

# Otyłość a proces nowotworzenia – rola insuliny i insulinopodobnych czynników wzrostu

**Kamil Grabiec, Marzena Trochonowicz, Katarzyna Grzelkowska-Kowalczyk**

z Katedry Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Nadmierna masa ciała (*excess body weight* – EBW) jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu krążenia i cukrzycy, jednak mniej docenianym czynnikiem ryzyka występowania nowotworów złośliwych u dorosłych osobników (1). Obecnie wiadomo, że u ludzi nadmierna masa ciała jest przyczyną nowotworów, takich jak: nowotwory piersi, macicy, nerek, trzustki, przełyku, jelita grubego u mężczyzn i raka prostaty (2). Mechanizm łączący nadmierną masę

ciała i ryzyko wystąpienia nowotworu nie jest dostatecznie poznany, wiadomo jednak, że utrzymująca się hiperinsulinemia odgrywa w tym procesie ważną rolę.

Ponad dziesięć lat temu zauważono podobieństwa pomiędzy czynnikami ryzyka rozwoju nowotworów a powstawania insulinoooporności, wskazano również na rolę, jaką odgrywa hiperinsulinemia w rozwoju nowotworu. Hipoteza „insulina–nowotworzenie” zakłada, że długotrwanie utrzymujący się stan podwyższonego poziomu

insuliny zmniejsza wydzielanie białek wiążących insulinopodobne czynniki wzrostu 1 (IGFBP-1) i 2 (IGFBP-2), co z kolei doprowadza do wzrostu poziomu wolnego i bioaktywnego IGF-1, a taki stan wywołuje zmiany w środowisku komórkowym i w konsekwencji wpływa na rozwój nowotworu (3). Koncepcja ta uwzględnia pięć składowych, które zostaną omówione dalej.

Najsilniejszym czynnikiem determinującym insulinoooporność i hiperinsulinemii jest otyłość będąca następstwem nadmiernego spożywania energii. Szczególnie otyłość brzuszna przyczynia się do uwalniania znacznej ilości wolnych kwasów tłuszczowych (*free fatty acids* – FFAs), czynnika martwicy nowotworu- $\alpha$  (*tumor necrosis factor*- $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ) i rezystyny, a ponadto do zmniejszenia wydzielania adiponektyny do krwi, co z kolei doprowadza do rozwoju insulinoooporności i przewlekłej hiperinsulinemii. Rozwój insulinoooporności i hiperinsulinemii jest również ściśle powiązany z aktywnością fizyczną: krótkotrwała

aktywność fizyczna redukuje poziom insuliny i zwiększa wrażliwość na insulinę, podczas gdy długoterminowy brak aktywności jest jedną z przyczyn insulinooporności i hiperinsulinemii.

Okazuje się, że u osób otyłych średnie stężenie IGFBP-1 i IGFBP-2 jest niższe w porównaniu do nieotyłych osobników. Zjawisko to jest zgodne z odwrotną zależnością pomiędzy koncentracją analizowanych białek wiążących a insuliną i jest wynikiem bezpośredniego obniżania poziomu IGFBP-1 i IGFBP-2 przez insulinę (4). IGFBP-1 i IGFBP-2 działają hamująco na aktywność IGF poprzez tworzenie kompleksu z ligandem. W związku z tym uważa się, że spadek stężenia tych białek prowadzi do uwolnienia IGF-1 i wzrostu poziomu wolnego IGF-1, który bierze udział w regulacji wydzielania hormonu wzrostu poprzez mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego (5). Powyższe stwierdzenia oznaczają, że wolny IGF-1 jest formą bioaktywną w krwiobiegu (6). Przypuszcza się, że wolny IGF-1 jest postacią, która w istotny sposób wpływa na rozwój nowotworu. Ponadto w wielu częstych typach nowotworów występuje zwiększona ekspresja IGF-1R, a kilka komórkowych funkcji IGF-1 prowadzi do wzrostu guza, np. znane mitogenne działanie w komórkach ludzkich, hamowanie apoptozy wywołanej promieniowaniem gamma, czynnikami cytotoksycznymi i TNF $\alpha$ , indukcja wytwarzania ludzkiego czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor – VEGF) zależnego od czynnika indukowanego hipoksją-1 (hypoxia-inducible factor-1 – HIF-1) oraz wzrost migracji komórek przy udziale integrin i kadheryn E. Wiadomo również, że w hodowlach komórkowych zarodków mysich IGF-1R jest niezbędny do złośliwej transformacji przy współdziałaniu antygeny T wirusa SV40, jednakże nie jest do końca poznane znaczenie tych procesów dla rozwoju nowotworu nabłonka u dorosłych osobników (7). IGF-1 odgrywa także istotną rolę w regulacji różnicowania komórek, ich wielkości oraz organizacji cytoszkieletu. Czynnikiem ten stymuluje szlaki komórkowe, które są kluczowe dla rozpoczęcia powstawania nowotworu (np. ścieżka  $\beta$ -kateniny) oraz jest zaangażowany w działanie różnego rodzaju stymulatorów wzrostu komórek, np. estrogenów.

