

Onkodiabetológia II.

Antidiabetikumok és rák megelőzés

Bánhegyi Róbert János dr.^{1, 2} ■ Gazdag Andrea dr.³ ■ Rácz Beatrix dr.⁴
Szalai László dr.⁴ ■ Wágner Róbert dr.⁵ ■ Fülöp Norbert dr.^{1, 6}

¹Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Doktori Iskola, Pécs

²Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórháza, Megyei Onkológiai Centrum, Gyula

³Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórháza, I. Belgyógyászati Osztály, Gyula

⁴Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórháza, III. Belgyógyászati Osztály, Gyula

⁵Düsseldorfi Egyetemi Kórház, Endokrinológiai és Diabetológiai Osztály, Düsseldorf, Németország

⁶20. Sz. Felnőtt Háziiorvosi Praxis, MedFülöp Kft., Kaposvár

A 2-es típusú cukorbetegség száma a világban évről évre növekszik. Hazánkban a diabetes mellitus felnőttek körében mért prevalenciája mára elérte a 9,1%-ot. Mindez egyre fokozottabb egészségügyi és gazdasági terhet ró a társadalomra. Szinte magától értetődő, hogy a gyógyszeriparra jelentős nyomás nehezedik az újabb, hatékonyabb és biztonságosabb antidiabetikus terápiák fejlesztése céljából. Ennek következtében mind nagyobb figyelem irányul az antidiabetikumok általános metabolikus effektusain túl az előnyös vagy hátrányos hatásaik megismerésére is. A vércukorszint alacsonyan tartásával, valamint a szénhidrát-, a fehérje- és a zsírsavcsere kontrollálása révén minden hatóanyag rendelkezik egyfajta indirekt daganatellenes befolyással. Emellett többüknél jelentős saját vagy direkt antitumorhatás is valószínű, ám egyeseknél felmerül a tumorpromóciót minimálisan elősegítő szerep is. Fontos megjegyezni, hogy az utóbbi lehetőséget elsősorban preklinikai, experimentális adatok vagy csak rövid időtartamú klinikai vizsgálatok eredményei alapján vetették fel, viszont az antidiabetikumok biztonságosságát nagy esetszámú, multicentrikus, randomizált és kontrollált vizsgálatokból nyert adatok támasztják alá. Egyelőre a metformin az egyetlen hatóanyag, amely többféle tumorlokalizációban, illetve monoterápiában vagy egyéb antidiabetikus szerekkel, inzulinokkal, sőt akár bizonyos citosztatikumokkal és biológiai terápiákkal innovatívan kombinálva is igazoltan csökkentheti a daganatkockázatot. Több antidiabetikum esetében a tumorprevencióban játszott szerep megerősítésére a rendelkezésre álló adatok vagy nem elégségesek, vagy nem teljesen egyértelműek. Munkánkban e téma olykor valóban ellentmondásosnak tűnő, irodalmi hátterét részletesen áttekintve, a ma alkalmazott antidiabetikumok biztonságos használatáról győződtünk meg. Felvetettük, hogy a jövőben a diabeteses és nem diabeteses betegek hatékonyabb rákmegelőzésében és onkoterápiájában akár a tumorspecifikusan optimalizált antidiabetikus terápia is fontos tényező lehet. *Orv Hetil.* 2022; 163(40): 1575–1584.

Kulcsszavak: antidiabetikumok, metformin, nem diabeteses indikáció, tumorprevenció, daganatkockázat

Oncodiabetology II.

Antidiabetics and cancer prevention

The number of patients with type 2 diabetes is increasing worldwide. In Hungary, the prevalence of known diabetic adults exceeds 9.1%, causing increased economical and medical burden to the society. It is obvious that there is a considerable urge to develop novel, safer and more efficient antidiabetic drugs. Therefore, studies have been focusing on the beneficial or detrimental side effects of antidiabetic drugs besides their general metabolic effects. Every antidiabetic agent has an indirect anti-tumor effect as a consequence of lowering blood glucose levels and controlling carbohydrate, protein and lipid metabolism. In addition, most agents have their own direct antitumor effects, on the other hand, some may play a negligible role in cancer promotion. While the latter possibility is based mainly on pre-clinical, experimental data or on short-duration clinical studies, the informations about the safety of antidiabetic drugs are verified by large-scale, randomized, multicenter, placebo-controlled trials. Nowadays, metformin is the only drug that has been shown to reduce cancer risk in a variety of tumor localizations in monotherapy or in combination with other antidiabetic agents and insulins, and even in combination with certain cytostatics and biological therapies. The available data about the role of other antidiabetics in tumor prevention are less clear or insufficient. Here, we review the available – sometimes contradictory – literature about the relationship of tumor and antidiabet-

ics, verifying the safety of antidiabetics. Here, we propose that in the future tumor-specifically optimized antidiabetic treatment may play a role in tumor prevention or even in specific oncotherapy in patients with or without diabetes.

Keywords: antidiabetics, metformin, non-diabetic indication, tumor prevention, cancer risk

Bánhegyi RJ, Gazdag A, Rácz B, Szalai L, Wágner R, Fülöp N. [Oncodiabetology II. Antidiabetics and cancer prevention]. *Orv Hetil.* 2022; 163(40): 1575–1584.

(Beérkezett: 2022. május 10.; elfogadva: 2022. június 21.)

Rövidítések

AKT = (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1) v-akt egérthymoma virális onkogén homológ-1; AMP = (adenosine monophosphate) adenosin-monofoszfát; AMPK = AMP-aktivált proteinkináz; ATM = ataxia teleangiectasia mutált; ATP = (adenosine triphosphate) adenosin-trifoszfát; BCL2 = (B-cell leukemia/lymphoma 2) B-sejtes leukaemia/lymphoma-2; CD = (cluster of differentiation) differenciálódási klaszter; DNS = dezoxiribonukleinsav; DPP = dipeptidil-peptidáz; FDA = (Food and Drug Administration) az USA Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Felügyelete; GIP = glükóz-dependens inzulinotrop polipeptid; GLP = (glucagon-like peptide) glükagonszerű peptid; GLP1R = GLP1-receptor; GLP1RA = GLP1-receptor-agonista; GLUT = (glucose transporter) glükóztranszporter; LKB1 = (liver kinase B1) májkináz-B1; LNCaP = (androgen-sensitive human prostate adenocarcinoma cell line) androgénérzékeny emberi prosztatákóros sejtvonal; MCF7 = (Michigan Cancer Foundation-7 cell line) a Michigani Rák Alapítvány-7 női emlőrákos sejtvonala; mTOR = (mammalian target of rapamycin) a rapamicin célpontja emlősökben; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; PD1 = (programmed death 1) programozott sejthalál-1; PDL1 = (programmed death ligand 1) programozott sejthalál ligandum-1; PI3K = (phosphatidylinositol 3-kinase) foszfatidilinoszitol-3-kináz; PPAR = peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor; PTEN = (tensin homolog deleted in chromosome 10) tenzinhomológ hiánya a 10. kromoszómán; RNS = (ribonucleic acid) ribonukleinsav; RR = (response rate) válaszadási arány; SGLT = (sodium-glucose co-transporter) nátrium-glükóz-kotranszporter; SGLT2i = SGLT2-inhibitor; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú cukorbetegség; TZD = tiazolidinedion

