

# Daganatos betegek glykaemiás és tápláltsági állapotának vizsgálata

## *Onkodiabetológia a klinikai gyakorlatban*

Bánhegyi Róbert János dr.<sup>1, 2</sup> ■ Veréb Blanka dr.<sup>2</sup> ■ Mátrai Ádám Attila<sup>3</sup>  
Rácz Beatrix dr.<sup>4</sup> ■ Beke Szilvia dr.<sup>1, 5</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Doktori Iskola, Pécs

<sup>2</sup>Békés Vármegyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórháza, Onkológiai Centrum, Gyula

<sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Műtéttani Tanszék, Debrecen

<sup>4</sup>Békés Vármegyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórháza, III. Belgyógyászati Osztály, Gyula

<sup>5</sup>Gál Ferenc Egyetem, Egészség- és Szociális Tudományi Kar, Gyula

**Bevezetés:** Hazánkban az obesitas, a 2-es típusú diabetes és a rosszindulatú daganatok egyaránt népbetegségnek számítanak. Hasonló epidemiológiájuk alapját a részben közös anyagcsere képezheti.

**Céltűzés:** A daganatos betegek glykaemiás és tápláltsági állapota, valamint a rákbetegség kórlefolyása közti metabolikus kapcsolat bizonyítása, illetve a noninzulin-antidiabetikumok – elsősorban a metformin – tumorellesztő hatásának megerősítése.

**Módszer:** Békés vármegye onkológiai ellátásában 1224 beteg adatait dolgoztuk fel. A testtömegindex és vércukorszint értékének, valamint a 2-es típusú diabetes jelenlétének és terápiájának függvényében vizsgáltuk a tumorprogressziót, illetve a daganatstádium viszonyában elemeztük a glykaemiás és tápláltsági állapot változását, valamint a cukorbetegség előfordulását.

**Eredmények:** A malignus cachexia ellenére relatíve nagy arányban (23,28%) tapasztaltunk obesitást vagy annak megfelelő testtömegindex-értéket, melyhez gyakrabban társult áttétes tumorstádium. A felnőtt népességhez viszonyítva a 2-es típusú diabetes gyakoribb előfordulását (20,34%) tapasztaltuk. Primer májsejtes (60%,  $p < 0,001$ ), hasnyálmirigy- (50%,  $p < 0,001$ ), húgyhólyag- (50%,  $p < 0,001$ ), prosztatata- (50%,  $p < 0,002$ ) és endometriumrák (50%,  $p < 0,02$ ), valamint postmenopausalis emlőrák (30%,  $p < 0,006$ ) esetében a vizsgált populáció többi részéhez képest ennél is magasabb diabetesarányt észleltünk. A noninzulin-antidiabetikumokkal kezelték körében metformin alkalmazása esetén volt a legalacsonyabb a metasztatikus stádium gyakorisága, illetve a legmagasabb a testtömegindex és a vércukorszint.

**Megbeszélés:** Vizsgálatunkban a 2-es típusú cukorbetegséggel leggyakrabban társuló daganatok sorrendje összhangban állt az irodalmi adatokkal. A tumorprogressziót kísérő inzulinrezisztencia kialakulását az anyagcseregyógyszerek hatékonyan késleltetik. A metformin összetett antimetasztatikus hatása a glükóz- és súlykontrolltól függetlenül is érvényesülhet.

**Következtetés:** Eredményeink alapján szakmailag javasolható a diabetesesek célzott rákszűrése, illetve az egyes daganatokot kísérő glükometabolikus zavarok keresése, megfelelő antidiabetikus terápiája, elsősorban a metformin és az újabb noninzulin-antidiabetikumok alkalmazása. Mindezek révén a rákellenes küzdelem még hatékonyabbá tehető. Orv Hetil. 2023; 164(23): 900–910.

**Kulcsszavak:** obesitas, 2-es típusú cukorbetegség, glykaemia, metformin, rosszindulatú daganatok

## Investigation of glycaemic and nutritional status of patients suffering from cancer

### *Oncodiabetology in clinical practice*

**Introduction:** Obesity, type 2 diabetes mellitus and cancers are equally endemic in our country. Their partially common metabolism may constitute the base of their similar epidemiology.

**Objective:** Proving metabolic relation between glycaemic and nutritional status and progression of cancers, as well as confirming the antitumor effect of non-insulin antidiabetics, primarily metformin.

**Method:** We processed the data of 1224 patients treated at the Oncology Center in county Békés. We examined the progression of cancers depending on body mass index, blood glucose levels, the presence and therapy of type 2 diabetes, over and above analyzed changes in glycemic and nutritional status in relation to tumor stage, further more prevalence of diabetes mellitus.

**Results:** Despite of malignant cachexy, we found obesity or corresponding body mass index in relatively high rate (23.28%) more often associated with metastatic stage. We detected higher rate of type 2 diabetes (20.34%) compared to average population. We found even larger scale of diabetes among patients suffering from primary hepatocellular (60%,  $p < 0.001$ ), pancreatic (50%,  $p < 0.001$ ), urinary bladder (50%,  $p < 0.001$ ), prostate (50%,  $p < 0.002$ ), endometrial (50%,  $p < 0.02$ ) and postmenopausal breast cancer (30%,  $p < 0.006$ ), compared to other part of the studied population. Patients treated by non-insulin antidiabetics, taking metformin was accompanied by the lowest incidence of metastatic stage, the highest body mass index and blood glucose level.

**Discussion:** In our study, the order of malignant diseases most frequently associated with type-2 diabetes correspond to previously published literature data. Development of insulin resistance accompanied by tumor progression can be effectively delayed by antimetabolic medicines. The combined antimetastatic effect of metformin could achieve glucose and weight control independently.

**Conclusion:** Based on our results, targeted screening for cancer among diabetic patients, and seeking and adequately treating glycometabolic disorders with concomitant malignant conditions, respectively, are suggested, mainly using metformin and new non-insulin antidiabetic medicines. Through these efforts, the fight against cancer can be more effective.

**Keywords:** obesity, type 2 diabetes mellitus, glycaemia, metformin, cancers

Bánhegyi RJ, Veréb B, Mátrai AA, Rácz B, Beke Sz. [Investigation of glycaemic and nutritional status of patients suffering from cancer. *Oncodiabetology in clinical practice*. *Orv Hetil.* 2023; 164(23) 900–910.

(Beérkezett: 2023. március 6.; elfogadva: 2023. március 27.)

#### Rövidítések

APG = (admission plasma glucose) felvételi plazmaglükóz; ATM = ataxia teleangiectasia mutált; BMI = (body mass index) testtömegindex; CGM TIR = (continuous glucose monitoring time-in-range) folyamatos glükózmonitorozás alatt a normáltartományban eltöltött idő; DNS = dezoxiribonukleinsav; DPP = dipeptidil-peptidáz; GLP = (glucagon-like peptide) glükagonszerű peptid; HgA<sub>1c</sub> = hemoglobin-A<sub>1c</sub>; LKB1 = (liver kinase B1) májkináz-B1; MET = metformin; METAST = (metastatic stage) áttétes stádium; mTOR = (mammalian target of rapamycin) a rapamicin célpontja emlősejtekben; NIAD = (non-insulin antidiabetic drug) noninzulin-antidiabetikum; PALL = palliatív terápia; PDL1 = (programmed death ligand-1) programozott sejthalál ligandum-1; PI3K = (phosphatidylinositol 3-kinase) foszfatidil-inozitol-3-kináz; SD = standard deviáció; SGLT = (sodium-glucose co-transporter) nátrium-glükóz-ko-transzporter; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú cukorbetegség

2013-ban Magyarországon a felnőttek 31,6%-a volt elhízott [1, 2], amely arány 2030-ra a 37%-ot is elérheti [3]. 2014-ben a teljes lakosság 7,3%-ában állapították meg a cukorbetegség valamely formáját, 94%-ában a 2-es típust [4]. Prevalenciája a felnőttkorú népességben 2021-ben 9,1% volt [5]. A Nemzeti Rákregiszter adatai alapján a rosszindulatú daganatok okozta társadalmi teher folyamatosan növekszik [6]. Hazai statisztikákban a rákmortalitás a második, a rákmorbiditás – az egészségben eltöltött potenciálisan elvesztett életek szempontjából – az első helyen áll [7]. Ezen kórképek a világban hasonlóan terjednek, és egyaránt népbetegségnek számítanak. A köztük lévő összefüggések részben már ismertek. A túlsúly és az elhízás komoly szerepet játszik a praediabetes és a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) patome-

chanizmusában [8], illetve 14–20%-ban felel a daganatos halálozásért [9]. A T2DM-et kísérő tumorkockázat a leginkább az inzulinrezisztenciának és az elhúzódó hyperglykaemiának, valamint ezen tényezők szervezetre és daganatra gyakorolt eltérő hatásainak következménye [10]. Vizsgálatunkban elsődlegesen az obesitas, a T2DM, valamint a szervi kiindulás lokalizációja és a kiterjedés stádiuma szerint osztályozott malignus daganatos megbetegedések közötti epidemiológiai és metabolikus kapcsolatok [11–13] megerősítését tűztük ki célul. Másodlagosan ezen betegségek terápiás összefüggéseit kerestük, különös tekintettel a noninzulin-antidiabetikumok (NIAD-ok) – tapasztalataink alapján is – felmerült antineoplasztikus hatékonyságára [14–16].