Badania kliniczne przeprowadzone na ludziach wskazują na silną korelację pomiędzy otyłością a występowaniem nowotworów: piersi występujących po menopauzie, raka okrężnicy, macicy i prostaty, ale nie raka jajnika w okresie przed menopauzą. Wykazano także, że insulinooporność jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności związanej z rakiem piersi (8), jelita grubego (9)

i prostaty (10). Kilka prac przeglądowych i metaanaliz dostarczyło dowodów na powiązanie wzrostu ryzyka zachorowalności, niezależnego od nadmiernej masy ciała, pomiędzy cukrzycą typu 2 a wieloma nowotworami (11, 12, 13), włączając w to raka jelita grubego, trzustki, nerki, endometrium, i, w mniejszym stopniu, raka piersi (14). Często związek ten jest najsilniejszy, gdy cukrzyca jest zdiagnozowana niedawno, co jest zgodne z obserwacjami, że we wczesnej cukrzycy typu 2 występuje tendencja do kompensacji insulinooporności w postaci hiperinsulinemii. Na podstawie jednego badania nad rakiem jelita grubego stwierdzono, że długotrwałe terapeutyczne użycie insuliny może zwiększać ryzyko rozwoju nowotworu, co podkreśla powiązanie nowotworzenia z cukrzycą typu 2 (15).

Rozwój niektórych glejaków i mięśniaków macicy jest dodatnio skorelowany z miejscową nadprodukcją IGF-1 (16) ze względu na wywierany silny efekt mitogeny na komórki różnych typów. Uważa się, że wysoki poziom IGF-1 w surowicy jest dodatnio skorelowany z ryzykiem rozwoju nowotworu, natomiast poziom IGFBP-3 wykazuje zależność odwrotną. Stwierdzono, że podwyższony poziom IGF-1 może stanowić marker zwiększonego ryzyka raka prostaty. Badania wykazały wzrost o 7–8% poziomu surowiczego IGF-1 u pacjentów z rakiem prostaty w stosunku do grupy kontrolnej (17, 18). Nie jest poznana natomiast zależność pomiędzy ryzykiem zachorowania na raka prostaty a poziomem IGFBP. Wykazano również zależność pomiędzy ryzykiem zachorowania na raka odbytu a poziomem IGF-1 i IGFBP-3 w surowicy, gdzie IGF-1 jest dodatnio skorelowany, a IGFBP-3 negatywnie. Powyższe wyniki znajdują także odzwierciedlenie w wynikach badań przeprowadzonych nad występowaniem nowotworów płuc (19). Istnieją również dowody wskazujące na powiązania pomiędzy ryzykiem wystąpienia raka piersi a nadwagą. Dane epidemiologiczne wykazały pozytywną korelację pomiędzy krążącym IGF-1 a ryzykiem zachorowania na raka piersi u kobiet w okresie przed i po menopauzie (20, 21).