Az utóbbi két évtizedben a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) terjedése a világban továbbra sem lassult. E negatív tendencia sajnos hazánkban is megfigyelhető. Az OEP (jelenleg NEAK) adatbázisa szerint 2014-ben a teljes lakosság 7,3%-ában állapították meg cukorbetegséget [1]. Miközben Magyarországon a népesség folyamatosan csökkent, s az átlagéletkor tovább nőtt, addig a diabetes prevalenciája a felnőttek körében mára elérte a 9,1%-ot [2]. A DPP4-inhibitorok, a GLP1-analógok és GLP1R-agonisták, valamint az SGLT2-gátlók megjele-

nése – az érvényes szakmai irányelv és a javasolt terápiás algoritmus alapján – a régebbi, hagyományosnak mondható szerek alkalmazását mára többségében háttérbe szorította [3]. A metformin kivételt jelent, hiszen – az új hatóanyagok térhódítása ellenére – a cukorbetegség gyógyszeres kezelésében továbbra is „arany standardként” szerepel. A hagyományos és újabb antidiabetikus készítményekkel szerzett, egyre bővülő klinikai tapasztalataink révén, a szénhidrát-anyagcserét kontrolláló elsődleges sajátosságai alaposabb megismerésén túl, mind több információt nyertünk és nyerünk mellékhatásairól, illetve a diabeteses páciensek társbetegségeire való kedvező vagy kedvezőtlen effektusairól. Az újabb antidiabetikumok esetében – a cardiovascularis biztonságossági vizsgálatoknak köszönhetően – bebizonyosodott, hogy egyértelműen kedvező hatással bírnak a későbbi szövődmények (elsősorban szív- és veseelégtelenség) kialakulására és prognózisára [3–6]. Ma már a T2DM és a rákbetegség közti kapcsolat alapvetően bizonyítottnak mondható [7, 8], ugyanakkor az antidiabetikus terápiák rosszindulatú daganatokkal való viszonya nem minden esetben egyértelmű [9–11].

Az elmúlt évtizedekben több gyógyszer csoportban és számos hatóanyaggal összefüggésben merültek fel tumorkockázatot növelő szerepre utaló preklinikai vagy klinikai vizsgálati adatok, illetve metaanalízisekből származó eredmények [11, 12]. Itt mindenképpen szükséges megjegyezni, hogy az antidiabetikumok általános daganatvizitációt növelő szerepével kapcsolatos feltételezéseket már eddig is többszörösen megerősített adatok cáfolták meg, illetve a biztonságossági aggályok mindig csak egyes hatóanyagokra vonatkoztak. Az antidiabetikus készítmények zöme a multicentrikus randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok során biztonságosnak mutatkozott, s csak kevés kivétel merült fel. A vércukorszint kontrollálása és az anyagcserét érintő hatásai révén minden antidiabetikum rendelkezik indirekt tumorellenes effektussal. Néhányuknál pedig egyfajta közvetlen anti-tumorhatás is érvényesül. A rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján a metformin kivételes jelentősége a rákbetegségekkel való viszonyában is megmutatkozik. Egyelőre az egyetlen olyan antidiabetikum, amelynek saját anti-tumor-effektusa a malignus daganatok jelentős részével szemben mára egyértelmű bizonyítást nyert [13, 14].

Bár több hatóanyagnál a jövőben hasonlóan pozitív adatokra számíthatunk, néhány antidiabetikumnál a direkt rákellenes hatás nem ilyen egyértelmű, sőt egyes szereknél a tumorkockázat növekedését elősegítő, minimális szerep sem zárható ki [11, 12, 15]. Itt szükséges megemlíteni, hogy az inzulinok és inzulinanalógok használata a rákkockázat tekintetében ugyan ma is számos kérdést vet fel, ezek megválaszolása azonban területi okokból jelenlegi munkánkban nem lehetséges. A továbbiakban a hagyományos és újabb antidiabetikumokat csoportonként haladva vizsgáljuk meg néhány diabetológiai aktualitás és a rákkockázat szempontjából.

Hagyományos antidiabetikumok

α -Glükózidáz-inhibitorok

Az α -amiláz és az intestinális α -glükózidáz gátlása révén megakadályozzák az oligoszacharidok lebontását egyszerű cukrokra, ezáltal lassítják a szénhidrát-felszívódást. Még forgalomban lévő egyetlen képviselőjük az akarbóz, ennek alkalmazása azonban szakmai ajánlás alapján mára teljesen háttérbe szorult [3].

A tumorpromócióra gyakorolt hatásait tanulmányozva egy veserákos egérmodellben azt találták, hogy az akarbóz anti-PD1 monoklonális antitest vagy rapamicininhibitor-terápiával kombinálva javította a tumorelles kezelés eredményeit, szignifikánsan lassította a veserák növekedését és a tüdőáttétek terjedését, illetve elősegítette védő immunválaszok megjelenését [16]. Egy tajvani kutatócsoport egy igen nagy esetszámú, retrospektív epidemiológiai tanulmányban azt tapasztalta, hogy az akarbóz dóziszfüggő módon, mintegy 27%-kal csökkentette a vastag- és végbélrák kockázatát cukorbetegéknél [17]. Egy másik kohorszvizsgálat eredményei az α -glükózidáz-inhibitorok preventív szerepét igazolták májsejtes rák, colorectalis és emlőrák kialakulásával szemben [14]. Az akarbóz és a tumorpromóció viszonya tekintetében fellelhető publikációk szinte kizárólagosan csak tumorelles vonatkozásban idézhetők, illetve e téren megbízható randomizált tanulmány nem áll rendelkezésre.

Biguanidok

A csoport egyetlen ma is használt tagja a metformin, mely a T2DM kezelésének elsődlegesen választandó szere [3]. A perifériás inzulinreceptorokat érzékenyítve növeli az inzulin hatékonyságát, azaz csökkenti az inzulinrezisztenciát és következményesen az inzulinszintet is. Fokozza az izom- és zsírsejtek glükózfelhasználását és a glikolízist. Az AMPK aktiválása révén növeli a máj inzulinérzékenységét, és serkenti a bélrendszerben a glükagon-szerű peptid-1 (GLP1) szekrécióját, valamint kedvezően módosítja a vastagbél mikrobiomát. Továbbá csökkenti a májban a glükogenezist és a glükoneogenezist, valamint lassítja a bélrendszerből a glükóz felszívó-

dását, ezáltal csökkenti a vércukorszintet, s mégsem okoz manifeszt hypoglykaemiát. Bármely orális vagy parenterális antidiabetikummal és inzulinkészítménnyel is jól kombinálható. A T2DM kezelésének alapköve [3].

