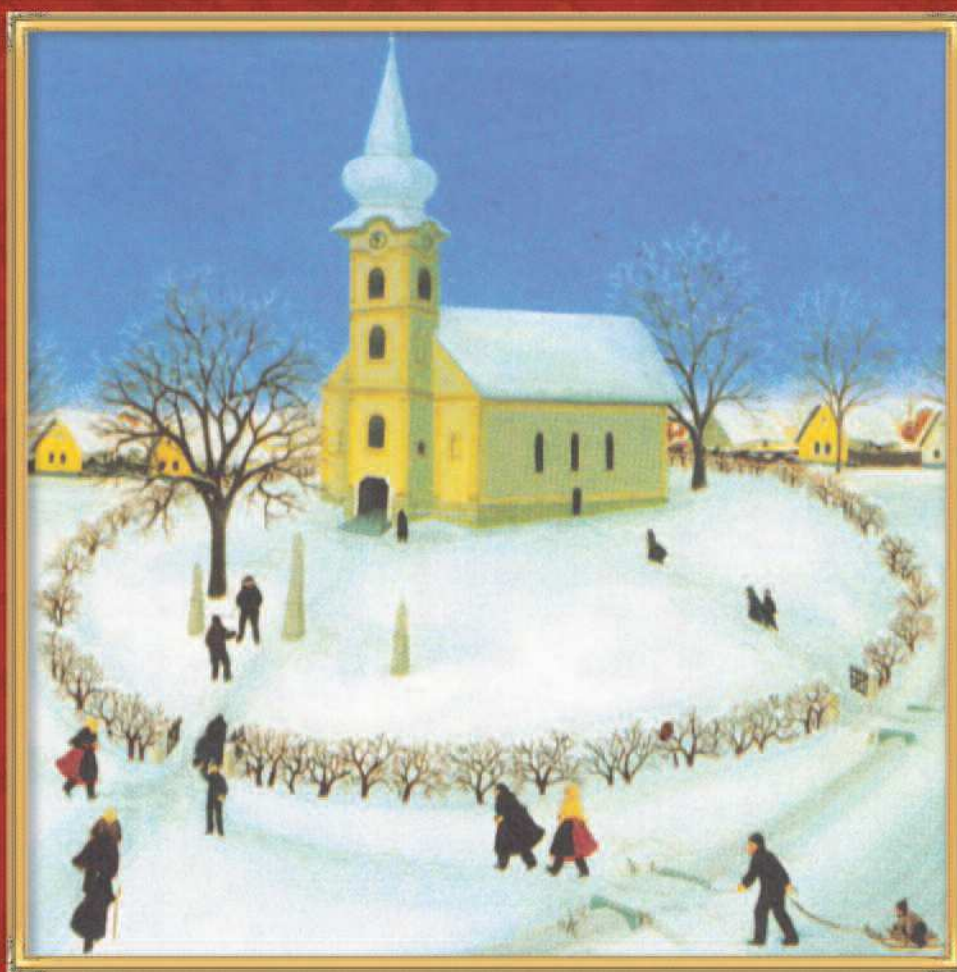


MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



LXXIII. ÉVFOLYAM



2/2020

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

DR. FONTOS GÉZA DR. ANDRÉKA PÉTER	53	ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK FELNŐTTKORI NEM KOSZORÚÉR BEAVATKOZÁSOK
DR. ILLÉS DÓRA DR. CZAKÓ LÁSZLÓ	63	A DIABETES ÉS AZ EMÉSZTŐRENDSZER BETEGSÉGEI: PANCREATITIS ÉS EMÉSZTŐRENDSZERI TUMOROK
DR. FÖLDI ILDIKÓ DR. SZTANEK FERENC DR. PAPP MÁRIA	68	DIABETES MELLITUS KEZELÉSE MÁJBETEGEKBEN
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ DR. BARABÁS LORÁND DR. BAKUCZ TAMÁS DR. PÁLINKÁS DÁNIEL DR. TULASSAY ZSOLT	78	A GYOMORSAVGÁTLÁS TÖRTÉNETÉNEK MÉRFOLDKÖVEI
MÉSZÁROS ÁKOS	84	MŰVÉSZET A MAGYARSÁG TIPIKUS MEGTESTESÍTŐJE: NAGY ISTVÁN FESTŐMŰVÉSZ
DR. KRUTSAY MIKLÓS	90	SÉTA EGER BELVÁROSÁBAN
PALLÓS TAMÁS	99	EZER ÉV A BAROKK GYŰRŰJÉBEN. LÁTOGATÁS AZ EGRI ÉRSEKI PALOTÁBAN