#### Módszer

Kutatásunkat szisztematikus munkahelyi adatgyűjtésre, az információk és a vizsgálati paraméterek leíró statisztikai analízisére alapoztuk. Retrospektív módon, a 2011. július 1. és 2012. december 31. között a Békés Vármegyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórházának Onkológiai Centrumában ellátott 1290 felnőtt beteg kórtörténetét és kezelését tekintettük át, kórlapokból, lázlapokból és kórházi informatikai rendszerből (Sanitas) kinyert adatok által, melyekből 1224 rákbeteg anyagát dolgoztuk fel. Az összes résztvevő 23,28%-a ( $n = 285$ ) obesitasban, 20,34%-a ( $n = 249$ ) cukorbetegségben szenvedett, akik 84,34%-ánál ( $n = 210$ ) a diabetes diagnózis már a daganatos betegség előtt ismertté vált; a többi betegnél az onkológiai ellátás alatt derült ki. A diabetes 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.

**A felvételi testtömegindex (BMI) meghatározása** (kg/m<sup>2</sup>): a dokumentációkban rögzített testmagasság- (m) és testtömeg- (kg) adatokból számítottuk ki. Alkalmazott tartomány: BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> (alultápláltság), 18,5 ≤ BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> (normáltápláltság), 25 ≤ BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> (túlsúly = praecobesitas), BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> (elhízás = obesitas), BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> (túlsúly/elhízás).

**A felvételi vércukorszint (APG) meghatározása** (mmol/l): az osztályos felvétel során levett vérmintából történt. Alkalmazott tartomány: APG < 3,5 mmol/l (hypoglykaemia), 3,5 ≤ APG ≤ 11 mmol/l (normoglykaemia), APG > 11 mmol/l (hyperglykaemia).

**Statisztikai analízis:** az adatfeldolgozás során százalékos arányokat számoltunk, kétmintás *t*-próbát, egy szempontos varianciaanalízist és  $\chi^2$ -tesztet alkalmaztunk 5%-os szignifikanciaszint mellett (*p* = 0,05). A vizsgált paramétereket (életkor, BMI, APG) átlag ± SD formában adtuk meg.

## Eredmények

A betegek átlagéletkora 62,86 ± 10,37 év volt. A nők szignifikánsan idősebbnek (*p* < 0,001 *vs.* férfi) és nagyobb testsúlyúnak bizonyultak [17] (1. táblázat). A nő : férfi

1. táblázat | A vizsgált betegpopuláció általános jellemzői [17]

Betegek	Férfi (n = 618)	Nő (n = 606)	Összes beteg (n = 1224)
Átlagéletkor (év)	61,61 ± 10,52	64,12 ± 10,07	62,86 ± 10,37
Átl. BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,17 ± 4,87	27,02 ± 6,06*	26,59 ± 5,51
Obesitas (%)	19,90	26,73**	23,28
Átl. APG (mmol/l)	6,64 ± 2,86	6,72 ± 2,53 <sup>#</sup>	6,68 ± 2,70
T2DM (%)	19,42	21,29 <sup>##</sup>	20,34
Metasztázis (%)	48,22	63,37	55,72

\*Az átlagos BMI-érték magasabb volt a nők esetében (*p* < 0,01 *vs.* férfi), közöttük azonban nagyobb lehet a tumorkockázatot kevésbé terhelő, subcutan elhízás aránya [17]

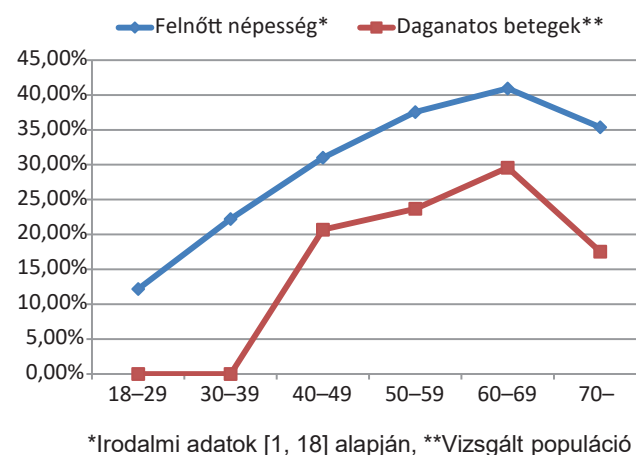
\*\*A nők között nagyobb arányban (*p* < 0,01 *vs.* férfi) és súlyosabb mértékben (34,76 ± 4,21 *vs.* 32,99 ± 2,95 kg/m<sup>2</sup>, *p* < 0,001 *vs.* férfi) jelentkezett obesitas

<sup>#</sup>Az átlagos APG esetében szignifikáns nemi különbség nem igazolódott

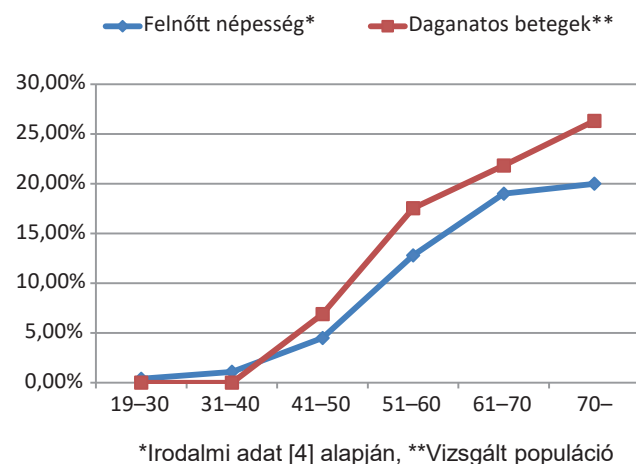
<sup>##</sup>Nők esetében a 2-es típusú diabetes gyakorisága nem különbözött szignifikánsan (*p* > 0,05 *vs.* férfi)

APG = felvételi plazmaglükóz; BMI = testtömegindex; T2DM = 2-es típusú cukorbetegség

arány (49,5% *vs.* 50,5%) eltért a felnőtt népességben észlelttől (53,2% *vs.* 46,8%) [18], azonban a 60 év feletti korosztály részaránya (62,75%) megfelelt az irodalmi adatnak (58,6–66,6%) [4]. A hasonló korcsoztlás támogatja a különböző módszerrel gyűjtött adatok statisztikai összevethetőségét. Az obesitas 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 idősebbek esetében 17,54% (*vs.* 35,37%) volt az elhízás prevalenciája [1, 18] (1. ábra). A T2DM 20,34%-os aránya magasabbnak bizonyult a felnőtt népességben aktuálisan ismert, 6,4%-os standardizált gyakorisághoz képest [4]. A cukorbetegség és a rákkockázat epidemiológiai kapcsolatát a diabetes mellitus 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 a 70 év felettieknél 26,32% (*vs.* 20%) volt a T2DM részaránya [4] (2. ábra). A nők esetében szignifikánsan gyakrabban jelentkezett áttétes stá-



1. ábra | Az obesitas részaránya életkori dekádok szerint [1, 18]