Mindezek mellett mára egyértelműen bebizonyosodott a metformin antimitogén, onkogenezist késleltető, apoptózist serkentő és sejtproliferációt gátló, direkt tumorelles hatása is [13]. A rákkockázatot és tumorprogressziót csökkentő effektusa emlő- és endometriumcarcinoma, colorectalis máj- és nem kissejtes tüdőrák valamint számos más daganat esetén is megerősítést nyert [14, 18, 19]. Egy obszervációs vizsgálatban azt találták, hogy a cukorbetegégek tumorrisikóját körülbelül 31–33%-kal csökkenti [20]. A metformin az ATM és az LKB1 tumorszuppresszor gének termékeinek serkentése, majd az AMPK aktiválása révén gátolja a PI3K–mTOR utat, ezáltal megakadályozza a fehérjeszintézist és a sejtnövekedést. Végül aktiválhatja a p53 tumorszuppresszor foszfoproteint is, így a rákossejtekre hatva szelektíven fokozhatja az apoptózist, és leállíthatja a sejtciklust [21]. Kombinált rákellenes kezelés részeként aktívan közreműködik abban, hogy a kemoterápia gátolja a progressziót, és fenntartja a remissziót. Az endometriumrák kapcsán azáltal bír daganatellenes hatással, hogy elősegíti az AMPK közvetlen kötődését a PDL1 fehérjéhez, amelynek expressziója így lecsökken [22]. Érdekes tumorelles effektusra utalhat, hogy a legalább napi 1500 mg metformint szedő diabeteses betegeknek szignifikáns B₁₂-vitamin-hiány alakul ki [23], ugyanakkor régóta ismert tény, hogy a B₁₂-vitamin nélkülözhetetlen feltétele a DNS-szintézisnek [24]. Daganatos betegeknek nem diabeteses indikációban metformin hozzáadásával emlő- és endometriumrák esetén történt a legtöbb vizsgálat, amelyek általában napi 1000 mg feletti metformindózinál jeleztek szignifikáns antitumor-effektust [18, 19]. Klinikai tanulmányok eredményei, irodalmi adatok és precíziós onkodiagnosztikai javallat alapján ma már tumorelles, „off-label” indikációban is felmerül alkalmazása néhány válogatott, nem diabeteses rákbeteg esetén. Használhatjuk például everolimusz/letrozol/metformin kombináció részeként az endometriumcarcinoma onkoterápiájában, illetve ciszplatin/metformin kombinációban a tripla negatív emlőrák kezelésében [25, 26], vagy akár ezektől eltérő kombinációkban és más tumorok ellen is, amennyiben a molekuláris diagnosztikai vizsgálatok az onkogenezisben metforminfüggő útvonal érintettségét igazolják. A hagyományos kemoterápiák, célzott biológiai kezelések és endokrin manipulációk, valamint a különböző irradiációk adjuváló, illetve szenzitiváló célú társítása metforminnal számos daganat esetén szignifikánsan fokozza a tumorelles effektust [27]. Megállapítható, hogy a metformin tumorkockázatra gyakorolt előnyös szerepe többszörösen megerősített tény. Ellenjavallat hiányában alkalmazása a metabolizmusra gyakorolt számtalan előnyös hatása mellett, a tumorokkal szembeni kedvező effektusa miatt is javasolt a daganatos betegek antidiabetikus terápiájában.

Tiazolidéndionok (PPAR γ -agonisták, glitazonok, TZD)

A PPAR γ -agonisták valódi inzulinszenzitizerek. Összetett módon hatnak az inzulinrezisztenciára, mivel elősegítik az inzulinreceptorok autofoszforilációját, fokozzák a csatlakozó intracelluláris jelátvitelt, növelik az izomsejtekben a GLUT4-expressziót, ezáltal az izmok glükózfelvételét, és aktiválják a nukleáris PPAR γ -receptorokat. Mindezek hatására a zsírsejtek érési folyamata megváltozik, differenciálódásuk felgyorsul, így kis méretű, inzulinérzékeny zsírsejtek képződnek, illetve csökken a lipolízis is. Adverz hatásai miatt alkalmazásuk háttérbe szorult [3]. Magyarországon a pioglitazon kombinációs kezelésben még elérhető, bár felhasználása minimális.

A glitazonok direkt antineoplasztikus hatása részben a sejtmagban lévő PPAR γ -receptorok aktiválásán keresztül valósul meg, részben pedig – a metforminhoz hasonlóan – aktiválják az AMPK-t, majd az AKT foszforilációjának gátlása és a PTEN expressziójának stimulálása révén blokkolják az PI3K–mTOR jelutat. Ezáltal akadályozzák a sejtproliferációt, serkentik a ráksejtek apoptózisát, és lassítják a tumorprogressziót [28]. A tumorelleses effektust csak fokozza, hogy gátolják a neoangiogenezist és számos citokin termelését. Több állatkísérlet és néhány – nagyszámú cukorbeteg anyagát hosszú ideig követő – klinikai vizsgálat eredménye is alátámasztotta a tiazolidéndionok rákellenes hatását. Köztük olyan érdekes preklinikai kutatások is voltak, amelyekben karboplatin/rozigitazon kombinációval sikerült egerek platinarezisztens tüdőrákjának regresszióját elérni [29] vagy doxorubicin/pioglitazon kombinációval osteosarcoma-xenograft *in vivo* modelljében doxorubicinrezisztenciát modulálni [30]. A tumorsejtekre is jellemző nagy fokú plaszticitást vizsgálva egy innovatív daganatellenes terápia (trametinib/rozigitazon) segítségével malignus emlőráksejteket zsírsejteké transzformáltak, ezáltal sikerült megelőzni metasztatikus kialakulását [31]. Cukorbetegségben a glitazonok, különösen a rozigitazon, szignifikánsan csökkentik számos ráktípus kockázatát [32]. Újabban glioblastoma multiforme és más tumorok kapcsán reális lehetőségként merül fel a glitazonok terápiás indikációja, ennek bevezetéséhez azonban a megfelelő biztonságsági és hatékonysági vizsgálatok még hiányoznak [33]. Sajnos számos populációs szintű elemzés eredményei is alátámasztották a pioglitazon nagyon minimális, de egyértelmű, hólyagrakkockázatot növelő hatását, sőt több kutatásban még kumulatív dózist (28 000 mg) és időt (24 hónap) is meghatároztak [11]. Egy nagy metaanalízis eredményei szerint szignifikánsan gyakrabban jelentkezik húgyhólyagrak pioglitazonnal kezelt cukorbeteg közt, különösen az 1 évnél hosszabb kezelések esetén (pioglitazon *vs.* placebo, RR 1,14 volt) [34]. Az igazoltan emelkedett kockázat miatt a pioglitazon alkalmazási előírásába is bekerült, hogy az aktuális vagy a kórtörténetben szereplő hólyagcarcinoma, illetve a tisztázatlan eredetű vérvizelés ellenjavallatot képez.

Szulfanilureák

A csoport tagjai a β -sejteken lévő speciális receptorfehérjékhez kapcsolódnak, melyek az ATP-dependens K-ioncsatorna részét képezik. Hatásukra a β -sejtekben lévő inzulingranulumok exocytosisa történik, így fokozva a basalis és postprandialis inzulinszekréciót. Hipoglikemizáló antidiabetikumok. Harmadik vonalbeli kezelés esetén jönnek szóba. Elérhető hatóanyagok a gliklazid, a glimepirid, a glikvidon és a glibenklamid (mely szakmailag ma már nem javasolható) [3].