A DIABETES ÉS AZ EMÉSZTŐRENDSZER BETEGSÉGEI: PANCREATITIS ÉS EMÉSZTŐRENDSZERI TUMOROK

Dr. Illés Dóra, Dr. Czákó László

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: *Cukorbetegségben fokozott a hasnyálmirigy-gyulladás kockázata és a kialakult betegség súlyosabb formában jelentkezik, mint nem cukorbetegekben. Akut pancreatitis után gyakran alakul ki cukorbetegség. Diabetikus betegekben gyakran észlelhető a szérum amiláz- és lipázszintjének emelkedése hasi panaszok nélkül. A cukorbetegség és az emésztőszervi daganatok kapcsolata összetett. Cukorbetegség fokozza e daganatok, de különösen a hepato-pancreato-biliaris neoplasiák kockázatát. Ráadásul cukorbetegekben az emésztőszervi daganatok halálozása is emelkedett. Az antidiabetikus hatású metformin csökkenti az emésztőszervi daganatok kockázatát és halálozását.*

Kulcsszavak: *diabetes mellitus, akut pancreatitis, nyelőcső-carcinoma, gyomorcarcinoma, pancreascarcinoma, colorectalis carcinoma, májcarcinoma, epeúti carcinoma, kockázat, túlélés*

Illés D, Czákó L: DIABETES AND GASTROINTESTINAL DISEASES: ACUTE PANCREATITIS AND GASTROINTESTINAL MALIGNANCIES

SUMMARY: *Patients with diabetes mellitus seem to have higher risk for acute pancreatitis and have more severe form of this disease compared with patients without diabetes. Prevalence of newly diagnosed diabetes is elevated after acute pancreatitis. Elevated amylase and lipase activity is frequent in diabetic patients with no gastrointestinal symptoms. Increasing evidence suggests a complex relationship between diabetes mellitus and gastrointestinal cancers. Diabetes represents a risk factor for cancer, particularly hepato-pancreato-biliary cancers. In addition, DM is associated with increased cancer mortality. The anti-diabetic agent metformin is associated with reduced cancer incidence and mortality.*

Keywords: *diabetes mellitus, acute pancreatitis, esophageal cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, liver cancer, biliary cancer, risk ratio, survival*

Magy Belorv Arch 2020; 73: 63–67.

Cukorbetegség és heveny hasnyálmirigy-gyulladás kapcsolata

2019-ben 463 millió cukorbeteg élt Földünkön, ami az összlakosság 9,3%-át teszi ki. A betegek száma 2030-ra várhatóan 578 millióra emelkedik, így a lakosság 10,2%-a lesz érintett. A cukorbetegséggel diagnosztizált egyének száma évente 2,7%-kal nő, ami 1,7-szerese a Föld lakosság szám-növekedésének.¹ A heveny hasnyálmirigy-gyulladás a leggyakoribb kórházi ellátást igénylő gastrointestinalis megbetegedés, amelynek incidenciája mindkét nemben folyamatosan növekszik.² A heveny hasnyálmirigy-gyulladás az esetek többségében enyhe lefolyású, a teljes halálozás csak 3%, azonban a 10–15%-ban előforduló súlyos formában a mortalitás eléri a 20–28%-ot is.²

Míg az epekővesség és az alkoholfogyasztás a hasnyálmirigy-gyulladás két leggyakoribb kiváltó tényezője, addig a hyperlipidaemia, a gyógyszerek, a panc-

reas divisum és a vírusok a ritkább kóroki tényezők közé tartoznak.³ Cukorbetegségben az epekővesség és a hyperlipidaemia kockázata is nagyobb, így feltételezhető, hogy az akut pancreatitis kockázata is emelkedett. Egy több mint 15 millió kettes típusú cukorbeteg (T2DM) adatait feldolgozó metaanalízis – a szóba jövő rizikófaktorokat is vizsgálva – azt találta, hogy a T2DM a heveny hasnyálmirigy-gyulladás független rizikófaktora. A T2DM jelenléte 1,84-szeresére növeli az akut pancreatitis kialakulásának kockázatát.⁴ Ugyanakkor, ami különösen fontos, úgy tűnik, hogy a cukoranyagcsere megfelelő kontrolljával ez a fokozott kockázat mérsékelhető.⁵ Cukorbetegekben is az epekővesség és az alkohol a leggyakoribb kiváltó okai a hasnyálmirigy-gyulladásnak. Bár cukorbetegekben az epekővesség gyakoribb, ennek ellenére a biliaris etiológia gyakorisága nem különbözött a nem cukorbetegekben megfigyelttől. Diabetes mellitus fennállása esetén ugyanakkor gyakoribb (8,7%) a hypertriglyceri-