Przypuszczenia, że IGF-1 jest zaangażowany w rozwój nowotworu są poparte przez wyniki badań *in vitro* i badania na zwierzętach. Doświadczenia przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że ograniczenie przyjmowania energii hamuje kancerogenezę, a wiele metabolicznych następstw ograniczenia energii jest wynikiem zmniejszenia poziomu insuliny i IGF (22), ponadto istnieją dowody, że redukcja stężenia insuliny i IGF-1 jest kluczowa dla przeciwnowotworowego efektu ograniczenia energii (23). Eksperymenty na zwierzętach wskazują na rolę krążącej

## Obesity and cancer – the role of insulin and insulin-like growth factors

Grabiec K., Trochonowicz M., Grzelkowska-Kowalczyk K., Department of Physiological Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The purpose of this paper was to present an important issue of links between obesity and neoplastic diseases. Epidemiological evidence shows that overweight or obesity is associated with an increased risk of developing several tumors. Insulin resistance seems to be very important in understanding the molecular mechanisms that link excessive body weight and tumor development. The insulin-cancer hypothesis postulates that prolonged hyperinsulinemia reduces the production of IGFBP-1 and IGFBP-2, which normally bind to and inhibit the action of IGF-1, with resultant increase in the levels of free and 'bio-active' IGF-1. Increasing IGF action enhances tumor growth while decreasing IGF effectors inhibits tumorigenesis. Recently reported studies on genetically manipulated animals with a targeted IGF-1 gene deletion in the liver, suggest that very low serum levels of IGF-1 are associated with retarded colon tumorigenesis. *In vitro* studies and studies based on animal models show that IGFs and their signal transduction pathways affect all aspects of the malignant phenotypes. The IGF pathway could be therefore an important target for anti-cancer therapies.

**Keywords:** IGF system, the insulin-cancer axis, insulin receptor, signal transduction pathways, hiperinsulinemia.

insuliny w rozwoju raka, głównie jelita grubego. Iniekcje insuliny u szczurów powodowały wzrost aberracji w kryptach (aberrant crypt foci – ACF) oraz wzrost liczby i rozmiaru złośliwych guzów, w porównaniu z iniekcją soli fizjologicznej, a stopień insulinooporności korelował z liczbą nieprawidłowych ognisk w kryptach (24). Dla porównania wykazano, że jednoczesne ograniczenie dostarczania energii i wzrost podaży kwasów tłuszczowych z grupy n-3 wpływa na poprawę wrażliwości na insulinę i tolerancję glukozy (25).

Mysi model, w którym zwierzęta są pozbawione genu kodującego gastrynę, wykazywał wzrost ryzyka zachorowania na raka okrężnicy w odpowiedzi na azoksymetan (26). Okazało się, że predyspozycje tych myszy do rozwoju otyłości i hiperinsulinemii mogą przyczyniać się do wzrostu ryzyka rozwoju raka jelita grubego. Jednakże powiązania te nie są bezpośrednie i w modelu raka sutka nowotwory indukowane przez N-metylo-N-nitromocznik są podobne w rozmiarze i liczbie u chudych oraz otyłych szczurów Zucker. Myszy z niedoborem IGF-1 pochodzenia wątrobowego (liver-specific IGF-1-deficient – LID)