A szulfanilureák esetleges tumorkockázatot növelő szerepe elsődlegesen inzulinszekretagóg hatásukkal függhet össze, ugyanakkor szulfanilurea/metformin kombináció esetén a rákkockázat nem változik lényegesen [35]. Egy nagy betegszámú retrospektív vizsgálatban minden hatóanyag adatait külön elemezve csak az első és második generációs szulfanilureáknál találtak szignifikánsan megnövekedett rákkockázatot, különösen májrák tekintetében, ugyanakkor a harmadik generációs glimepirid esetében nem [36]. Egy holland kutatócsoport szulfanilureákkal történt nagyszámú preklinikai vizsgálat eredményeit és szulfanilureával is kezelt cukorbeteg populációs vizsgálatának adatait dolgozta fel. Megállapították, hogy a gliklazidot szedő T2DM-betegek körében alacsonyabb lehet a rákkockázat, mint a glibenklamidot használóknál [37]. Több kutatásban is felhívták a figyelmet arra, hogy a különböző szulfanilureák közti tumorkockázati különbségekre vonatkozó bizonyítékok jelenleg nem elégségesek ahhoz, hogy szakmai ajánlások részét képezhetnének [15, 36, 37]. A szulfanilureák közül egyedi előnyei miatt a gliklazid a preferált, szakmai ajánlások szerint azonban nem a javasolt, hanem az adható szerek közé soroljuk [3].

Glinidek

Szulfanilurea-vegyületekből származó, de szulfonil-karbamid-gyököt nem tartalmazó antidiabetikus gyógyszerek. Szerkezetük mellett hatásmechanizmusuk is hasonló, hatásuk azonban gyorsabb és rövidebb, gyakorlatilag prandialis antidiabetikumok. Alkalmazásuk szinte teljesen háttérbe szorult [3]. Hazánkban már csak a repaglinid érhető el, felhasználása szinte elhanyagolható.

Egy tajvani, 115 364 fős, retrospektív metaanalízisben megállapították, hogy a glinidek használata a máj-, colorectalis, nem kissejtes tüdő-, gyomor- és hasnyálmirigyrák nagyobb kockázatával járt együtt [36]. Más vizsgálatokban ezzel éppen ellentétes vagy semleges eredményekre jutottak [38]. Állatkísérletek során kimutatták, hogy a repaglinid jelentősen meghosszabbította gliomát hordozó egerek átlagos túlélési idejét, szignifikánsan csökkentette a BCL2, a Beclin-1 és a PDL1 expresszióját a gliomaszövetekben, ami azt jelzi, hogy a repaglinid az apoptózis, az autofágia és az immunellenőrzés befolyásolásán keresztül fejtheti ki komplex rákel-

lenes hatását. Valószínűsíthetően jelentősen gátolja a humán glioblastomasejtek proliferációját és migrációját, illetve hatékony lehet a glioblastoma multiforme betegek élettartamának meghosszabbításában [39]. A rendelkezésre álló kevés és ellentmondó adat alapján továbbra sem igazolható negatív összefüggés a glinidek és a rákkockázat viszonyában.

Újabb antidiabetikumok

DPP4-gátlók (DPP4i, gliptinek)

A dipeptidil-peptidáz-4 enzim gátlása révén akadályozzák az inkretinek lebontását, ezáltal emelik azok szintjét. Az inkretinek (GIP, GLP1) elsősorban az ileum és a vakbél nyálkahártyájának ún. K- és L-sejtjeiben, étkezés után, csak magas vércukorszint mellett termelődő, gyorsan lebomló, hormonhatású anyagok, melyek kismértékben fokozzák a β -sejtek inzulinszekrécióját, illetve az inzulinhatást. Csökkentik az α -sejtek glukagontermelését, illetve serkentik a májban a glükogenezist, ezáltal mérséklék a máj glükóz kibocsátását. Monoterápiában és kombinációban is adhatók, metforminnal, szulfanilureákkal, SGLT2-gátlókkal és inzulinkészítményekkel egyaránt társíthatók. Elérhető képviselőik a szitagliptin, a vildagliptin, a szaxagliptin, a linagliptin és az alogliptin [3].

Daganatkockázatot növelő lehetséges szerepüket az inzulinszint emelésén kívül a néhány éve bizonyított, sejtproliferációt serkentő hatásuk is felvetheti. Állatkísérletek alapján a szitagliptin a hasnyálmirigy ductusait bélelő hámsejtek fokozott osztódását, proliferációját válthatja ki, ami esetlegesen együtt járhat a hasnyálmirigy alakulásának megnövekedett kockázatával [40]. Ezzel összhangban egy jelentős betegszámú, retrospektív vizsgálatban azt találták, hogy a szitagliptin használata összefüggésbe hozható a hasnyálmirigy fokozott rizikójával, különösen akkor, ha a kumulatív dózis eléri a 33 700 mg-ot [41]. Egy vizsgálat szerint a szitagliptin legalább 6–14 hónapos szedése szignifikánsan emelte a papillaris pajzsmirigy kockázatát [42]. Egy cardiovascularis kimenetelt vizsgáló randomizált, kontrollált tanulmány eredményei alapján a hasnyálmirigy-gyulladás és a hasnyálmirigy előfordulásának aránya nem különbözött szignifikánsan a szitagliptin- és a placebo csoport között, sőt az alcsoport-analízisek a szitagliptin esetében a hasnyálmirigy ritkább előfordulását igazolták [43]. Itt említhető adat, hogy a szitagliptin szignifikánsan csökkenti a prosztaták kockázatát [44]. Egy metaanalízisben a szitagliptinnel kezelt cukorbetegség hosszabb teljes túlélést mutattak colorectalis és nem kisesejtes tüdőrák műtétje után, mint a más antidiabetikus terápiában részesülő betegek [45]. Experimentális adatok szerint a szitagliptin fokozza a citotoxikus CD8+ T-lymphocyták felszaporodását epithelialis petefészekrákos egérmodellben, ami ezáltal is csökkenti a tumormassa tömegét, a metasztatikus tumorterhelést, és meghosszabbítja a túlélést [46]. A DPP4 enzim valójában egy sejtmembr-

rán-glikoprotein, amelyet CD26 markerként is említnek. Expressziója és enzimaktivitása számos daganattípusban megnövekszik. Gátlása antimetasztatikus hatást mutatott állatmodellekben, így daganatellenes biológiai terápiák jövőbeli molekuláris célpontjaként is megjelöltek [47, 48]. A DPP4-gátlók a preklinikai vizsgálatok során felmerült fokozott daganatkockázat tekintetében, randomizált nemzetközi vizsgálatok eredményei alapján, egyértelműen biztonságosnak bizonyultak, így ma is komoly szerepük van a T2DM kezelésében.

GLP1-analógok, GLP1R-agonisták (GLP1a, GLP1RA)

Az inkretinek hatását utánzó vegyületek. Terápiás hatásuk nagyon hasonlít a DPP4-gátlókéhoz, azonban a farmakológiai dózis (amely a fiziológiás szint sokszorosának felel meg) következményeként jelentős súlylőnnyel bírnak. Lassítják a gyomorürülést, étvágy- és testsúlycsökkentő hatásuk van. Szabályozzák a zsírsavanyagcserét, támogatják a szív működését, az immunrendszert és a fertőzések elleni védelmet, valamint igen erőteljes neuroprotektív effektussal is rendelkeznek [49]. Monoterápiában és kombinációban – akár inzulinnal is – jól használhatók. Képviseleik a liraglutid, az exenatid, a szexmaglutid, a dulaglutid és a lixisenatid [3].