daemia kiváltotta pancreatitis.⁶ Mindezek alapján a két kórkép közötti kapcsolat tisztázása klinikai és népességügyi jelentőségű.

A heveny hasnyálmirigy-gyulladás kórismézésének alapja a szérum amiláz- és lipázszintjének emelkedése. Diagnosztikus értékű a szabályos tartomány felső határértékéhez viszonyított legalább háromszoros emelkedés.⁷ Cukorbetegben az esetek 20%-ában emelkedett szérumlipáz-, 8%-ában emelkedett szérumamiláz-érték figyelhető meg. A szabályos lipázszint felső határértékéhez viszonyított legalább háromszoros emelkedés a panaszmentes cukorbeteg 2%-ában volt megfigyelhető.⁸ Mindennek klinikai jelentősége van, mert bizonytalan, hogy enyhe hasi fájdalmak esetén a cukorbetegben mért kissé emelkedett amiláz- vagy lipázszint pancreatitist jelez vagy sem. A klinikai kép és a képalgató vizsgálatok segítenek a kérdés eldöntésében.

Úgy tűnik, hogy a cukorbetegség fennállta negatívan befolyásolja a pancreatitis kimenetelét. Cukorbetegben gyakoribb a pancreatitis miatti intenzív osztályos elhelyezés (OR: 1,8), a veseelégtelenség (OR: 1,6), nagyobb a halálozás (OR: 1,2) és a betegek hosszabb időt töltöttek kórházban.⁹

A hasnyálmirigy-gyulladás és a cukorbetegség kapcsolata kétirányú. Mivel a Langerhans-szigetek a pancreas állományában helyezkednek el, várható, hogy a pancreatitis fokozza a diabetes kialakulásának kockázatát. Nagy betegszámú vizsgálat alapján hasnyálmirigy-gyulladást követően az esetek 23%-ában kell cukorbetegség kialakulásával számolni, 15%-ukban pedig inzulindependens diabetes alakul ki. Súlyos, necrotizáló és alkoholos etiológiájú pancreatitis esetén nagyobb (rendre 39%, 37% és 28%) a diabetes gyakorisága, de a cukorbetegség kialakulásával enyhe oedemás pancreatitis esetén is számolni kell (11%). Az utánkövetés ideje is befolyásolja a cukorbetegség kialakulásának arányát: a pancreatitis lezajlása után 5 évvel az addig 20%-ra tehető cukorbetegség előfordulási arány 10 évet követően már 37%-ra emelkedett.¹⁰ Ezek az adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy a pancreatitis súlyossága, etiológiája és a necrosis jelenléte alapvető a később kialakuló cukorbetegség kockázatának meghatározásához, illetve a pancreatitis lezajlását követően a cukoranyagcsere hosszú távú ellenőrzése javasolt. A hasnyálmirigy-gyulladást követően kialakuló cukorbetegséget a T2DM-mel összehasonlítva magasabb a mortalitás és a betegek korábban is hálnak meg. A magasabb mortalitásért a daganatok, fertőző és gastrointestinalis betegségek, illetve a rosszabb glykaemiás kontroll a felelős.¹¹ Úgy tűnik, hogy a hyperlipidaemia jelenléte a pancreatitises epizódot követően a kialakuló diabetes vonatkozásában önálló rizikótényező (OR: 2,5).⁶

A cukorbetegség és az emésztőszervi daganatok kockázata és halálozása

Az emésztőszervi rosszindulatú daganatok jelentősége kiemelkedő. Az újonnan felismert daganatok csaknem