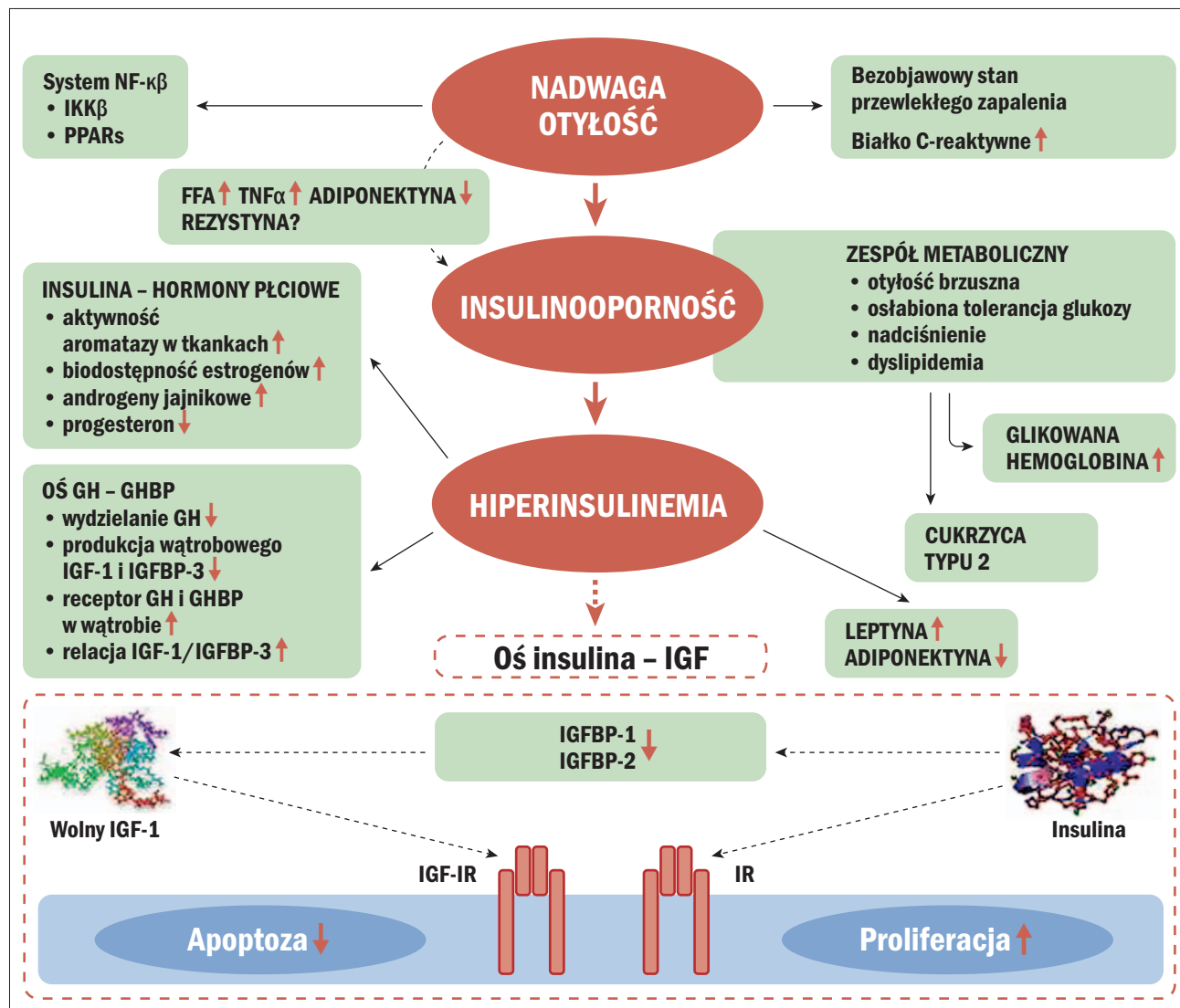
rozwijają się prawidłowo, pomimo zmniejszonego stężenia IGF-1 w surowicy, co wskazuje na istotną rolę miejscowego wytwarzania IGF-1 w tkankach w ich prawidłowym rozwoju. LeRoith i wsp. (7) stosując ortotopowy przeszczep gruczolakoraka okrężnicy, wykazali zmniejszenie wzrostu guza i przerzutów do wątroby u myszy LID. Te efekty były odwracalne przez traktowanie ludzkim rekombinowanym IGF-1, co wskazuje, że krążący IGF-1 jest ważny dla rozwoju guza. Okazało się również, że ekspresja VEGF i unaczynienie guza zależą od stężenia IGF-1 w surowicy. Wiele przeprowadzonych badań wykazało, że obniżenie stężenia krążącego IGF-1 opóźnia pojawienie się nowotworów gruczołu sutkowego indukowanych genetycznie i chemicznie (27). Co ciekawe, myszy LID charakteryzują się zmniejszonym poziomem IGF1BP3 we krwi z jednoczesnym wyrównanym

poziomem wolnego IGF-1 (28), co pozostaje w sprzeczności z założeniami hipotezy insulina–nowotworzenie.

Linie komórkowe raka prostaty przeszczepione wraz z kostniakomięsakiem do kości myszy wykazują 100-krotny wzrost poziomu mRNA IGF-1, w porównaniu z macierzystą linią komórkową raka prostaty LNCaP. Wskazuje to, że osłabienie IGF-1 przyczynia się do powstawania przerzutów pomiędzy komórkami rakowymi prostaty a osteoblastami (29). Oprócz udziału sygnalizacji IGF w tworzeniu przerzutów, czynnik ten odgrywa również rolę w transformacji nowotworowej. Rolę systemu IGF w transformacji nabłonka sutka wykazano u zwierząt traktowanych IGF-1 oraz GH. Transgeniczne myszy z nadekspresją GH lub IGF-1 przejawiały wzrost rozwoju raka sutka (30, 31). U myszy z aktywowanym transgenem GH zwiększony poziom