2. ábra | A 2-es típusú diabetes részaránya életkori dekádok szerint [4]

2. táblázat | A diabeteses és a nem diabeteses betegek általános jellemzői

Betegek	Diabetesesek (T2DM+) (n = 249)	Nem diabetesesek (T2DM-) (n = 975)
Átlagéletkor (férfi/nő) (év)	66,01 ± 8,89 (64,25/67,65)	62,05 ± 10,57 (60,98/63,17)
Átl. BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,44 ± 4,96	26,12 ± 5,54
Obesitas (%)	40,96*	18,77
Átl. APG (mmol/l)	9,58 ± 4,24**	5,94 ± 1,37
Metasztázis (%)	68,67	52,41

\*A diabetesesek között az obesitas nemcsak súlyosabb mértékű volt, hanem nagyobb arányban is jelentkezett (p<0,001 vs. T2DM-)

\*\*A diabeteses betegek felvételi vércukorszintje magasabbnak bizonyult (p<0,001 vs. T2DM-), illetve a rosszabb glykaemiás állapot általában jelezte a háttérben 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)

APG = felvételi plazmaglükóz; BMI = testtömegindex; T2DM = 2-es típusú cukorbetegség

dium (p<0,001 vs. férfi). A daganatstádium az életkorral, a tápláltsági és glykaemiás 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. Metasztatikus stádiumban valamelyest magasabb átlagos BMI-értéket számítottunk (26,93 ± 5,66 vs. 26,16 ± 5,28 kg/m<sup>2</sup>, p<0,05 vs. METAST-). Túlsúly/elhízás és normál tápláltsági állapot esetén a disszemináció aránya nagyobbak (56,44% és 57,11% vs. 38,10%, p<0,01 vs. BMI<18,5 kg/m<sup>2</sup>), illetve obesitas jelenlétében kifejezetten magasabbnak (64,56% vs. 53,04%, p<0,001 vs. BMI<30 kg/m<sup>2</sup>) bizonyult. Az onkológiai progressziót a plazmaglükózszint emelkedése kísérte (7,12 ± 3,27 vs. 6,13 ± 1,57 mmol/l, p<0,001 vs. METAST-), illetve hyperglykaemiás állapotban nagyobb arányban észleltünk áttétes daganatstádiumot (91,03% vs. 53,32%, p<0,001 vs. APG<11 mmol/l). A hyperglykaemiások tumoros alapbetegsége a normoglykaemiásokhoz képest is

jelentősen nagyobb arányban volt metasztatikus (91,03% vs. 53,35%, p<0,001 vs. 3,5≤APG≤11 mmol/l).

A cukorbetegség anyagcserére, tápláltsági állapotra és onkogenezisre gyakorolt hatásainak elemzéséhez a diabeteses és nem diabeteses rákbetegek adatait vetettük össze [8, 19] (2. táblázat). A cukorbetegség jelentősen idősebbek voltak (p<0,001 vs. T2DM-). Obesitas esetén a T2DM aránya (35,79% vs. 15,65%, p<0,001 vs. BMI<30 kg/m<sup>2</sup>), illetve az átlagos APG nagysága (7,38 ± 3,30 vs. 6,47 ± 2,45 mmol/l, p<0,001 vs. BMI<30 kg/m<sup>2</sup>) kifejezetten magasnak bizonyult. A T2DM kedvezőtlen metabolikus effektusát a BMI és az APG összefüggései teljességgel alátámasztották. A túlsúly/elhízás a normál tápláltsági állapothoz képest szignifikánsan emelte a vércukorszintet (6,86 ± 2,73 vs. 6,49 ± 2,77 mmol/l, p<0,05 vs. 18,5≤BMI<25 kg/m<sup>2</sup>). Ez a hatás obesitas esetén még kifejezettebben érvényesült (7,38 ± 3,30 vs. 6,49 ± 2,77 mmol/l, p<0,001 vs. 18,5≤BMI<25 kg/m<sup>2</sup>). Hyperglykaemiás állapotban a normális plazmaglükózszinthez képest gyakrabban észleltünk obesitást (38,46% vs. 22,49%, p<0,01 vs. 3,5≤APG≤11 mmol/l). A különbség a normoglykaemia alsó résztartományához képest erőteljesebb volt (38,46% vs. 18,75%, p<0,001 vs. 3,5≤APG≤6 mmol/l), mint a felső résztartományhoz viszonyítva (38,46% vs. 27,33%, p<0,05 vs. 6<APG≤11 mmol/l). T2DM esetén IV. stádiumú rákbetegség jóval nagyobb arányban fordult elő (p<0,001 vs. T2DM-), illetve metasztázis mellett gyakrabban jelentkezett diabetes (25,1% vs. 14,4%, p<0,001 vs. METAST-). Ezzel összhangban adjuváns és neoadjuváns onkoterápia alatt, I–III. tumorstádiumban, jóval kisebb arányban fordult elő glükometabolikus zavar; hyperglykaemia (4,0% vs. 19,66%, p<0,001 vs. PALL) vagy T2DM (16,33% vs. 25,52%, p<0,001 vs. PALL). Az adjuváns és neoadjuváns kezelésben részesülők – nem szignifikánsan – nagyobb részénél (69,35% vs. 61,51%, p>0,05 vs. PALL) számítottunk BMI≥25 kg/m<sup>2</sup> értéket, ami palliatív onkoterápia esetén az anorexia-cachexia szindróma progresszióját jelezhetette. Mindemellett nagyobb arányban észleltünk hipertóniát adjuváns és neoadjuváns kezelés esetén (65,05% vs. 57,88%, p<0,05 vs. PALL).

A T2DM és a rákbetegség közti epidemiológiai kapcsolatot keresve a résztvevők daganatait először a primer

3. táblázat | A daganatok gyakorisága nemek szerint és a teljes vizsgált populációban

Férfiak (n = 618)	Nők (n = 606)	Összes beteg (n = 1,224)			
Lokalizáció	Gyakoriság (%)	Lokalizáció	Gyakoriság (%)	Lokalizáció	Gyakoriság (%)
Vastag- és végbél	55,3	Vastag- és végbél	36,6	Vastag- és végbél	46,1
Fej-nyak	13,6	Emlő	30,2	Emlő	15,2
Vérképző és nyirokszervek	3,9	Petefészek	9,9	Fej-nyak	8,3
Gyomor	3,4	Hasnyálmirigy, méhnyak, fej-nyak, tüdő	3,0*	Petefészek	4,9
Prosztata, húgyhólyag, nyelőcső	2,9*	Húgyhólyag, endometrium	2,0*	Tüdő	2,7

\*A feltüntetett gyakorisági adat primer tumorlokizációként értendő



4. táblázat | A daganatok gyakorisága a diabeteses és a nem diabeteses betegek körében

Diabeteses betegek (T2DM+) (n = 249)		Nem diabeteses betegek (T2DM-) (n = 975)	
Lokalizáció	Gyakoriság (%)	Lokalizáció	Gyakoriság (%)
Vastag- és végbél	42,2	Vastag- és végbél	47,1
Emlő	16,9	Emlő	14,8
Hasnyálmirigy, húgyhólyag, petefészek	6,0*	Fej-nyak	9,9
Prostata, máj (HCC)	3,6*	Petefészek	4,6
Vese (RCC), gyomor, endometrium, fej-nyak, tüdő, melanoma	2,4*	Vérképző és nyirokszervek	3,1