25%-át, illetve az e megbetegedésekből származó halálozás mintegy 33%-át az emésztőszervi daganatok teszik ki. Ráadásul az emésztőszervi daganatok incidenciája – a gyomordaganatok kivételével – növekvő tendenciát mutat. Magyarország szinte valamennyi daganat mortalitási rangsorában dobogós helyen áll.^{12–15} Számos adat áll rendelkezésre azzal kapcsolatban, hogy a cukorbetegség fennállta esetén gyakoribb az emésztőszervi daganatok előfordulása. Valamennyi emésztőszervi daganat esetén a diabetes önálló kockázati tényezőt jelent. A diabetes jelenléte 1,3–4,7-szeresére fokozza e daganatok kialakulásának a kockázatát (1. táblázat). A hepato-pancreato-biliaris daganatok esetén a legnagyobb a kockázat fokozódásának mértéke.^{16–23} Népelemszintű kohorszvizsgálat alapján igazolták, hogy évente minden 300 T2DM-es betegből közel egyben emésztőszervi daganat alakul ki.²⁴ A gyomorrák esetén az eredmények nem egyértelműek: a rizikóemelkedést inkább a távol-keleti régióban végzett kohorszvizsgálatok vetik fel,²⁰ ahol – az egyébként csökkenő incidenciájú – gyomorrák előfordulási aránya közismerten nagyobb. Érdekes módon a diabetes mellitus fennállta már a colorectalis daganatok premalignus elváltozásai (adenoma) kialakulásának kockázatát is fokozza.¹⁸ Sőt, már a diabetes előalakja, az ún. praediabetes is növeli a máj- és a colorectalis carcinoma előfordulásának kockázatát.²⁵

1. táblázat. Az emésztőszervi daganatok előfordulásának kockázata diabetes mellitus fennállása esetén

Lokalizáció	Relatív kockázat
Nyelőcső	1,3
Gyomor	1,7
Colon	1,5
Pancreas	4,7
Máj	2,3
Epehólyag	1,8
Epeút	4,2
Összes gastrointestinalis	1,5

A cukorbetegség és a pancreascarcinoma (PC) társulása már régóta ismert. Kimutatták, hogy a PC-s betegek 85%-ában károsodott a szénhidrát-anyagcsere, míg a daganatmentes kontrollcsoportban ez az arány csak 45%.²⁶ Érdekes, hogy míg a máj és a vastagbél esetében a cukorbetegség fennálltával növekedett a daganatos betegségek kialakulásának valószínűsége, addig a hasnyálmirigy esetében a PC kockázata fordítottan függ össze a diabetes tartamával.^{23,27} A legnagyobb kockázat az 1 évnél rövidebb ideje fennálló cukorbetegség esetén igazolódott.²⁷ Mindez arra utal, hogy a PC paraneoplasticus szindróma részeként cukorbetegséget indukál. A diabetes tehát nemcsak etiológiai té-

nyező, hanem korai tünet is PC esetén, amelynek szerepe lehet az igen rossz kilátású betegség korai diagnózisában.

A cukorbetegség nemcsak fokozza az emésztőszervi daganatok kialakulásának kockázatát, hanem a halálozást is növeli. A gyomor-, vastagbél-, hasnyálmirigy- és májdaganatok esetén a fennálló diabetes mind a teljes túlélés, mind a daganatspecifikus túlélés önálló kockázati tényezője (2. táblázat).²⁸⁻³¹ Mindezek alapján érthető, hogy az Amerikai Diabetes Egyesület legújabb ajánlásában a T2DM betegek életkornak és nemnek megfelelő rákszűrési programban való részvételét, illetve e betegek körében a befolyásolható rizikótényezők (elhízás, csökkent/hiányzó fizikai aktivitás, dohányzás) csökkentését szorgalmazza.³² A PC által indukált cukorbetegség a daganat korai felismerésében segíthet. Negatív családi anamnézis, 65 év feletti életkor és a túlsúly hiánya utalhat arra, hogy a kialakult diabetes hátterében PC állhat. Megfelelő érzékenységgű képalkotó vizsgálat javasolt ilyen esetekben a tumor gyanújának kizárására/megerősítésére.³³

2. táblázat. Emésztőszervi daganatok teljes (OS) és daganatspecifikus túlélése (CS) diabetes mellitus fennállása esetén

Lokalizáció	OS (HR)	CS (HR)
Gyomor	1,63	1,4
Colon	1,31	
Pancreas	1,51	1,24
Máj	2,4	