wydzielanego lokalnie lub endokrynnego IGF-1 nie jest wystarczający, aby spowodować powstanie raka sutka. Inne czynniki, takie jak sygnalizacja prolaktyny, są wymagane do powstania pełnego fenotypu nowotworu złośliwego. W związku z tym stymulacja IGF-1 może zapewnić niezbędną stymulację wzrostu komórek nabłonkowych sutka do transformacji przez czynniki drugorzędowe. Podobnie przerost sutka był obserwowany u ssaków naczelnych traktowanych GH lub IGF-1 (32). U 53% transgenicznych myszy z nadekspresją ludzkiego IGF-1 rozwija się gruczolakorak sutka (33). Przeciwnie, myszy z wątrobowym niedoborem IGF-1 i z 75% redukcją poziomu krążącego IGF-1 charakteryzują się ograniczeniem rozwoju nowotworu (34).

Szlak molekularny insulina/IGF-1, który łączy zwiększoną masę ciała z ryzykiem nowotworzenia, proponuje podejście, które



**Ryc. 1.** Schemat przedstawiający współczesną koncepcję „insulina–nowotworzenie”, uwzględniający zależności pomiędzy otyłością, insulinoopornością i szlakami, które mogą promować rozwój nowotworu. Strzałka w górę (↑) oznacza wzrost stężenia/aktywności, strzałka w dół (↓) oznacza spadek stężenia/aktywności.

**NF-κB** (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – czynnik transkrypcyjny; **IKKβ** (Iκβ kinase complex) – kompleks kinaz białkowych inhibitora Iκβ;

**PPARs** (peroxisome proliferator-activated receptors) – receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów; **FFA** (free fatty acids) – wolne kwasy tłuszczowe;

**GH** (growth hormone) – hormon wzrostu; **IGF** (insulin-like growth factor) – insulinopodobny czynnik wzrostu; **IGFBPs** (insulin-like growth factor binding protein) – białka wiążące IGF;

**GHBP** (growth hormone binding protein) – białko wiążące hormon wzrostu



może być potencjalnym celem dla profilaktyki. Jednakże taka koncepcja wydaje się zbyt prosta, ponieważ kilka innych szlaków molekularnych związanych z otyłością może mieć znaczenie dla rozwoju nowotworów. Mechanizmy te nie wykluczają udziału ścieżki wzbudzonej przez insulinę/IGF i często ich regulacja jest wzajemnie powiązana. Ta złożona hipoteza zakłada powiązanie wspólnymi zależnościami kilku komponentów. Pierwszy z nich stanowi zespół metaboliczny, który jest połączeniem klinicznych i biochemicznych zaburzeń, obejmujących insulinooporność, nieprawidłową tolerancję glukozy, otyłość brzuszna, nadciśnienie oraz dyslipidemię (35). Do innych nieprawidłowości towarzyszących zespołowi metabolicznemu należą: zaburzenia krzepnięcia i markery zapalenia, takie jak wzrost białka C-reaktywnego (CRP) oraz zmiany w systemie adipokyn. Niewiele badań określiło powiązanie pomiędzy zespołem metabolicznym *per se* i ryzykiem nowotworzenia, ale ostatnie obserwacje wskazują niezależne powiązania z gruczolakiem jelita grubego (36) i rakiem piersi występującym po menopauzie (37).

Ważnym czynnikiem ryzyka insulinooporności jest starzenie się, a częstość występowania większości nowotworów powiązanych z otyłością zwiększa się wraz z wiekiem (38). Przeważa hipoteza, według której genetyczne i epigenetyczne zmiany mające wpływ na ryzyko wystąpienia nowotworu gromadzą się z wiekiem, jednakże istnieje alternatywna koncepcja, że starsze organizmy są bardziej podatne na nowotwory z powodu zmian specyficznych dla wieku.