\*A feltüntetett gyakorisági adat primer tumorlokalizációként értendő

HCC = májsejtes rák; RCC = vesesejtes rák; T2DM = 2-es típusú cukorbetegség

tumorlokalizáció és a nem szerint összesítettük (3. táblázat). Mindkét nem esetében a vastag- és végbélrák került az első helyre, ezt férfiaknál a fej-nyak, a vérképző és nyirokszervek, majd a gyomor, a prostata, a húgyhólyag, a nyelőcső és a tüdő daganatai követték. A nők körében az emlőrák a második helyen állt, mely után a petefészek, a hasnyálmirigy, a méhnyak, a fej-nyak, a tüdő, a húgyhólyag és az endometrium tumorai következtek. A teljes vizsgált populációban a colorectalis, az emlő- és a fej-nyak rák jelentkezett a betegek 69,6%-ánál. A primer szervi lokalizáció szerinti sorrendet a diabeteses és nem diabeteses alcsoportok viszonyában is vizsgáltuk. Mindkettőben a vastag- és végbélcarcinoma volt a leggyakoribb, második helyen – postmenopausalis túlsúllyal (életkor  $\geq 60$  év) – az emlőrák szerepelt. Diabeteseseknél ezután a hasnyálmirigy-, a petefészek-, a húgyhólyag- és a prosztatarák, valamint a primer májsejtes carcinoma következett, melyek gyakoribbak voltak, mint T2DM hiányában. A diabeteses populációban a colorectalis, az emlő-, a hasnyálmirigy-, a petefészek- és a húgyhólyagrák a betegek 77,1%-ánál jelentkezett (4. táblázat). A 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 colorectalis carcinomát – diabeteses férfiak esetén – a húgyhólyag-, a prostata-, a hasnyálmirigy-, a vese- és a tüdőrák, valamint a primer májsejtes carcinoma, nem diabetesesek körében a fej-nyak, a vérképző és a nyirokszervek, a nyelőcső és a gyomor daganatai, valamint a primer agytumorok követték. A colorectalis, az emlő- és a petefészekrák után – diabeteses nők esetén – a hasnyálmirigy-, az endometriumcarcinoma és a melanoma malignum, nem diabetesesek körében a méhnyak-, a tüdő- és a fejnyakrák következett (5. táblázat). Az egyes tumorlokalizációkban vizsgálva a T2DM prevalenciáját, a daganatokat ismételt sorrendbe állítottuk, amely az irodalmi adatoknak általában megfelelt [20]. A primer hepatocellularis carcinomások 60%-ánál, a hasnyálmirigy-, a húgyhólyag-, a prostata- és az endometriumrákos páciensek felénél, a melanomában szenvedők 40%-ánál és a vesesejtes rákbetegek egyharmadánál állt fenn

egyidejűleg T2DM, majd a postmenopausalis emlő, a petefészek, a gyomor és a rectum carcinomái következtek. A további daganatoknál észlelt gyakorisági adatok elmaradtak a teljes vizsgált populáció diabetesarányától, viszont az összes colorectalis carcinoma és a tüdőrák esetében még relatíve magasnak bizonyultak (6. táblázat) [4].

Vizsgálatunk terápiás konzekvenciáit keresve, a különböző NIAD-kezelési formák szerint elemeztük az APG, a BMI és a tumorstádium viszonyát. A metformin – iro-

5. táblázat | A daganatok gyakorisága a diabeteses és a nem diabeteses betegek körében és a nemek viszonyában

Diabeteses férfiak (n = 126)		Nem diabeteses férfiak (n = 492)	
Lokalizáció	Gyakoriság (%)	Lokalizáció	Gyakoriság (%)
Vastag- és végbél	55	Vastag- és végbél	55,4
Húgyhólyag	10	Fej-nyak	16,3
Prostata	7,5	Vérképző és nyirokszervek	4,8
Máj (HCC), vese (RCC), tüdő, hasnyálmirigy	5,0*	Nyelőcső, gyomor	3,6*
Gyomor, epe, fej-nyak	2,5*	Agy (GBM)	3,0

Diabeteses nők (n = 123)		Nem diabeteses 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*	Fej-nyak	3,1

\*A feltüntetett gyakorisági adat primer tumorlokalizációként értendő  
GBM = glioblastoma multiforme; HCC = májsejtes rák; RCC = vesesejtes rák

6. táblázat | A 2-es típusú diabetes előfordulási aránya primer tumorlokaliszációnak szerint [4]

Tumorlokaliszáció (n = betegszám)	A T2DM aránya (%)	p-Érték**	A daganat és a T2DM közötti összefüggés#
Máj (HCC) (15)	60	<0,001	+++
Hasnyálmirigy (30)	50	<0,001	+++
Húgyhólyag (30)	50	<0,001	+++
Prostata (18)	50	<0,002	+++
Endometrium (12)	50	<0,02	+++
Melanoma (15)	40	0,05	++
Vese (RCC) (18)	33,33	>0,05	++
Női emlő (kor ≥60 év) (120)	30	<0,006	+++
Petefészek (60)	25	>0,05	++
Női emlő (összes) (183)	22,95	>0,05	++
Gyomor (27)	22,22	0,05	++
Végbél (216)	22,22	>0,05	++
Összes beteg (1224)	20,34	na.***	+
Vastag- és végbél (564)	18,62	>0,05	+/-
Tüdő (33)	18,18	>0,05	+/-
Vastagbél (348)	16,38	>0,05	+/-
Női emlő (kor <60 év) (63)	9,52	>0,05	+/-
Hazai felnőtt népesség*	6,4*	na.***	na.##
Fej-nyak (102)	5,88	>0,05	-/-

\*Irodalmi adat [4]

\*\*Jelzi, hogy az adott primer lokaliszációnak daganatos alcsoport és a vizsgált populáció többi része (mint kvázi kontrollcsoport) közt a diabetesarány valóban különbözik-e

\*\*\*A p-érték nem adható meg

#A malignus daganatok és a T2DM közti összefüggés értékelése a következők szerint: +: a teljes felnőtt népességben az irodalmi adat feletti diabetesarány/a teljes vizsgált populációban számított érték feletti diabetesarány/szignifikáns különbséget alátámasztó p-érték, -: a teljes felnőtt népességben az irodalmi adat alatti diabetesarány/a teljes vizsgált populációban számított érték alatti diabetesarány

##Nincs megfelelő adat

HCC = májsejtes rák; na. = nincs adat; RCC = vesesejtes rák; T2DM = 2-es típusú cukorbetegség

dalmi adatok [21–23] alapján feltételezhető – kedvező, tumorelles hatásaira tekintettel, a metforminnal és az egyéb módon kontrollált diabetesesek adatainak összehasonlítására külön hangsúlyt fektettünk (7. táblázat). A NIAD-dal (akarbóz, gliklazid, glimepirid, glibenklamid, rozigitazon, metformin) nem kezelt diabeteses alcsoportba (T2DM+/NIAD-) került, aki nem kapott ilyen szert, és inzulinkezelésben részesült, vagy szénhidrátházartását csupán diétával kontrollálták. A bármely NIAD-kezelés alatt álló (T2DM+/NIAD+) cukorbeteg populációjában külön alcsoportot alkottak a nonmetformin típusú NIAD-dal (NIAD+/MET-) és a kombinációban/önmagában 1 évnél hosszabban met-

forminnal kezelt (NIAD+/MET+) betegek. Ezenkívül az utóbbiakból egy további, metformin-monoterápiában részesülő (MET+) alcsoportot is képeztünk. A kombinációban/önmagában metformint kapó cukorbeteg életkora szignifikánsan magasabb volt, mint a NIAD-ot nem szedő diabeteses (p<0,001 vs. T2DM+/NIAD-) vagy a diabetesben sem szenvedő rákbetegeké (p<0,001 vs. T2DM-). A NIAD-terápiában nem részesülő diabeteses daganatos betegek esetében a felvételi BMI-érték szignifikánsan kisebbnek bizonyult a metformint kombinációban/önmagában (p<0,05 vs. NIAD+/MET+) vagy csak monoterápiában (p<0,05 vs. MET+) alkalmazó páciensekhez képest. Minden antidiabetikus hatóanyag kontrollálja a glykaemiát, ezáltal indirekt tumorelles hatással rendelkezhet [14]. Ezt támaszthatja alá, hogy az összes, NIAD-dal kezelt alpopulációban alacsonyabbnak bizonyult az átlagos APG, mint a NIAD-kezelést nem kapó cukorbeteg esetén, bár ez a különbség csak a bármely NIAD- (p<0,05 vs. T2DM+/NIAD+) és a nonmetformin-terápiában részesülő (p<0,01 vs. NIAD+/MET-) alcsoportokkal szemben volt igazolható. A legkisebb átlagos APG-értéket a nonmetformin típusú NIAD-dal kontrollált betegek között észleltük. Ebben a populációban a felvételi vércukorszint alacsonyabb volt a metformint kombinációban/önmagában (p<0,05 vs. NIAD+/MET+) vagy csak monoterápiában (p<0,05 vs. MET+) alkalmazó alcsoportokhoz képest is, holott éppen metformin-monoterápia esetén fordult elő a legritkábban disszemináció. A NIAD-kezelésben részesülő és nem részesülő diabetesesek metasztázisaránya nem tért el lényegesen, attól függetlenül, hogy az előbbi betegek az antidiabetikus terápiát metforminnal vagy anélkül kapták. Az áttörést a metformin-monoterápiában részesülők vizsgálata jelentette, akiknek bármelyik diabeteses alcsoporttal való összehasonlításában (p<0,001 vs. T2DM+/NIAD-, p<0,05 vs. NIAD+/MET-, p<0,01 vs. NIAD+/MET+) jelentősen kisebb arányban fordult elő metasztázis. Az inzulinnal kezelt betegek (n = 54) nagyobb része (83,33%, n = 45) került a NIAD-terápiában nem részesülő diabeteses alcsoportba, és csak jóval kisebb része (16,67%, n = 9) kapott noninzulin típusú hatóanyagot is. Mivel az utóbbiakat két alcsoportba (NIAD+/MET- és NIAD+/MET+) soroltuk be, azokban az inzulin mitogén effektusát statisztikailag elhanyagolhatónak tekinthettük.