HR: kockázati arányszám

Metformin és az emésztőszervi daganatok kockázata és halálozása

A metformin a leggyakrabban használt és elsőként felírandó orális antidiabetikum a T2DM kezelésében. Számos tanulmány igazolta a metformin tumorellesztő hatását, amely független a készítmény vércukorszintet csökkentő hatásától. Metforminterápia alkalmazása mellett az emésztőszervi daganatok kockázata 22-52%-kal csökkent a más terápiát kapó kettes típusú cukorbetegségben szenvedőkhöz képest (3. táblázat).³⁴⁻³⁹ Metforminterápia nemcsak a colorectalis carcinoma előfordulási gyakoriságát csökkentette 22%-kal, hanem a rákmegelőző állapot, a colorectalis adenoma incidenciáját is 25%-kal.³⁹

A metforminterápia az emésztőszervi daganatok kockázatának csökkentése mellett e daganatokban a túlélést is javította: gyomor- és colorectalis carcinomában 41-45%-kal, pancreascarcinomában 21%-kal; emellett csökkentette a recidíva előfordulását a metformint nem kapó cukorbetegséghez képest (4. táblázat).^{31, 40, 41}

3. táblázat. Az emésztőszervi daganatok előfordulásának kockázata diabetes mellitus fennállása esetén, metforminkezelés mellett

Lokalizáció	Relatív kockázat
Nyelőcső	0,48
Gyomor	0,76
Colorectalis adenoma	0,75
Colorectalis carcinoma	0,78
Pancreas	0,63
Máj	0,38

4. táblázat. Emésztőszervi daganatok teljes (OS) és daganatspecifikus túlélése (CS) diabetes mellitus fennállása esetén metforminkezelés mellett

Lokalizáció	OS (HR)	CS (HR)
Gyomor	0,58	0,57
Colon	0,54	0,59
Pancreas	0,81	

HR: kockázati arányszám

A metformin kedvező hatásával szemben az inzulinválasztást fokozó sulfanylurea használata 2,2-szeresére, az inzulin pedig 25,5-szeresére növelte a PC rizikóját az ilyen készítményeket nem használó cukorbetegséghez képest.³⁴ Ezzel szemben úgy tűnik, hogy az inkretinek a korábbi állatkísérletes eredményekkel szemben a klinikai vizsgálatok során nem fokozzák a PC rizikóját,⁴² de itt még hosszú távú vizsgálati eredmények nem állnak rendelkezésre.

Patomechanizmus

A cukorbetegség emésztőszervi daganatok kockázatát fokozó hatásának hátterében álló patomechanizmus a mai napig nem teljesen tisztázott, de alapvetően a következő kórelélettani mechanizmusok oki szerepe merül fel. 1. hyperglykaemia; 2. hyperinsulinaemia; 3. az inzulin-szerű növekedési faktor (insulin-like growth factor, IGF) fokozott aktivitása; 4. krónikus gyulladás és 5. oxidatív stressz.³² A hyperglykaemia és a T2DM kezdeti szakaszában jelentkező kompenzatórikus hyperinsulinaemia közvetlen, illetve az IGF-kötő fehérjék alulszabályozása révén közvetett módon IGF-1-tútermeléshez, ezen keresztül a sejtosztódás serkentéséhez és az apoptózis gátlásához vezet, így teremtve ideális környezetet a daganatok kialakulásának.⁴³ Másrészt, a hyperinsulinaemia inzulinrezisztenciát von maga után, mely következményes proinflammatorikus citokin felszabadulással jár, és krónikus, kisfokú

gyulladásos állapotot tart fenn, amely szintén a sejtek malignus elfajulásának kedvez.⁴⁴ A hyperglykaemia közvetlenül, illetve reaktív oxigénradikálok keletkezésén keresztül is képes DNS-károsodást kiváltani, mind az onkogének, mind a tumorszuppresszor gének mutációját okozva.⁴⁵ A hyperglykaemia és a hyperinsulinaemia energiaforrásként és növekedési faktorként elősegíti a már meglévő tumorsejtek növekedését és az áttétképződést.⁴⁶ A hyperglykaemia a p38 mitogénaktivált proteinkináz foszforilációján keresztül stimulálja a tumorsejtek osztódását. Emellett a hyperglykaemia a tumorsejtek apoptotikus potenciálját is negatívan befolyásolta az E-kadherin kifejeződésének csökkentésén és fokozott vimentinexpresszióval, elősegítve a daganat progressziójában kulcsként szereplő epithelialis-mesenchymalis tranzíciót.⁴⁷ A T2DM és a malignus daganatok közötti összefüggés legszéleskörűbb körélettani magyarázatát talán a colorectalis rákkal való kapcsolat adja: a T2DM által kialakított mikrokozmoszt, amelyet a glikációs végtermékek emelkedett szintje, a krónikus gyulladás, hyperlipidaemia, az extracelluláris mátrix eltérései és a mikrobiota együttesen határoznak meg, colorectalis rák, valamint rákmegelőző colorectalis adenomák kialakulására hajlamosít.^{18, 48}