Esetleges rákkockázatot fokozó hatásuk a hasnyálmirigy- és a pajzsmirigy (elsősorban medullaris, kevésbé papillaris) előfordulása tekintetében merült fel. Mindent eldöntő, egyértelmű bizonyítékok ugyan mindmáig nem állnak rendelkezésre egyik daganattal való összefüggésre vonatkozóan sem, azonban az esetleges tumorkockázatra utaló adatok – például a medullaris pajzsmirigy igen ritka előfordulásából adódóan is – óvatosan kezelendőek. Egy százezres betegszámú egészségügyi adatbázisban azt találták, hogy a GLP1-agonisták csökkentik a colorectalis, a nem kisesejtes tüdő- és prosztaták, illetve növelik a pajzsmirigy kockázatát [50]. A hasnyálmirigy exenatid alkalmazásával járó minimálisan megnövekedett kockázatra több vizsgálat is utalt, ami a szer használata kapcsán kérdéseket vet fel [51], ugyanakkor magánbiztosított amerikai betegek nagy mintáját vizsgálva nem találtak összefüggést az exenatid és a heveny hasnyálmirigy-gyulladás vagy a hasnyálmirigy miatti kórházi kezelések között [52]. Egy nagy, több randomizált vizsgálat eredményeit feldolgozó metaanalízisben T2DM-betegek GLP1-agonistákkal való, legalább 1 évig tartó kezelésének nemkívánatos hatásait összesítették. Arra az eredményre jutottak, hogy a többi antidiabetikus hatóanyaghoz képest a GLP1-analógok használata nem növelte a kockázatot sem a hasnyálmirigy-gyulladás, sem a hasnyálmirigy tekintetében [53]. A GLP1-agonisták tumorkockázati szerepe pajzsmirigy esetében sem mondható bizonyítottnak, sőt több tanulmány el is vetette azt [54]. A liraglutid esetében randomizált, kontrollált „trial”-ek adatai alapján, a kontrollcsoporthoz viszonyítva, számos daganat (colo-

rectalis, emlő-, tüdő-, hasnyálmirigy-, pajzsmirigy- és bőrrák) előfordulását is vizsgálták, de érdemi különbséget egyik esetben sem találtak [55]. A szemaglutid esetében a cardiovascularis kimenetelt vizsgáló analízisekben nem volt érdemi különbség a pancreas- és pajzsmirigydaganatok tekintetében a placebocsoporthoz képest, a parenteralis vagy orális formuláció esetében sem [56]. A dulaglutidkezelés cardiovascularis biztonságosságát vizsgáló randomizált tanulmány során sem találtak szignifikáns különbséget a placebocsoporthoz képest a hasnyálmirigy- és a pajzsmirigy- és az összes daganatos megbetegedés előfordulásában [57]. A T2DM-ben szenvedő emlőrákos betegek jövőbeli kezelési stratégiájához alapot nyújtó érdekes adat, hogy egy kísérletben a liraglutid gátolta az *in vitro* tenyésztett MCF7 humán emlőráksejtek proliferációját, és elősegítette azok apoptózist a mikro-RNS-27a expressziójának csökkentése révén, vagyis epigenetikailag potenciális rákellenes hatást fejtett ki. A hatásmechanizmus lényege, hogy a liraglutid gátolhatja a mikro-RNS-27a kifejeződését, ami ezt követően növeli az AMPK α 2 fehérje expresszióját [58]. A GLP1-agonisták tumorelles felhasználási lehetőségét vetheti fel az a kutatás is, mely szerint áttétes prosztatarák kezelésében a kialakult docetaxelrezisztencia liraglutid hozzáadásával áttörhető, segítségével LNCaP-sejtvonalakban a sejtciklus leállása, apoptózis indukálása érhető el [59]. A T2DM és a colorectalis carcinoma közt szignifikáns kapcsolatot igazoló egyik epidemiológiai tanulmány szerint az antidiabetikumok a rákmegelőzésben hatékony szerepet játszhatnak, sőt e tekintetben különösen ígéretes a GLP1R-agonisták alkalmazása [60]. A rendelkezésre álló adatok a colorectalis, emlő-, prosztata- és tüdőrák prevenciója szempontjából nem elégségesek, ez irányban további vizsgálatok elvégzése lenne szükséges. A hasnyálmirigy- és pajzsmirigydaganatok vonatkozásában, randomizált, kontrollált tanulmányok adatai alapján, a GLP1-agonisták biztonságosnak bizonyultak, és jelenleg fontos alappillérei a diabetes kezelésének, különösen cardio- és renoprotectiv hatásaik miatt [3, 55–57, 61].

SGLT2-gátlók (SGLT2i, gliflozinok)

A glomerulusokban kiválasztódó glükóznak a proximális tubulusokban történő reabszorpcióját akadályozzák azáltal, hogy gátolják a nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (SGLT2) enzimet. Mindez fokozott glükóz-, só-, víz-, kalória- és testsúlyvesztést jelent. A vércukorszint csökken, a vizelet glükózkoncentrációja nő, ugyanakkor a klinikai hypoglykaemia kockázata minimális marad. A gliflozinok a szénhidrát-anyagcsere kontrollálása mellett, illetve azzal együtt jelentős szív- és vesevédő effektussal is rendelkeznek [62]. Az SGLT2-gátlókhöz sorolható a dapagliflozin, az empagliflozin, az ertugliflozin és a kanagliflozin (az utóbbi Magyarországon nincs forgalomban) [3].

Röviddel a klinikai gyakorlatba történő bevezetésük után az SGLT2-inhibitorokkal kapcsolatban biztonsági aggályok merültek fel húgyhólyag- és emlőrák fokozott kockázatának vonatkozásában. Az FDA 2011-ben kiadott jelentése alapján dapagliflozin szedése esetén a húgyhólyagrak rizikója minimálisan emelkedhet. Ezt a jelentést néhány, viszonylag kis esetszámú vizsgálat eredményére alapozták. Emiatt meg is jegyezték, hogy statisztikai okokból annak csupán figyelmet felhívó szerepe van. Az FDA a 2013. évi újabb jelentésében már nem talált összefüggést a vese-, húgyhólyag- és emlőrák, valamint a kanagliflozin használatának viszonyában. Az SGLT2-inhibitorok alkalmazása és a rosszindulatú daganatok kockázata közti összefüggést keresve egy kutatócsoport 77 randomizált, kontrollált tanulmány metaanalízisét végezte el. Ebben 45 162, SGLT2-gátló hatóanyagot szedő beteg adatait vetették össze a 43 811 fős kontrollcsoport adataival. Az eredmények alapján úgy tűnt, hogy a T2DM-betegeknél, az egyéb antidiabetikus szerekhez hasonlítva, az ertugliflozin és a dapagliflozin inkább fokozhatja, az empagliflozin pedig inkább csökkentheti a daganatkockázatot. Emellett azt is megállapították, hogy az empagliflozin az emésztőrendszeri daganatok esetében a placebohoz képest növeli a rizikót [11]. Cardiovascularis biztonságosságot vizsgáló, nagy betegszámú randomizált tanulmányok elemzése alapján a dapagliflozin esetében kevesebb hólyagdaganat fordult elő a placebohoz képest (26 vs. 45), emlőrák tekintetében viszont nem volt különbség [63]. Empagliflozin használata során a húgyhólyagrak (12/4687 vs. 5/2333) tekintetében nem volt szignifikáns eltérés a placebóval szemben [64]. Kanagliflozin esetében sem az emlő-, sem a hólyagdaganat kockázatában nem mutatkozott érdemi különbség a kontrollcsoporthoz képest [65]. Napjainkban már számos preklinikai bizonyíték is alátámasztja, hogy a gliflozinok potenciálisan képesek mérsékelni az SGLT2-t expresszáló ráksejtek proliferációját [66, 67]. Experimentális adat, hogy az SGLT2 enzim blokkolása a sejtciklus G1/S átmenetének leállításával és a daganatsejtek apoptózisának felgyorsításával gátolja a papillaris pajzsmirigy-carcinoma növekedését. Ezenkívül az SGLT2 enzim gátlása korlátozza a daganatsejtek glükózfelvételét, ami energetikai krízishez, oxidatívstressz-állapothoz, szabad gyökök által okozott DNS-károsodáshoz, az apoptózis fokozódásához, a sejtciklus leállításához, végül a ráksejtek csökkent proliferációjához vezet. Mindez arra utal, hogy az SGLT2-inhibitorok akár helyet is kaphatnának a papillaris pajzsmirigy-carcinoma terápiájában [67]. Érdekes adat, hogy diabeteses emlőrákos betegeknek a dapagliflozin mérsékli a szívizomsejtek doxorubicin által kiváltott apoptózist. Ez jelezheti azt, hogy a dapagliflozin hasznos lehet a doxorubicin okozta cardiotoxicitás megelőzésében [68]. Egy innovatív kísérletben hepatocellularis carcinoma progressziójának gátlására empagliflozin/metformin kombinációt alkalmaztak. A vizsgálat eredményeként arra jutottak, hogy az empagliflozin fokozta a metformin daganatellenes hatását az-