Az APG alapján a metforminnal kezelt (NIAD+/MET+) betegek klinikailag két szubpopulációba tömörültek. Az „A” betegek (46,67%, n = 42) felvételi vércukorszintje egyértelműen alacsonyabb (5<APG<10 mmol/l), illetve a „B” betegek (53,33%, n = 48) plazmaglükózszintje (APG>11 mmol/l) jelentősen magasabb volt (p<0,001) (3. ábra). Mindkét alcsoportban férfitúlsúlyt észleltünk („A”: 58,82% vs. 41,18%, „B”: 61,54% vs. 38,46%). A klinikailag kedvezetlenebb fenotípusú „B” betegek idősebbnek bizonyultak (69,92 ± 7,30 vs. 66,41 ± 7,62 év, p<0,05 vs. „A”), és átlagos BMI-értékük nem szignifikáns mértékben, de alacsony-

7. táblázat | Az antidiabetikus terápiák szerint képzett alcsoportok általános jellemzői

	Összes beteg (n = 1224)	Nem diabeteses (T2DM-) betegek (n = 975)	Diabeteses (T2DM+) betegek (n = 249)	NIAD nélküli (T2DM+/NIAD-) terápia (n = 108)
Átlagéletkor (év)	62,86 ± 10,37	62,00 ± 10,57	66,01 ± 8,89	63,03 ± 7,94
Átl. BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,59 ± 5,51	26,12 ± 5,54	28,44 ± 4,96	27,80 ± 5,65
Átl. APG (mmol/l)	6,68 ± 2,70	5,94 ± 1,37	9,58 ± 4,24	10,23 ± 4,56
Metasztázis (%)	55,72	52,41%	68,67%	72,22

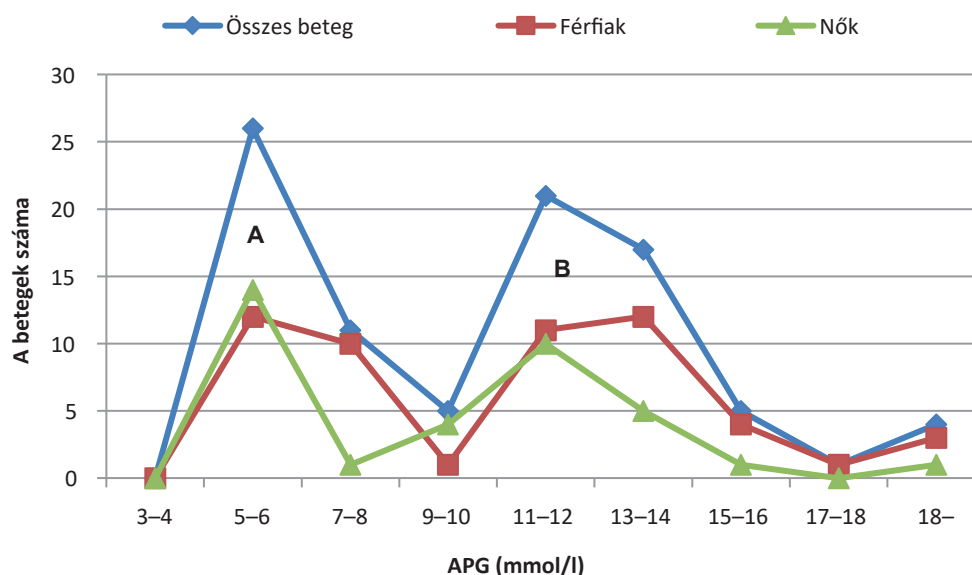
	Bármely NIAD- (T2DM+/NIAD+) terápia (n = 141)	Metformin nélküli (NIAD+/MET-) NIAD-terápia (n = 51)	Metformin kombinált/monoterápia (NIAD+/MET+) (n = 90)	Metformin- (MET+) monoterápia (n = 45)
Átlagéletkor (év)	68,30 ± 8,93	69,18 ± 10,90	67,80 ± 7,61	64,40 ± 7,35
Átl. BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,93 ± 4,33	28,04 ± 3,71	29,43 ± 4,58	30,00 ± 4,13
Átl. APG (mmol/l)	9,07 ± 3,92	8,10 ± 2,65	9,63 ± 4,40	9,98 ± 5,31
Metasztázis (%)	65,96	64,71	66,67	40,00

APG = felvételi plazmaglükóz; BMI = testtömegindex; MET = metformin; NIAD = noninzulin-antidiabetikum; T2DM = 2-es típusú cukorbetegség

nyabb volt (28,55 ± 4,22 vs. 30,10 ± 4,77 kg/m<sup>2</sup>, p>0,05 vs. „A”). Köztük nagyobb arányban szerepeltek a palliatív terápiában részesülő betegek (75,76% vs. 54,39%, p<0,05 vs. „A”), ami összhangban állt az esetükben észlelt nagyobb metasztázisaránnyal (84,62% vs. 52,94%, p<0,01 vs. „A”). Az „A” betegek körében a kombinált metforminkezelésben részesülők (63,16% vs. 33,33%, p<0,01 vs. „B”), a „B” betegek között viszont a metformin-monoterápia alatt állók (66,67% vs. 36,84%, p<0,01 vs. „A”) voltak túlsúlyban.

## Megbeszélés

A vizsgált daganatos betegpopulációban az obesitas (illetve az ennek megfelelő testtömegindex) aránya kisebb (23,28% vs. 31,6%), a T2DM gyakorisága nagyobb (20,34% vs. 6,4%) volt a felnőtt népességben tapasztalhatóhoz képest [1, 3–5]. Elhízás és T2DM esetén számos tumor kialakulásának kockázata – irodalmi adatok szerint is [11–13, 24] – megemelkedik, illetve rákbetegek között gyakran észlelhetők a szénhidrát-anyagcsere zavarai (inzulinrezisztencia, kóros éhomi vércukorszint,



„A” Alacsonyabb (5<APG<10 mmol/l) felvételi vércukorszintű betegcsoport  
„B” Magasabb (APG>11 mmol/l) felvételi vércukorszintű betegcsoport