Obecnie wiadomo również, że otyłość wpływa na syntezę i biodostępność estrogenów, androgenów i progestagenów, a co najmniej trzy mechanizmy angażują te steroidy płciowe w rozwój niektórych nowotworów. Po pierwsze, tkanka tłuszczowa charakteryzuje się ekspresją kilku enzymów związanych z metabolizmem steroidów płciowych, np. aromatazy, która promuje tworzenie estrogenów z prekursorów androgennych, i jest głównym źródłem estrogenów u mężczyzn i kobiet po menopauzie. Po drugie, zwiększone stężenie insuliny, które występuje w otyłości skutkuje zmniejszoną syntezą w wątrobie i stężeniem we krwi białek wiążących hormony płciowe (SHBG), co z kolei zazwyczaj zwiększa frakcję biodostępnych estrogenów. Po trzecie, wzrost stężenia insuliny zwiększa syntezę androgenów w jajnikach oraz w pewnym stopniu w nadnerczach. Istnieje wiele dowodów eksperymentalnych, że estrogeny i progestageny odgrywają rolę w regulacji komórkowego różnicowania, proliferacji i apoptozy, mechanizmów, które mają decydujące znaczenie

dla rozwoju guza w tkankach hormonowrażliwych (39).

W stanach otyłości dochodzi do wyraźnego zmniejszenia wydzielania hormonu wzrostu, ale osoby otyłe nie wykazują niedoboru GH, ponieważ całkowite stężenie IGF-1 w osoczu pozostaje w granicach normy. To stwierdzenie można wyjaśnić działaniem pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego, w którym wzrost wolnego IGF-1, który występuje w otyłości hamuje wytwarzanie GH przez przysadkę (40). Odwrotnie, wysoki poziom insuliny we krwi w żyłach wrotnej zwiększa gęstość i wrażliwość wątrobowych receptorów GH (41). Zmiany te są odzwierciedlone poprzez wzrost stężenia białek wiążących GH (GH-binding protein – GHBP) w osoczu krwi, co ma miejsce w otyłości. Zmiana wrażliwości receptorów GH może spowodować różne zmiany w produkcji IGF-1 i IGFBP-3, z większym wzrostem w wytwarzaniu IGF-1. Niektórzy badacze uważają, że bezpośrednio i pośrednio zmiany mogą prowadzić do względnego wzrostu poziomu całkowitego IGF-1, pozostawiając poziom IGFBP-3 względnie stały, a wzrost stosunku IGF-1:IGFBP-3 może sprzyjać powstawaniu nowotworów (42).

Tkanka tłuszczowa jest niezwykle aktywnym narządem wydzielania wewnętrznego, a obecnie wiadomo, że wydzielanie adipocytokyn może być istotne dla rozwoju raka. Najwięcej zgromadzonych dowodów dotyczy roli leptyny i adiponektyny.

Dowiedziano, że leptyna, produkt genu *ob*, jest dodatnio skorelowana z otyłością. Istnieje również związek leptyny z insuliną, która wywiera pozytywne działanie na ekspresję genu *ob* leptyny i hamowanie apetytu, podczas gdy IGF-1 jest negatywnym regulatorem. Większość otyłych ludzi wykazuje oporność na leptynę. Leptyna wykazuje działanie proangiogenne w modelach *in vitro* i *in vivo*. Ponadto eksperymenty *in vivo* na szczurzych modelach raka jelita grubego wskazują, że ograniczenie kalorii znacząco zmniejsza wzrost guza, jednocześnie zmniejszając stężenie krążącej leptyny (43). Z kolei adiponektyna, wydzielana głównie z trzewnej tkanki tłuszczowej, jest odwrotnie skorelowana ze wskaźnikiem BMI. Jest to ważny czynnik zwiększający wrażliwość na insulinę, a myszy pozbawione adiponektyny wykazują insulinooporność i są podatne na cukrzycę. Badania nad znaczeniem adiponektyny w procesie nowotworzenia wykazały, że jest ona negatywnym regulatorem angiogenezy (44) i działa hamująco na przeszczepione komórki włóknakomięsaka u myszy (45).

U osobników otyłych dochodzi do wzrostu stężenia kilku cytokin we krwi, w tym IL-6, TNF- $\alpha$ , rozpuszczalnego receptora TNF oraz CRP. Badania prospektywne wykazały, że stężenie CRP w osoczu jest

podwyższone u osób, u których następnie rozwija się nowotwór jelita grubego (46).