által, hogy az jobban kontrollálta az intratumoralis angiogenezist, valamint a metasztázisok kialakulását. Mindez azt sugallja, hogy az empagliflozin/metformin kombináció alkalmazása reménykeltő módszer lehet a májrákban szenvedő cukorbeteg, sőt akár a nem diabeteses páciensek komplex onkoterápiájában is [69]. Ma már tudjuk, hogy az SGLT2 enzim fokozottan expresszálódik különféle daganatos megbetegedésekben, beleértve a hasnyálmirigyrákot is. Egy vizsgálatban az SGLT2 gátlása *in vitro* és *in vivo* is jelentősen lassította a hasnyálmirigysejtek proliferációját. A kutatók szerint az SGLT2 enzim a hasnyálmirigy progresszióját azáltal segíti, hogy aktiválja a sejtek proliferációjának és apoptózisának szabályozásában szerepet játszó, ún. Hippo jelátviteli útvonalat [70]. Az SGLT2 enzim gátlása az AMPK–mTOR útvonalon keresztül az emlőráksejtek növekedésének leállítását idézheti elő. Az SGLT2 egyaránt fokozottan expresszálódhat *in vitro* emlőrákos sejtvonalakban és humán emlőrákos szövetmintákban. Ezt alátámasztja az is, hogy a dapagliflozin és a kanagliflozin erőteljes antiproliferatív hatást mutatott emlőráksejtekben. Az SGLT2-inhibitorok a sejtciklust a G1/G0 fázisban leállították, és apoptózist indukáltak. Kimutatták, hogy az SGLT2-inhibitorokkal végzett kezelés növelte az AMPK enzim foszforilációját emlőráksejtekben. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az SGLT2-gátló kezelés a sejtciklus AMPK által közvetített leállítását indukálja, ami újabb potenciális stratégia lehet az emlőrák terápiájában [67]. Az SGLT2-gátlók esetében a forgalomba hozatal előtt elvégzett, randomizált, nagy esetszámú, cardiovascularis biztonságot vizsgáló tanulmány eredményei alapján a korábban felmerült kockázatokat kizárták, igazolva az alkalmazott kezelések cardialis előnyeit. Mindezek szerint az SGLT2-gátlók használata nemcsak hatékony, hanem egyértelműen biztonságos kezelési stratégiát is jelent a T2DM terápiájában. Daganatellenes hatásuk tekintetében biztató információk is rendelkezésre állnak, ennek tisztázásához azonban további vizsgálatok szükségesek.

Következtetés

A T2DM gyógyszeres kezelése az elmúlt másfél évtizedben teljességgel átrendeződött [71, 72]. A hagyományos hatóanyagok (α -glükózidáz inhibitorok, biguanidok, tiazolidéndionok, szulfanilureák, glinidek) közül csak a metformin őrizte meg helyét. A terápiai algoritmus alapján ma is az első választandó szerként alkalmazzuk. Az újabb hatóanyagok (DPP4i, GLP1a, GLP1RA, SGLT2i) a többi hagyományos gyógyszert szinte teljesen háttérbe szorították. Az újabb szerek kapcsán számos új adatra derült fény, a tumorkockázat vonatkozásában is. Emiatt időszerűnek tűnt, hogy áttekintsük az antidiabetikumok alkalmazásának hátrányos/nemkívánatos vagy éppen előnyös/kívánatos hatásait a daganatos betegségek vonatkozásában.

Az érvényben lévő egészségügyi szakmai irányelv alapján a metformin diabetes esetében – első választandó szerként – az ajánlott terápiaiak közé tartozik [3]. Emellett hivatalos indikáción túli kezelésként már praediabeteses állapotokban, illetve polycystás ovarium szindróma esetében is alkalmazható. Daganatos megbetegedések vonatkozásában „off-label” indikációt jelent a metformin klasszikus citosztatikumokkal és modern célzott biológiai terápiaikkal kombinált rákellenes alkalmazása egyedi méltányossági eljárás keretében. Az antidiabetikus terápiaiak és a rosszindulatú daganatok közötti lehetséges összefüggéseket nagy betegszámú populációkon vizsgálva, az elmúlt években többen is megállapították, hogy a metformin az egyetlen olyan antidiabetikum, amely monoterápiában, illetve más antidiabetikus gyógyszerekkel vagy inzulinokkal kombinálva is – számos lokalizációjú tumor esetén – igazolhatóan csökkenti a daganatkockázatot [14, 15, 18–20].

A többi hagyományos szer alkalmazása gyakorlatilag teljesen háttérbe szorult a szakmai ajánlásoknak köszönhetően és az új, nem inzulinszerű antidiabetikumok kedvező renalis és cardiovascularis hatásai miatt. Az α -glükózidáz-inhibitorok esetében retrospektív vizsgálatok felvetették hepatocellularis és colorectalis carcinoma esetében a rizikócsökkentést, ezt egyértelműen igazoló randomizált vizsgálat azonban nem áll rendelkezésre. A szulfanilureák alkalmazhatók ugyan, de nem az ajánlott lehetőségek közé soroltak. A finanszírozási protokoll miatt Magyarországon még most is viszonylag gyakran használt szerek. A második generációs szulfanilurea gliklazid és glibenklamid mellett hepatocellularis carcinoma előfordulásával gyakrabban lehet számolni, bár a gliklazid esetében, a glibenklamidhoz hasonlítva, alacsonyabb volt a daganatrizikó [36, 37]. Egy másik, inzulin-elválasztást serkentő gyógyszercsoport a glinidek, melyek gyakorlatilag kiszorultak a diabetes kezeléséből. Esetükben csak kevés és ellentmondó adat áll rendelkezésre a rákkockázat tekintetében [32, 36–38]. A tiazolidéndionok helyzete eltér az előző antidiabetikumokétól. Az OGYÉI-engedéllyel bíró pioglitazon esetében felmerült, hogy minimálisan növeli a húgyhólyagrák rizikóját [12]. Emiatt ez az egyetlen szer, melynek alkalmazási előírata is ellenjavallatként határozza meg a húgyhólyag-carcinómát és az ismeretlen eredetű vérvizelést.