3. ábra | A metforminnal kezelt diabeteses rákbetegek szubpopulációi a felvételi vércukorszint alapján  
APG = felvételi plazmaglükóz

csökkent glükóztolerancia, T2DM) [15, 20, 25, 26] és a tápláltsági állapot változásai (kezdeti túlsúly és elhízás, későbbi cachexia) [27–29]. Ezzel összhangban az átlagpopulációhoz viszonyítva betegek körében gyakoribbnak találtuk a T2DM előfordulását, különösen primer májsejtes carcinoma, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztatata-, endometrium- és postmenopausalis emlőrák esetén. Megjegyezzük, hogy olyan publikációt nem találtunk, amely a diabetesarányt – hozzánk hasonlóan – a tumorok primer kiindulási helye szerint elemezte, az adatok jellemzően a cukorbetegség daganatrizikóira vonatkoztak [24]. A tüdő malignus daganatainak diabetezzel való kapcsolatáról – a T2DM relatíve gyakori előfordulása ellenére – érdemben állást foglalni nem tudtunk, mivel az ismerten különböző etiológiájú kissejtes és nem kissejtes tüdőrák, illetve az utóbbin belül a laphám- és az adenocarcinoma diabetesarányait külön-külön nem vizsgáltuk. Kissejtes és laphámrák esetében, a dohányzás vezető kóroki szerepe mellett, a diabetesnek feltehetően minimális jelentősége lehet. Az egyéb etiológiai faktorok nagyobb súlya jellemezheti az alacsony diabetesarányal kísért többi tumort is (például fej-nyak, nyelőcső-, méhnyakrák, onkohematológiai daganatok). A prae- és a postmenopausalis emlőcarcinoma eltérő glükometabolikus viselkedésére utalhat, hogy a fiatalabb emlőrákos nőknél 9,52%-ban, az idősebbeknél 30%-ban észleltünk cukorbetegséget. Megemlítjük, bár a kis elemszám miatt ezen adatok nem tekinthetők relevánsnak, hogy mindhárom epehólyagrákos betegünknek diabeteze volt, azonban a glioblastomás, a vékonybél-, here-, a férfi emlő- és a nonmelanoma típusú bőrrákos páciensek egyike sem szenvedett cukorbetegségben. A T2DM-ben gyakori tumorok összesítése során a legnagyobb arányban colorectalis carcinoma, emlő-, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztatata-, vese-, endometrium- és petefészekrák, valamint primer májsejtes carcinoma fordult elő. Ezen daganatok nagy részénél a T2DM etiológiai szerepe – irodalmi adatok alapján is [24, 30–32] – igen valószínű.

Az elhízás a T2DM rizikófaktora [8], illetve a tumorprogresszió katalizátora [9, 12], amit eredményeink is megerősítettek, mivel a BMI növekedésével a diabeteses és a metasztatikus stádiumú daganatos betegek aránya egyaránt emelkedett. A teljes vizsgált populáción belül a nők körében gyakrabban észleltünk áttétes alapbetegséget, amelynek hátterében a nők idősebb kora mellett nagyobb jelentőséget tulajdonítottunk a statisztikai mintavétel sajátos jellegének (például a metasztatikus emlő-, a méhnyak- és az endometriumrákos betegek felül-, illetve a prosztatata- és a heretumoros betegek alulreprezentáltságának). A daganatos betegség IV. stádiumában számított enyhén magasabb BMI-érték nem feltétlenül jelentett jobb tápláltsági állapotot, a tumorprogressziót gyakran kísérő vízretenció, sarcopenia és egyéb tényezők miatt. Az obesitással és diabetezzel járó fokozott rákkockázat, valamint a tumor okozta metabolikus zavar, különösen a glykaemia és a tápláltsági állapot rosszabbodása egyaránt

terheli az onkológiai ellátást. A cukorbetegség obesitástól független kockázati szerepére utalhat, hogy normál tápláltsági állapotú rákbetegek körében is magas a diabetes aránya. A cukorbetegség idősebb korát egyrészt a T2DM megjelenésének életkori sajátosságai [4], másrészt az onkoterápiák által kiváltott szekunder diabetes jellemzőivel [25, 33–35], harmadrészt az egyes NIAD-ok daganatellenes hatásaival magyaráztuk [14]. A diabetesben szenvedő daganatos betegek esetében – a tumorhoz társuló anorexia-cachexia szindróma ellenére is – magasabb testtömegindex észlelhető ( $p < 0,001$  vs. T2DM–), ami a T2DM metabolikus jellegzetességeiből eredhet [8, 19]. Az elhízott és diabeteses rákbetegek testtömeg-paradoxonjaként is definiálható összefüggés a malignus tumor és cachexia progressziójával, ezáltal a BMI csökkenésével egyre kevésbé észlelhető. Ezen betegek esetében a diabetesre jellemző magasabb BMI nem a kedvezőbb prognózissal járó, valóban jobb tápláltsági állapot jele, mivel a diabetest kísérő metabolikus és immunológiai változások tovább terhelik a daganatos szervezetet, ami az onkoterápia kisebb hatékonyságával és a túlélési idők csökkenésével járhat [25]. Hyperglykaemiás állapotban a normoglykaemia alsó tartományához képest (a felső tartományával szemben) szignifikánsan gyakrabban jelentkezett elhízás. Ennek hátterében a tumoros alapbetegség progressziója és a kísérő anorexia-cachexia szindróma szerepe egyaránt feltételezhető, illetve a nehezen kontrollálható vagy rosszul beállított diabetes is testsúlycsökkenéshez vezethet. A glükózkontrollal kapcsolatos saját tapasztalataink az irodalmi adatokhoz [25] hasonlóan alakultak. Hyperglykaemia esetén jelentősen gyakoribb volt a metasztatikus stádium, ami jelezte, hogy a megfelelő glykaemiás kontroll lassíthatja a tumorprogressziót, többek közt a citosztatikus terápia hatékonyságának javítása által [25]. Daganatos cukorbetegség esetében azonban nem mindig jelent előnyt a glykaemia túl szigorú ellenőrzése, mivel az alacsonyabb vércukorszint nem feltétlenül jár mérsékelt tumorprogresszióval, ellenben a terápiás szövődmények kockázata fokozódhat. A diabetes és az áttétes stádium megjelenése közti kapcsolat utalhat a cukorbetegséget kísérő anyagcsere-zavar tumorprogressziót moduláló szerepére, illetve a rákbetegség előrehaladásának a glükometabolizmusra gyakorolt kedvezőtlen effektusára [26]. Palliatív onkoterápia esetén a T2DM gyakoribb előfordulását észleltük, ami megerősítette a növekvő tumor és a citosztatikumok által indukált szekunder cukorbetegség klinikai jelentőségét. Diabeteses rákbetegekben tehát fontos a metabolikus egyensúly megfelelő (beteghez, betegséghez és daganatellenes kezeléshez igazított) biztosítása, mivel csak ezáltal érhető el a kemoterápiák hatékonyabb és biztonságosabb alkalmazása. Mindemellett áttét hiányában gyakrabban észleltünk hipertóniát, ami összhangban állhat azzal, hogy hospice/palliatív osztályokon az antihipertenzív terápia redukciója és leállítása napi feladat. Tehát a tumorprogressziót s vele együtt a malignus cachexia súlyosbodását a vérnyomás csökkenése is kísérheti.



Az anyagcseregyógyszerek szerepét a rákbetegség kezelésében régóta kutatják [22, 36–41]. Irodalmi adatokra alapozottan, elsődlegesen a metformin tumorellenes hatásaira kerestünk bizonyítékot [39, 42]. A különböző antidiabetikus terápiákban részesülő betegcsoportokat összehasonlítva, jelentős életkorbeli differenciát találtunk, amit a T2DM eltérő stádiuma is magyarázhat. A korai diabetesben szenvedő betegek körében a metformin általában önmagában is elegendő. Ez természetesen nem jelenti azt, hogy idősebb életkorban a cukorbetegség törvényszerűen hosszabb vagy súlyosabb lefolyást mutatna. Megjegyzendő, hogy a T2DM modern felosztásában szereplő, életkorhoz, illetve obesitashoz kötött „enyhe diabetes” kategóriák a felnőttkori diabeteses esetek döntő hányadát teszik ki [43]. Vizsgálatunkban a metformint szedő betegek körében volt – paradoxnak tűnő módon – a legmagasabb a BMI, aminek hátterében az állhat, hogy a metformin a túlsúlyos és elhízott cukorbetegéknél szakmai irányelv alapján mindmáig az első választandó szerként preferált inzulinérzékenyítő antidiabetikum. A metformin az inzulinrezisztencia mérséklése mellett antimitogén, antiproliferatív és apoptózist moduláló direkt tumorellenes hatással is rendelkezik. Aktiválja az *ATM* és *LKB1* tumorszuppresszor gének termékeit, majd az adenosin-monofoszfát-aktivált proteinkináz serkentésén keresztül gátolja a PI3K–mTOR-utat, ezáltal megakadályozza a fehérjeszintézist és a sejtnövekedést. Ezzel együtt aktiválja a p53 tumorszuppresszor foszfoproteint is, így a rákossejtekre hatva szelektíven fokozza az apoptózist, és leállítja a sejtciklust [10, 14, 44–46]. Néhány daganat esetében azáltal is rákellenes hatással bír, hogy elősegíti az adenosin-monofoszfát-aktivált proteinkináz közvetlen kötődését a PDL1-fehérjéhez, amelynek expressziója így lecsökken [42]. Megfelelő dózisban alkalmazva gátolja a – daganatsejtek DNS-szintéziséhez is nélkülözhetetlen – B<sub>12</sub>-vitamin felszívódását [47]. Ezen mechanizmusok magyarázhatják, hogy vizsgálatunkban a metformin esetében bizonyult a legalacsonyabbnak az áttétes tumorstádium aránya, miközben az APG és a BMI értéke a legmagasabb volt. A metformin – általunk is igazolt – antimetasztatikus effektusa tehát összetett módon érvényesülhet, mivel ezalatt nem feltétlenül biztosítja a megfelelő glykaemiás és súlykontrollt. Daganatos cukorbeteg esetében ez egyébként is nehezebben érhető el [15, 25], mivel náluk az antidiabetikumok elégtelen terápiás effektusát a biológiailag aktív tumor és az onkoterápia nemkívánatos glükometabolikus hatása egyaránt előidézhetheti [10, 15, 25, 48, 49].