Nem elhanyagolható faktor, hogy a T2DM és a malignus daganatok egyes rizikófaktora, mint az elhízás, fizikai inaktivitás és az életkor, közös.^{32, 44, 48} Az elhízás jelentőségét mutatja, hogy az összes daganat mintegy 5,7%-a az elhízáshoz köthető.⁴⁹

A metformin antitumorális hatásának is több mechanizmusa van: 1. aktiválja az adozin-monofoszfát által aktivált proteinkinázt (AMPK), ami blokkolja a fehérje-transzlációért és a sejtproliferációért felelős mTOR (mammalian target of rapamycin) szignalizációt és ezáltal gátolja a tumorképződést; 2. az inzulinszint csökkentése révén gátolja az inzulinindukált tumornövekedést; 3. antioxidáns és citokineket gátló hatás; 4. gátolja a fehérjeszintézist; 5. a ciklin D1 alulszabályozása révén megállítja a sejtciklust a G0/G1 fázisban; 6. aktiválja az immunrendszert; 7. epithelialis-mesenchymalis tranzíció gátlása; 8. apoptosis gátlása.^{32, 50, 51}

Összefoglalva, a cukorbetegség az akut pancreatitis független rizikófaktora, fokozza annak súlyosságát. Cukorbetegségben gyakoribb a hypertriglyceridaemia által indukált akut pancreatitis és gyakran találkozhatunk tünetmentes hasnyálmirigy-növekedéssel, ami az elkülönítő diagnózisban nehézséget okozhat. Heveny hasnyálmirigy-gyulladást követően gyakori a diabetes kialakulása.

A diabetes fokozza az emésztőszervi daganatok kockázatát és halálozását. A metforminterápia ezzel szemben csökkenti az emésztőszervi daganatok kockázatát és halálozását. Mindezek alapján fokozottan javasolt a cukorbetegség részvétele az életkoruknak megfelelő ráksűrési programokban. Kiemelt jelentőségű a daganatok megelőzésében a befolyásolható rizikótényezők (elhízás, csökkent/hiányzó fizikai aktivitás, do-

hányzás) csökkentése és a cukoranyagcsere megfelelő beállítása.

Irodalom

1. **Saeedi P, Petersohn I, Salpea P és mtsai:** Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; **157**: 107843.
2. **Brindise E, Elkhatib I, Kuruvilla A és mtsai:** Temporal trends in incidence and outcomes of acute pancreatitis in hospitalized patients in the United States from 2002 to 2013. *Pancreas*. 2019; **48**: 169-175.
3. **Párniczky A, Kui B, Szentesi A és mtsai:** Prospective, multi-centre, nationwide clinical data from 600 cases of acute pancreatitis. *PLoS one*, 2016; **11**: p. e0165309-e0165309.
4. **Yang L, He Z, Tang X, Liu J:** Type 2 diabetes mellitus and the risk of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; **25**: 225-231.
5. **Lai SW1, Muo CH, Liao KF és mtsai:** Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 1697-1704.
6. **Szentesi A, Párniczky A, Vincze Á és mtsai:** Multiple hits in acute pancreatitis: Components of metabolic syndrome synergize each other's deteriorating effects. *Front Physiol* 2019; **10**: 1202.
7. **Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines:** IAP/ APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol*, 2013; **13(Suppl. 2)**: e1–e15.
8. **Steinberg W, Rosenstock J, DeVries JH és mtsai:** Elevated serum lipase activity in adults with type 2 diabetes and no gastrointestinal symptoms. *Gastroenterol* 2012; **14(Suppl 1)**: S934.
9. **Mikó A, Farkas N, Garami A és mtsai:** Preexisting diabetes elevates risk of local and systemic complications in acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2018; **47**: 917-923.
10. **Zhi M, Zhu X, Lugea A és mtsai:** Incidence of new onset diabetes mellitus secondary to acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol* 2019; **10**: 637.
11. **Cho J, Scragg R, Petrov MS:** Risk of mortality and hospitalization after post-pancreatitis diabetes mellitus vs type 2 diabetes mellitus: A population-based matched cohort study. *Am J Gastroenterol* 2019; **114**: 804-812.
12. **Global Cancer Observatory.** <https://gco.iarc.fr/>
13. **Netherlands Cancer Registry.** Cijfers over kanker: Netherlands Comprehensive Cancer Organization; 2016. Available from: www.cijfersoverkanker.nl
14. **GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators:** The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; **4**: 934–947.
15. **Illés D, Torday L, Czákó L:** A pancreascarcinoma korszerű kezelése. *Onkológia & Hematológia* 2016; **5**: 22-30.
16. **Zhang J, QuanShao JJ, Wang Y:** Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer in China: A meta-analysis based on 26 case-control studies. *Primary Care Diabetes* 2019; **13**: 276-282.
17. **Wang Y, Wang B, Yan S és mtsai:** Type 2 diabetes and gender differences in liver cancer by considering different confounding factors: a meta-analysis of cohort studies. *Ann Epidemiol* 2016; **26**: 764-772.