Korábban több vizsgálat eredményei alapján is aggodalom merült fel az inkretinalapú (DPP4i, GLP1a, GLP1RA) terápiaiak esetén a hasnyálmirigy-, pajzsmirigy- és emlőrák vonatkozásában, valamint az SGLT2-inhibitorokkal való kezelés esetén a húgyhólyagrák tekintetében [15]. A cardiovascularis kimenetelt vizsgáló adatok elemzése alapján azonban bebizonyosodott, hogy mind a DPP4-gátlók, a GLP1-analógok és GLP1R-agonisták, mind az SGLT2-inhibitorok biztonságosak a hasnyálmirigy-, pajzsmirigy-, emlő- és hólyagdaganatok tekintetében [55, 56, 57, 63–65]. A szitagliptin és a liraglutid esetében felvetődött, hogy akár csökkenthetik a proszta-

tarák rizikóját [44, 55], ennek megerősítéséhez viszont még további vizsgálatokra van szükség.

Az egyes antidiabetikus terápiák és a tumorkockázat közti összefüggést magyarázó molekuláris mechanizmusok ma sem teljesen vagy csak alig ismertek. Az elsősorban epidemiológiai összefüggéseket feltáró retrospektív vizsgálatok és metaanalízisek nem elégségesek az egyes antidiabetikumok daganatrizikóval kapcsolatos szerepének pontos megértéséhez és egyértelmű alátámasztáshoz. Ennek fő oka az, hogy a tanulmányok eredményeit befolyásoló lehetséges kovariánsok és rizikófaktorok általában nem kutathatók teljességgel. Gyakori technikai korlát a daganatos alcsoportok kis esetszáma. A biztonsági kérdések egyértelmű megválaszolására tehát minél több nagy nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kontrollált, hosszú követési idejű, prospektív klinikai vizsgálatra lenne szükség. Ezeknek további hasznos eredménye lehet a jövőben, hogy néhány hatóanyag tekintetében újabb daganatellenes vagy egyéb nem diabeteses indikációkat is bevezethetnek, illetve felmerülhet szerepük a hatékonyabb rákmegelőzésben és onkoterápiában mint tumorspecifikusan optimalizált antidiabetikus terápiának.

Végezetül le kell szögeznünk, hogy a pioglitazonnak a hólyagrak előfordulását fokozó hatásán kívül a további antidiabetikumok teljesen biztonságosnak bizonyultak. Szükséges azt is kiemelni, hogy a csupán feltételezett – nem igazolt – kockázatokat egyértelműen ellensúlyozzák a szénhidrátháztartásra, a cardiovascularis rendszerre vagy a vesékre gyakorolt kedvező hatásaik, amelyeket magas szintű evidenciák támasztanak alá [5, 6, 61].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. R. J.: Az első (és a levelező) szerző végezte az irodalomkutatót és írta a közlemény szövegét. G. A., R. B., Sz. L., W. R.: Társszerzők, a közlemény saját szakterületüket érintő részeit ellenőrizték, aktualizálták, azok kiegészítésében tevőlegesen segítettek. F. N.: Utolsó szerzőként és a Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Karának Doktori Iskolájában B. R. J. témavezetőjeként a közlemény egészét ellenőrizte, a kiegészítések írásában tevőlegesen is részt vett. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

[1] Kempler P, Putz Zs, 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 költséghatásainak alakulása Magyarországon 2001–2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei.] Diabetol Hung. 2016; 24: 177–188. [Hungarian]

[2] IDF Diabetes Atlas. 10th edition. 2021. Available from: <https://diabetesatlas.org> [accessed: 2022 May 9].

[3] Hungarian protocol for diagnosis, treatment and care of adult diabetes patients. [Egészségügyi szakmai irányelv a diabetes mellitus kórimzéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban.] Diabetol Hung. 2020; 28: 119–204. (Eü Közl. 2020; 70/12: 1759–1856.) [Hungarian]

[4] Káplár M, Paragh Gy. Oral antidiabetics and cancer risk. [Orális antidiabetikumok és daganatkockázat.] Diabetol Hung. 2013; 21: 101–109. [Hungarian]

[5] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42: 3599–3726.

[6] Visseren FL, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021; 42: 3227–3337.

[7] Ling S, Brown K, Miksza JK, et al. Association of type 2 diabetes with cancer: a meta-analysis with bias analysis for unmeasured confounding in 151 cohorts comprising 32 million people. Diabetes Care 2020; 43: 2313–2322.

[8] Zhu B, Qu S. The relationship between diabetes mellitus and cancers and its underlying mechanisms. Front Endocrinol (Lausanne) 2022; 13: 800995.

[9] Dabrowski M. Diabetes, antidiabetic medications and cancer risk in type 2 diabetes: focus on SGLT-2 inhibitors. Int J Mol Sci. 2021; 22: 1680.

[10] Olatunde A, Nigam M, Singh RK, et al. Cancer and diabetes: the interlinking metabolic pathways and repurposing actions of anti-diabetic drugs. Cancer Cell Int. 2021; 21: 499.

[11] Shi N, Shi Y, Xu J, et al. SGLT-2i and risk of malignancy in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Front Public Health 2021; 9: 668368.

[12] Tang H, Shi W, Fu S, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Cancer Med. 2018; 7: 1070–1080.

[13] 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.

[14] 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.

[15] Lutz SZ, Staiger H, Fritsche A, et al. Antihyperglycaemic therapies and cancer risk. Diab Vasc Dis Res. 2014; 11: 371–389.

[16] Orlandella RM, Smith DL, Norian LA. Acarbose enhances intratumoral CD8 T cell responses in a pre-clinical model of kidney cancer. Cancer Res. 2019; 79(13 Suppl): 504.

[17] Tseng YH, Tsan YT, Chan WC, et al. Use of an α -glucosidase inhibitor and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes: a nationwide, population-based cohort study. Diabetes Care 2015; 38: 2068–2074.

[18] De A, Kuppasamy G. Metformin in breast cancer: preclinical and clinical evidence. Curr Probl Cancer 2020; 44: 100488.

[19] Meireles CG, Pereira SA, Valadares LP, et al. Effects of metformin on endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2017; 147: 167–180.

[20] 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.

[21] 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.

[22] 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.