A kedvezőtlenebb fenotípusú, magasabb felvételi vércukorszintű, metforminnal kezelt betegcsoportban jóval gyakrabban fordult elő palliatív célú onkoterápia. Ez megfelelt korábbi megállapításunknak, mely szerint a rákbetegség IV. stádiumában gyakoribb a hyperglykaemia, mivel ekkor a szervezet metabolikusan terheltebb, komplett inzulinrezisztens állapotban van, illetve a fokozottan inzulinérzékeny és hormonálisan aktív relatív tu-

mortómege is megnövekszik. A metforminnal kezelt betegek glykaemiás szubpopulációkra válásának hátterében azt sem lehetett kizárni, hogy a kedvezőbb klinikumú alcsoportban nagyobb arányban voltak azok, akiknél a vércukorszint meghatározása valóban éhomi állapotban történt. Ezt a feltételezést azonban – a vizsgálati metodika korlátaiból adódóan – nem tudtuk tisztázni. Mindenesetre egyetlen okkal a jelenség teljességgel nem volt magyarázható, mivel a metforminnal kezelt alcsoportok viszonyában több független eltérést is találtunk. A kedvezőbb klinikai képet mutató, alacsonyabb felvételi vércukorszintű, metformint szedő betegcsoportban nagyobb arányban voltak az egyéb NIAD-okkal is kezelték, ami felveti a nonmetformin típusú antidiabetikumok daganatellenes szerepét [36, 37, 41, 50]. A tiazolidindionok a metformin antitumor-effektusai mellett serkentik a nukleáris peroxiszómaproliferátor által aktivált receptorokat. Az SGLT2-inhibitorok az adenosin-monofoszfát-aktivált proteinkinázon keresztül gátolják a PI3K–mTOR-utat, illetve szignifikáns testsúlycsökkentő szerepük révén is tumorellenes hatásuk lehet. A DPP4-gátlók antimetasztatikus effektusa jelenleg kutatások tárgyát képezi, illetve reális lehetőségként merül fel rákmegelőzés céljából a GLP1-analógok alkalmazása, részben jelentős testsúlycsökkentő hatásukkal magyarázhatóan [15]. Megemlítjük, hogy az inzulin jelentőségét az onkogenezisben saját anyagunkban nem elemeztük, mivel a retrospektív vizsgálati módszer gyakran akadályozta az egyes inzulinfajták típusának és dózisének beazonosítását. Bár az áttétes tumorstádium aránya éppen a NIAD-terápiákban nem részesülő diabeteses alcsoportban bizonyult a legmagasabbnak ( $p < 0,001$  vs. T2DM–,  $p < 0,001$  vs. MET+), ez számos, inzulintól független, egyéb tényező (például leromlott általános állapot és/vagy *per os* táplálási nehézség miatt parenteralis gyógyszerbevitel preferálása; szénhidrátszegény étrend elégtelensége; feltételezett antitumor-effektussal rendelkező NIAD-ok hiánya) szerepét is felvetette. Összegezve tehát vizsgálatunk az obesitas-diabetes-daganat kapcsolatot epidemiológiai és metabolikus szinten is alátámasztotta, illetve újabb klinikai bizonyítékkal szolgált ahhoz a terápiás célhoz, hogy a közeljövőben – jelenleg még kizárólag vagy szinte csak antidiabetikumként használt – gyógyszerkészítményeket (elsőként a metformint) akár „on-label” tumorellenes indikációban is alkalmazhassunk. A mintavétel jellege, valamint az egyéb statisztikai korlátozó tényezők miatt eredményeink megerősítést kívánnak. Ehhez további, nagy betegszámú, prospektív, multicentrikus, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokra van szükség.

## Következtetés

Eredményeink alapján T2DM-betegek rákszűrése vagy daganatra utaló tüneteinek kivizsgálása esetén szakmailag javasolható a vastag- és végbélcarcinoma, emlő-, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztatata-, vese-, endomet-

rium- és petefészekrák, valamint primer májsejtes carcinoma célzott keresésének preferálása. A felsorolt tumorok képződésében a glükometabolizmus zavara jelentős rizikófaktornak számít, így a cukorbetegség megfelelő ellenőrzése a rákmegelőzés hatékonyságát is javíthatja. Ezenkívül a T2DM fokozott kockázatára tekintettel, primer májsejtes carcinoma, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztata-, endometrium- és postmenopausalis emlőrák diagnózisát követően, a szénhidrát-anyagcsere háttérben lévő zavarának felkutatása és megfelelő antidiabetikus terápiája javasolt. Ezáltal a citosztatikumok dózisszintjét negatívan befolyásoló, latens diabetes szövődésének előfordulása és súlyossága is mérsékelhető.

### A vizsgálat legfontosabb korlátozó tényezői

Osztályunk terápiás profiljából néhány tumorlokalizáció, illetve speciális sugárterápiás háttérrel igénylő eset ellátása más intézményben történt. A BMI nem tükrözi a szöveti/testüregei vízretenció mértékét, az izom/testtömeg arányt, illetve a subcutan/visceralis zsír megoszlását, így önmagában való használata – a rákbetegekre gyakran jellemző oedema, sarcopenia és cachexia miatt – statisztikai torzítást okozhat. A BMI alapján meghatározott obesitas tehát nem csak valódi, a megnövekedett zsírtömegeből származó elhízás lehet (pseudoobesitas) [27, 28]. A vérvétel előtti éhezés tényét nem dokumentálták, így az APG értékét csupán random vércukorszintnek tekinthetjük. Megjegyezzük, hogy a szénhidrát-anyagcsere tartós egyensúlyának megítéléséhez a HgbA<sub>1c</sub>-érték (illetve újabban a CGM TIR) használata ajánlott, vizsgálatunkban azonban ezt a paramétert több okból sem tudtuk alkalmazni. Részben – a retrospektív metodikából adódóan – még a diabetesesek jelentős részénél sem álltak rendelkezésre adatok, részben a nem diabetesesek esetében eleve nem történt ez irányú laborvizsgálat.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* B. R. J. az adatgyűjtést, az adatfeldolgozást, a statisztikai számításokat végezte, a táblázatokat és az ábrákat készítette, a közlemény szövegét írta. V. B. az angol szakfordításban segített. M. Á. A. a statisztikát, a táblázatokat és az ábrákat ellenőrizte. R. B. a közlemény szövegét belgyógyászati szempontból ellenőrizte. B. Sz. a közlemény szövegét ellenőrizte és szakvéleményezte. A cikk végleges változatát minden szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