Warunki, które sprzyjają powstawaniu insulinooporności obejmują zapalenie i wytwarzanie cytokin (47). Jednym z możliwych mechanizmów, przez które te czynniki wywołują efekty jest aktywacja kinazy  $\beta$  I $\kappa$ B (IKK $\beta$ ), nadrzędnego aktywatora czynnika jądrowego  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), a zatem jest możliwe, że efekty mitogenne i antyapoptotyczne insuliny mogą być przekazywane przez te ścieżki (48). Ta hipoteza jest poparta przez obserwacje, że wysokie dawki salicylanów znoszą hiperглиkemię, hiperinsulinemię i dyslipidemię u otyłych gryzoni poprzez uwrażliwienie sygnalizacji insuliny (49).

Insulina i IGF są czynnikami, które odgrywają ważną rolę w regulacji takich procesów jak wzrost, proliferacja i różnicowanie oraz apoptoza komórek (**ryc. 1**). Poznanie molekularnego mechanizmu działania tych białek ma ważne znaczenie dla zrozumienia etiologii powstawania komórek nowotworowych. Wzajemne powiązania pomiędzy otyłością a szlakami sygnalizacyjnymi insuliny oraz IGF mogą faworyzować powstawanie i rozwój nowotworów, a dokładne poznanie tych mechanizmów i zależności może okazać się ważne w opracowaniu skutecznych metod terapii nowotworów.

## Piśmiennictwo

1. Renehan A.G., Howell A.: Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes. *Lancet*. 2005, **365**, 1449-1451.
2. Vainio H., Bianchini F.: *International Agency for Research in Cancer. Weight control and physical activity*. IARC Press 2003.
3. Renehan A. G., Frystyk J., Flyvbjerg A.: Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol. Metab.* 2006, **17**, 328-36.
4. Frystyk J.: Free insulin-like growth factors – measurements and relationships to growth hormone secretion and glucose homeostasis. *Growth Horm. IGF Res.* 2001, **14**, 337-375.
5. Chen J. W., Hojlund K., Beck-Nielsen H., Sandahl Christiansen J., Orskov H., Frystyk J.: Free rather than total circulating insulin-like growth factor-I determines the feedback on growth hormone release in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, **90**, 366-371.
6. Frystyk J.: Free insulin-like growth factors – measurements and relationships to growth hormone secretion and glucose homeostasis. *Growth Horm. IGF Res.* 2001, **14**, 337-375.
7. LeRoith D., Roberts C. T. Jr.: The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett.* 2003, **195**, 127-137.
8. Goodwin P. J.: Insulin-like growth factor binding proteins 1 and 3 and breast cancer outcomes. *Breast Cancer Res. Treat.* 2002, **74**, 65-76.
9. Colangelo L. A.: Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002, **11**, 385-391.
10. Amling C. L.: Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J. Clin. Oncol.* 2004, **22**, 439-445.
11. Lindblad P.: The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia.* 1999, **42**, 707-712.
12. Huxley R.: Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br. J. Cancer.* 2005, **92**, 2076-2083.
13. Larsson S. C.: Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a metaanalysis. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2005, **97**, 1679-1687.
14. Wolf I.: Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol.* 2005, **6**, 103-111.