- [23] 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.
- [24] Allen LH. Vitamin B-12. *Adv Nutr*. 2012; 3: 54–55.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Pérez-Ortiz JM, Llorens S, Llopis J, et al. Potential benefits of glitazones for cancer and vascular disease. *Current Drug Ther*. 2008; 3: 111–125.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Ishay-Ronen D, Diepenbruck M, Kalathur RK, et al. Gain fatlose metastasis: converting invasive breast cancer cells into adipocytes inhibits cancer metastasis. *Cancer Cell* 2019; 35: 17–32.e6.
- [32] Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Thiazolidinediones and cancer: results of a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol*. 2014; 51: 91–101.
- [33] Basilotta R, Lanza M, Casili G, et al. Potential therapeutic effects of PPAR ligands in glioblastoma. *Cells* 2022; 11: 621.
- [34] Yan H, Xie H, Ying Y, et al. Pioglitazone use in patients with diabetes and risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018; 10: 1627–1638.
- [35] Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1766–1777.
- [36] Chang CH, Lin JW, Wu LC, et al. Oral insulin secretagogues, insulin, and cancer risk in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: E1170–E1175.
- [37] Hendriks AM, Schrijnders D, Kleefstra N, et al. Sulfonylurea derivatives and cancer, friend or foe? *Eur J Pharmacol*. 2019; 861: 172598.
- [38] Simó R, Plana-Ripoll O, Puente D, et al. Impact of glucose-lowering agents on the risk of cancer in type 2 diabetic patients. The Barcelona case-control study. *PLOS ONE* 2013; 8: e79968.
- [39] Xiao ZX, Chen RQ, Hu DX, et al. Identification of repaglinide as a therapeutic drug for glioblastoma multiforme. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 488: 33–39.
- [40] Vangoitsenhoven R, Mathieu C, Van der Schueren B. GLP1 and cancer: friend or foe? *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: F77–F88.
- [41] Tseng CH. Sitagliptin and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2016; 46: 70–79.
- [42] Tseng CH. Sitagliptin use and thyroid cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Oncotarget* 2016; 7: 24871–24879.
- [43] Buse JB, Bethel MA, Green JB, et al. Pancreatic safety of sitagliptin in the TECOS study. *Diabetes Care* 2017; 40: 164–170.
- [44] Tseng CH. Sitagliptin may reduce prostate cancer risk in male patients with type 2 diabetes. *Oncotarget*. 2017; 8: 19057–19064.
- [45] Ali A, Fuentes A, Skelton WP IV, et al. A multi-center retrospective analysis of the effect of DPP4 inhibitors on progression-free survival in advanced airway and colorectal cancers. *Mol Clin Oncol*. 2019; 10: 118–124.
- [46] Wilson AL, Moffitt LR, Wilson KL, et al. DPP4 inhibitor sitagliptin enhances lymphocyte recruitment and prolongs survival in a syngeneic ovarian cancer mouse model. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 487.
- [47] Enz N, Vliegen G, De Meester I, et al. CD26/DPP4 – a potential biomarker and target for cancer therapy. *Pharmacol Ther*. 2019; 198: 135–159.
- [48] Varela-Calviño R, Rodríguez-Quiroga M, Carvalho PD, et al. The mechanism of sitagliptin inhibition of colorectal cancer cell lines' metastatic functionalities. *IUBMB Life* 2021; 73: 761–773.
- [49] Zhao X, Wang M, Wen Z, et al. GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 721135.
- [50] Wang J, Kim CH. Differential risk of cancer associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: analysis of real-world databases. *Endocr Res*. 2022; 47: 18–25.
- [51] Raschi E, Piccinini C, Poluzzi E, et al. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol*. 2013; 50: 569–577.
- [52] Romley JA, Goldman DP, Solomon M, et al. Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population. *Diabetes Technol Ther*. 2012; 14: 904–911.
- [53] Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Endocrinol*. 2020 Jul 23. Doi: 10.23736/S0391-1977.20.03219-8. [Epub ahead of print]
- [54] Hegedús L, Sherman SI, Tuttle RM, et al. No evidence of increase in calcitonin concentrations or development of C-cell malignancy in response to liraglutide for up to 5 years in the LEADER trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 620–622.
- [55] Nauck MA, Jensen TJ, Rosenkilde C, et al. Neoplasms reported with liraglutide or placebo in people with type 2 diabetes: results from the LEADER randomized trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 1663–1671.
- [56] Smits MM, Van Raalte DH. Safety of semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 645563. Erratum: *Front Endocrinol (Lausanne)* 202; 12: 786732.
- [57] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–130.
- [58] Zhao W, Zhang X, Zhou Z, et al. Liraglutide inhibits the proliferation and promotes the apoptosis of MCF-7 human breast cancer cells through downregulation of microRNA-27a expression. *Mol Med Rep*. 2018; 17: 5202–5212.
- [59] Eftekhari S, Montazeri H, Tarighi P. Synergistic anti-tumor effects of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, along with docetaxel on LNCaP prostate cancer cell line. *Eur J Pharmacol*. 2020; 878: 173102.
- [60] Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, et al. Diabetes and colorectal cancer risk: a new look at molecular mechanisms and potential role of novel antidiabetic agents. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 12409.
- [61] Diagnosis and therapy of adult chronic renal disease. [A felnőttkori idült vesebetegség diagnózisa és kezelése.] *Hyperton Nephrol*. 2021; 25(Suppl 4): S1–S48. (Eü Közl. 2021; 71/18: 1761–1826.) [Hungarian]
- [62] Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia* 2018; 61: 2118–2125.
- [63] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380: 347–357.
- [64] Kohler S, Lee J, George JT, et al. Bladder cancer in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetologia* 2017; 60: 2534–2535.
- [65] Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results

- from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018; 137: 323–334.
- [66] Zhou J, Zhu J, Yu SJ, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibition reduces glucose uptake to induce breast cancer cell growth arrest through AMPK/mTOR pathway. *Biomed Pharmacother.* 2020; 132: 110821.
- [67] Wang Y, Yang L, Mao L, et al. SGLT2 inhibition restrains thyroid cancer growth via G1/S phase transition arrest and apoptosis mediated by DNA damage response signaling pathways. *Cancer Cell Int.* 2022; 22: 74.
- [68] Chang WT, Lin YW, Ho CH, et al. Dapagliflozin suppresses ER stress and protects doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Arch Toxicol.* 2021; 95: 659–671.
- [69] Abdelhamid AM, Saber S, Youssef ME, et al. Empagliflozin adjunct with metformin for the inhibition of hepatocellular carcinoma progression: emerging approach for new application. *Bio-med Pharmacother.* 2022; 145: 112455.
- [70] Ren D, Sun Y, Zhang D, et al. SGLT2 promotes pancreatic cancer progression by activating the Hippo signaling pathway via the hnRNPK-YAP1 axis. *Cancer Lett.* 2021; 519: 277–288.
- [71] Farkas K, Kolossváry E, Járai Z. Cilostazol improves the quality of life and lower-limb functional capacity also in diabetic patients. [A cilostazol diabeteses betegekben is javítja az életminőséget és az alsó végtagi funkcionális kapacitást.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 1637–1645. [Hungarian]
- [72] Kiss E, Pápai Zs. Novel targeted therapeutic option in oncology: tropomyosin receptor tyrosine kinase inhibitors. [Új célzott terápiás lehetőség az onkológiában: tropomiozin receptor-tirozin-kináz gátlók.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1362–1369. [Hungarian]

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

„*Laus nova nisi oritur, etiam vetus amittitur.*”
(Ha új dicsőséget nem szerzel, a régi is elvész.)

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)