### Irodalom

- [1] Rurik I, Ungvári T, Szidor J, et al. Obese Hungary. Trend and prevalence of overweight and obesity in Hungary, 2015. [Elhízó Magyarország. A túlsúly és az elhízás trendje és prevalenciája Magyarországon, 2015.] Orv Hetil. 2016; 157: 1248–1255. [Hungarian]
- [2] Martos É, Bakács M. Epidemiology of obesity. In: Bedros JR. (ed.) Clinical obesitology. [Az elhízás epidemiológiája. In: Bedros JR. (szerk.) Klinikai obezitológia.] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2017; pp. 3–19. [Hungarian]
- [3] World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2022. Available from: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022> [accessed: 25 March, 2023].
- [4] Kempler P, Putz Z, Kiss Z, 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. [A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségeinek alakulása Magyarországon 2001–2014 között. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei.] Diabetol Hung. 2016; 24: 177–188. [Hungarian]
- [5] International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2021. Available from: <http://diabetesatlas.org> [accessed: 25 March, 2023].
- [6] Kásler M, Ottó S, Kenessey I. The current situation of cancer morbidity and mortality in the light of the National Cancer Registry. [A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében.] Orv Hetil. 2017; 158: 84–89. [Hungarian]
- [7] Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD Health Statistics 2022. Available from: <https://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm> [accessed: 25 March, 2023].
- [8] Jermendy G. Obesity and diabetes. In: Bedros JR. (ed.) Clinical obesitology. [Elhízás és diabetes. In: Bedros JR. (szerk.) Klinikai obezitológia.] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2017; pp. 327–342. [Hungarian]
- [9] Géczy L, Kásler M. Obesity and malignant diseases. In: Bedros JR. (ed.) Clinical obesitology. [Elhízás és malignus betegségek. In: Bedros JR. (szerk.) Klinikai obezitológia.] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2017; pp. 505–516. [Hungarian]
- [10] Bánhegyi RJ, Gazdag A, Rácz B, et al. 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: 1535–1543. [Hungarian]
- [11] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care 2010; 33: 1674–1685.
- [12] Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. Oncologist 2010; 15: 556–565.
- [13] Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, et al. Why does obesity cause diabetes? Cell Metab. 2022; 34: 11–20.
- [14] Bánhegyi RJ, Gazdag A, Rácz B, et al. Oncodiabetology II. Antidiabetic and cancer prevention. [Onkodiabetológia II. Antidiabetikumok és rákmegelőzés.] Orv Hetil. 2022; 163: 1575–1584. [Hungarian]
- [15] Bánhegyi RJ, Veréb B, Gazdag A, et al. Oncodiabetology III. The relationship of antineoplastic therapies and carbohydrate metabolism. [Onkodiabetológia III. Az antineoplasztikus terápiák és a szénhidrát-anyagcsere viszonya.] Orv Hetil. 2022; 163: 1614–1628. [Hungarian]
- [16] Bánhegyi RJ, Rus-Gál PO, Nagy ÁK, et al. Antidiabetic therapy – a new possibility in the complex therapy of cancer? [Antidiabetikus kezelés, mint újabb lehetőség a daganatok komplex terápiájában?] Magy Onkol. 2010; 54: 315–323. [Hungarian]

- [17] Sweeting HN. Measurement and definitions of obesity in childhood and adolescence: a field guide for the uninitiated. *Nutr J*. 2007; 6: 32.
- [18] Hungarian Central Statistical Office. Population of Hungary according to sex and age. [Központi Statisztikai Hivatal. Magyarország népességének száma nemek és életkor szerint.] KSH, Budapest 2013. Available from: <http://ksh.hu/interaktiv/korfak/orszag.html> [accessed: 25 March, 2023]. [Hungarian]
- [19] Gray N, Picone G, Sloan F, et al. Relation between BMI and diabetes mellitus and its complications among US older adults. *South Med J*. 2015; 108: 29–36.
- [20] Yang K, Liu Z, Thong MS, 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: 1808.
- [21] De A, Kuppusamy G. Metformin in breast cancer: preclinical and clinical evidence. *Curr Probl Cancer* 2020; 44: 100488.
- [22] Noto H, Goto A, Tsujimoto T, et al. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2012; 7: e33411.
- [23] Lin CM, Huang HL, Chu FY, et al. Association between gastroenterological malignancy and diabetes mellitus and anti-diabetic therapy: a nationwide, population-based cohort study. *PLoS ONE* 2015; 10: e0125421.
- [24] Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, et al. Type 2 diabetes and cancer: an umbrella review of observational and mendelian randomization studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021; 30: 1218–1228.
- [25] Joharatnam-Hogan N, Chambers P, Dhatariya K, et al. A guideline for the outpatient management of glycaemic control in people with cancer. *Diabet Med*. 2022; 39: e14636.
- [26] Nomiya T, Yanase T. Secondary diabetes. *Nihon Rinsho* 2015; 73: 2008–2012.
- [27] Píkó B, Bánhegyi RJ, Bassan A, et al. Are we aware of the concept and correct treatment of cachexia? [Tisztában vagyunk-e a cachexia fogalmával és korrekttel kezeléssel?] *Onkológia* 2011; 1: 183–186. [Hungarian]
- [28] Bánhegyi RJ, Rus-Gál PO, Martyn T, et al. The particularities of cachexia/anorexia syndrome in the elderly with chronic disease treatment. [A cachexia/anorexia szindróma sajátosságai időskorú krónikus betegek kezelésében.] *Orvostud Ért*. 2011; 84: 79–84. [Hungarian]
- [29] Ni J, Zhang L. Cancer cachexia: definition, staging, and emerging treatments. *Cancer Manag Res*. 2020; 12: 5597–5605.
- [30] Feng X, Song M, Preston MA, et al. The association of diabetes with risk of prostate cancer defined by clinical and molecular features. *Br J Cancer* 2020; 123: 657–665.
- [31] Fang H, Yao B, Yan Y, et al. Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 15: 914–922.
- [32] Tseng CH. Type 2 diabetes mellitus and kidney cancer risk: a retrospective cohort analysis of the National Health Insurance. *PLoS ONE* 2015; 10: e0142480.
- [33] Yim C, Mansell K, Hussein N, et al. Current cancer therapies and their influence on glucose control. *World J Diabetes* 2021; 12: 1010–1025.
- [34] Hwangbo Y, Lee EK. Acute hyperglycemia associated with anti-cancer medication. *Endocrinol Metab. (Seoul)* 2017; 32: 23–29.
- [35] Shariff AI, Syed S, Shelby RA, et al. Novel cancer therapies and their association with diabetes. *J Mol Endocrinol*. 2019; 62: R187–R199.
- [36] Basilotta R, Lanza M, Casili G, et al. Potential therapeutic effects of PPAR ligands in glioblastoma. *Cells* 2022; 11: 621.
- [37] Orlandella RM, Turbitt WJ, Gibson JT, et al. The antidiabetic agent acarbose improves anti-PD-1 and rapamycin efficacy in preclinical renal cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 2872.
- [38] Soliman PT, Westin SN, Iglesias DA, 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: 581–587.
- [39] Lee JO, Kang MJ, Byun WS, et al. Metformin overcomes resistance to cisplatin in triple-negative breast cancer (TNBC) cells by targeting RAD51. *Breast Cancer Res*. 2019; 21: 115.
- [40] Phoenix KN, Vumbaca F, Claffey KP. Therapeutic metformin/AMPK activation promotes the angiogenic phenotype in the ERalpha negative MDA-MB-435 breast cancer model. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 113: 101–111.
- [41] Girnun GD, Chen L, Silvaggi J, et al. Regression of drug-resistant lung cancer by the combination of rosiglitazone and carboplatin. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 6478–6486.
- [42] Xue J, Li L, Li N, et al. Metformin suppresses cancer cell growth in endometrial carcinoma by inhibiting PD-L1. *Eur J Pharmacol*. 2019; 859: 172541.
- [43] Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, 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: 361–369.
- [44] Xia P, Xu XY. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer stem cells: from basic research to clinical application. *Am J Cancer Res*. 2015; 5: 1602–1609.
- [45] Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3297–3302.
- [46] Korsse SE, Peppelenbosch MP, van Veelen W. Targeting LKB1 signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1835: 194–210.
- [47] Kim J, Ahn CW, Fang S, et al. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e17918.
- [48] Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, et al. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996; 97: 1111–1116.
- [49] Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, et al. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res*. 2012; 2012: 789174.
- [50] Natarajan A, Ramachandran B, Gopisetty G, et al. Pioglitazone modulates doxorubicin resistance in a in vivo model of drug resistant osteosarcoma xenograft. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2021; 394: 361–371.

(Bánhegyi Róbert János dr.,  
 Gyula, Semmelweis u. 1., 5700  
 e-mail: dr.banhegyi.robort@gmail.com)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)