ellenére, nagyobb arányban és súlyosabb mértékben volt észlelhető túlsúly vagy elhízás, illetve jelentősen magasabb BMI értéket számítottunk. Ez esetben a nagyobb BMI általában nem a kedvezőbb prognózisra utaló, valóban jobb tápláltsági állapot jele, mivel a diabéteszt kísérő metabolikus és immunológiai változások még inkább terhelik a daganatos szervezetet. Az áttétek következményes terjedése végső soron az obezitással ellentétes, cachectikus változásokhoz vezet. Mindezt a T2DM metabolikus sajátosságai magyarázhatják.

Palliatív onkoterápia esetén a cukorbetegség gyakoribb előfordulását tapasztaltuk, ami alátámasztotta a növekvő tumor és a citosztatikumok által indukált szekunder diabétesz klinikai jelentőségét. Ehhez kapcsolódik, hogy a vizsgált cukorbetegek 15,7%-ánál (n=39) a diabétesz diagnózisa az onkológiai ellátás alatt derült ki. Áttétes betegeknél nagyobb arányban és súlyosabb formában észleltük a vércukorszint emelkedését vagy cukorbetegség kialakulását, illetve hiperglikémia és T2DM esetén gyakoribb volt a metasztatikus stádium. A szoros viszony utalhat a diabéteszes anyagcserezavar onkogenezist moduláló szerepére, illetve a rákbetegség

előrehaladásának és onkoterápiájának glükometabolizmust érintő kedvezőtlen effektusára. Daganatos cukorbetegek esetében azonban nem feltétlen jelent előnyt a glikémia túl szigorú ellenőrzése, mivel az alacsonyabb vércukorszint nem mindig jár mérsékeltebb tumorprogresszióval.

Az anyagcsere-gyógyszerek szerepét a rákbetegség kezelésében régóta kutatják. Vizsgálatunkban elsődlegesen a metformin tumorellenes hatásaira kerestünk bizonyítékot. Eredményeink alapján a metformint szedők körében volt legmagasabb a BMI értéke, aminek a hátterében az állhat, hogy túlsúlyos vagy elhízott cukorbetegeknél mindmáig első választandó szerként preferált antidiabetikum. Analízisünkben a metformin esetében bizonyult legalacsonyabbnak az áttétes tumorstádium aránya, miközben az APG és a BMI értéke a legmagasabb volt. Ez is bizonyítja, hogy a metformin antimetasztatikus effektusa összetett módon érvényesülhet, mivel egyidejűleg nem feltétlen biztosít megfelelő glikémiás és súlykontrollt, ami daganatos cukorbetegek esetén egyébként is problematikus, hiszen az antidiabetikumok terápiás elégtelenségét a biológiailag aktív tumor okozta inzulinrezisztencia és a citosztatikumok diabetogén mellékhatása egyaránt elősegítheti. A metforminnal kezelt betegek glikémiás szubpopulációkra válását egy okkal megmagyarázni nem lehetett, ugyanis az alcsoportok viszonyában számos független eltérést találtunk.

Eredményeink alapján, cukorbetegek rákszűrése vagy daganatra utaló tüneteinek kivizsgálása esetén, a kolorektális, emlő-, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztata-, vese-, endometrium-, petefészek- és primer májsejtes karcinóma keresése szakmailag javasolható. Ezen daganatok kialakulásában a kóros glükometabolizmus jelentős kockázati tényező, így a diabétesz megfelelő ellenőrzése megelőzésük hatékonyságát is javíthatja. Emellett - a T2DM fokozott kockázatára tekintettel - primer májsejtes, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztata-, endometrium- és posztmenopauzális emlőrák diagnózisát követően, a háttérben esetlegesen meglévő, látens szénhidrát anyagcserezavar mielőbbi feltárása és megfelelő terápiája is szakmailag javasolt, különös tekintettel a metformin preferálására.

## TÉZISEK, ÚJ ÉS ÚJSZERŰ VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK

- A gén-környezet interakcióknak jelentősége van az elhízás patogenezisében. A tápanyagkínálat az *FTO* génpolimorfizmuson keresztül hat a testsúlyra, mivel jól korrelál a BMI értékével, ezáltal befolyásolja a T2DM kockázatát is.

- Az "A" rizikóallélt hordozó *FTO rs9939609* SNP genotípusok összefüggnek a BMI-vel, mivel jelenlétükben a magasabb glükóz- és trigliceridszint szignifikáns súlygyarapodással jár. Az "A" allél nagyobb száma és a tápanyag-túlkínálat egyaránt jelentősebb testsúlynövekedéshez vezet.

- Az általunk használt genotipizálási eljárások a génasszociációs analíziseknek is alapját képezik, így a GWAS alkalmazásának gyakorlati jelentősége lehet, különösen a poligénes betegségkockázat meghatározásában.

- Az obezitás a diabéteszes daganatos betegeket nagyobb mértékben érinti, illetve T2DM esetén a disszemináció fokozottabban jelentkezik, ami viszont az elhízással ellentétes irányú, cachectikus változásoknak kedvez.

- Az elhízás elősegíti a T2DM kialakulását és a tumorprogressziót, mivel a BMI növekedésével a diabétesz és az áttétes stádium aránya egyaránt emelkedik. A T2DM elhízástól független rákkockázati szerepére utal, hogy normál BMI-vel rendelkező daganatos betegek körében is magasabb diabétesz-arány észlelhető.

- Disszemináció és palliatív onkoterápia esetén a glikémiás kontroll rosszabb, mivel ekkor gyakoribb és súlyosabb a hiperglikémia vagy cukorbetegség megjelenése. Mindez megerősíti a szekunder diabétesz klinikai jelentőségét.

- T2DM esetén nagyobb arányban fordul elő vastagbél-, emlő-, hasnyálmirigy-, máj-, vese-, húgyhólyag-, prosztata-, endometrium- és petefészekrák, illetve máj-, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztata-, endometrium- és posztmenopauzális emlőrákhoz társultan szignifikánsan gyakrabban jelentkezett cukorbetegség.

- A metforminnak komplex tumorgátló hatása van, amely a glikémiától és testsúlytól függetlenül is érvényesül. Monoterápiában - az egyéb antidiabetikumokhoz viszonyítva - annak ellenére volt legkisebb az áttétes stádium aránya, hogy a legmagasabb felvételi BMI-érték és glükózszint kísérte.

## Disszertációhoz felhasznált 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 korrekt 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)**


## Disszertációhoz kapcsolódó 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 secunder 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 secunder 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/II. Szakmai továbbképzés, Békéscsaba, 2017.11.29./2018.03.20.

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

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 "hátországom" 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 megköszönnöm ***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.)