15. Renehan A. G., Shalet S. M.: Diabetes, insulin therapy, and colorectal cancer. *BMJ*. 2005, **330**, 551-552.
16. Eckert R. L., Agarwal Ch., Hembree J. R.: Human Cervical Cancer Retinoids, Interferon and Human Papilloma virus. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995, **375**, 31-44.
17. Chan J. M., Stampfer M. J., Giovannucci E.: Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: A prospective study. *Science*. 1998, **279**, 563-566.
18. Wolk A., Mantzoros C. S., Andersson S. O.: Insulin-like growth factor 1 and prostate cancer risk: a population-based, case control study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998, **90**, 911-915.
19. Yu H., Spitz M. R., Mistry J.: Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. *J. Nat. Cancer Inst.* 1998, **91**, 151-156.
20. Aravind S., Yen-Chun L., Qiang X.: Insulin-like growth factor (IGF-1) and IGF-binding protein 3 and risk of premenopausal breast cancer: a meta-analysis of literature. *Int. J. Cancer*. 2004, **111**, 293-297.
21. Toniolo P., Bruning P. F., Akhmedkhanov A.: Serum insulin-like growth factor-I and breast cancer. *Int. J. Cancer*. 2000, **88**, 828-832.
22. Bordone L. and Guarente, L.: Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2005, **6**, 298-305.
23. Sell C.: Caloric restriction and insulin-like growth factors in aging and cancer. *Horm. Metab. Res.* 2003, **35**, 705-717.
24. Tran T.T.: Direct measure of insulin sensitivity with the hyperinsulinemic-euglycemic clamp and surrogate measures of insulin sensitive with the oral glucose tolerance test: correlations with aberrant crypt foci promotion in rats. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003, **12**, 47-56.
25. Koohestani N.: Aberrant crypt focus promotion and glucose intolerance: correlation in the rat across diets differing in fat, n-3 fatty acids and energy. *Carcinogenesis*. 1998, **19**, 1679-1684.
26. Cowey S. L.: Abdominal obesity, insulin resistance, and colon carcinogenesis are increased in mutant lacking gastrin gene expression. *Cancer* 2005, **103**, 2643-2653.
27. Wu Y.: Reduced circulating insulin-like growth factor I levels delay the onset of chemically and genetically induced mammary tumors. *Cancer Res.* 2003, **63**, 4384-4388.
28. Yakar S.: Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J. Clin. Invest.* 2002, **110**, 771-781.
29. Rubin J., Chung L.W., Fan X., Zhu L., Murphy T. C., Nanes M. S., Rosen C. J.: Prostate carcinoma cells that have resided in bone have an upregulated IGF-1 axis. *Prostate*. 2004, **58**, 41-49.
30. Hadsell D.L., Murphy K.L., Bonnette S.G., Reece N., Laucirica R., Rosen J.M.: Cooperative interaction between mutant p53 and des(1-3)IGF-1 accelerates mammary tumorigenesis. *Oncogene*. 2000, **19**, 889-898.
31. Wennbo H., Tornell J.: The role of prolactin and growth hormone in breast cancer. *Oncogene*. 2000, **19**, 1072-1076.
32. Ng S.T., Zhou J., Adesanya O.O., Wang J., LeRoith D., Bondy C.A.: Growth hormone treatment induces mammary gland hyperplasia in aging primates. *Nat. Med.* 1997, **3**, 1141-1144.
33. Hadsell D. L., Murphy K. L., Bonnette S.G., Reece N., Laucirica R., Rosen J.M.: Cooperative interaction between mutant p53 and des(1-3)IGF-1 accelerates mammary tumorigenesis. *Oncogene*. 2000, **19**, 889-898.
34. Wu Y., Cui K., Miyoshi K., Hennighausen L., Green J.E., Setser J., LeRoith D., Yakar S.: Reduced circulating insulin-like growth factor I levels delay the onset of chemically and genetically induced mammary tumors. *Cancer Res.* 2003, **63**, 4384-4388.
35. Komninou D.: Insulin resistance and its contribution to colon carcinogenesis. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2003, **228**, 396-405.
36. Morita T.: The metabolic syndrome is associated with increased risk of colorectal adenoma development: the Self-Defense Forces health study. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2005, **6**, 485-489.
37. Furberg A. S.: Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile and breast cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004, **96**, 1152-1160.
38. Facchini F. S.: Insulin resistance as a predictor of age related diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, **86**, 3574-3578.
39. Flototto T.: Hormones and hormone antagonists: mechanisms of action in carcinogenesis of endometrial and breast cancer. *Horm. Metab. Res.* 2001, **33**, 451-457.
40. Chen J. W.: Free rather than total circulating insulin-like growth factor-I determines the feedback on growth hormone release in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, **90**, 366-371.
41. Leung K. C.: Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects or biosynthesis and surface translocation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, **85**, 4712-4720.
42. Sandhu M. S.: Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-1), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002, **94**, 972-980.
43. FitzGerald A. J.: Leptin, cell proliferation and crypt fission in the gastrointestinal tract of intravenously fed rats. *Cell Prolif.* 2005, **38**, 25-33.
44. Brakenhielm E.: Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004, **101**, 2476-2481.
45. Rose D.P.: Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes. Rev.* 2004, **5**, 153-165.
46. Erlinger T.P.: C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 2004, **291**, 85-590.
47. Bruce W.R.: Mechanisms linking diet and colorectal cancer: the possible role of insulin resistance. *Nutr. Cancer*. 2000, **37**, 19-26.
48. Komninou D.: Insulin resistance and its contribution to colon carcinogenesis. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2003, **228**, 396-405.
49. Cai D.: Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat. Med.* 2005, **2**, 183-190.