18. **Yu F, Guo Y, Wang H és mtsai:** Type 2 diabetes mellitus and risk of colorectal adenoma: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer* 2016; **16**: 642.
19. **Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS és mtsai:** Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* 2015; **350**: g7607.
20. **Yang HJ, Kang D, Chang Y és mtsai:** Diabetes mellitus is associated with an increased risk of gastric cancer: a cohort study. *Gastric Cancer* 2019. dec. 18., doi: 10.1007/s10120-019-01033-8. [Epub ahead of print]
21. **Xu B, Zhou X, Li X és mtsai:** Diabetes mellitus carries a risk of esophageal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**: e7944.
22. **Gu J, Yan S, Wang B és mtsai:** Type 2 diabetes mellitus and risk of gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; **32**: 63-72.
23. **de Jong RG, Burden AM, de Kort S és mtsai:** Impact of detection bias on the risk of gastrointestinal cancer and its sub-sites in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cancer* 2017; **79**: 61-71.
24. **de Jong RG, Peeters PJ, Burden AM és mtsai:** Gastrointestinal cancer incidence in type 2 diabetes mellitus; results from a large population-based cohort study in the UK. *Cancer Epidemiol* 2018; **54**: 104-111.
25. **Huang Y, Cai X, Qiu M és mtsai:** Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2014; **57**: 2261-2269.
26. **Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR és mtsai:** Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; **134**: 981-987.
27. **Ben Q, Xu M, Ning X és mtsai:** Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; **47**: 1928-1937.
28. **Hank T, Sandini M, Qadan M és mtsai:** Diabetes mellitus is associated with unfavorable pathologic features, increased post-operative mortality, and worse long-term survival in resected pancreatic cancer. *Pancreatology* 2020; **20**: 125-131.
29. **Huang YC1, Lin JK, Chen WS és mtsai:** Diabetes mellitus negatively impacts survival of patients with colon cancer, particularly in stage II disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; **137**: 211-220.
30. **Zheng X, Ma X, Deng HY és mtsai:** Diabetes mellitus and survival of esophageal cancer patients after esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2020; pii: doz098.
31. **Lee CK, Jung M, Jung I és mtsai:** Cumulative metformin use and its impact on survival in gastric cancer patients after gastrectomy. *Ann Surg* 2016; **263**: 96-102.
32. **Suh S, Kim KW:** Diabetes and Cancer: Cancer should be screened in routine diabetes assessment. *Diabetes Metab J* 2019; **43**: 733-743.
33. **Illés D, Terzin V, Holzinger G és mtsai:** New-onset type 2 diabetes mellitus—A high-risk group suitable for the screening of pancreatic cancer? *Pancreatology* 2016; **16**: 266-271.
34. **Lu Y, García Rodríguez LA, Malgerud L és mtsai:** New-onset type 2 diabetes, elevated HbA1c, anti-diabetic medications, and risk of pancreatic cancer. *British J Cancer* 2015; **113**: 1607-1614.
35. **Wang Z, Lai ST, Xie L és mtsai:** Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; **106**: 19-26.
36. **Tseng C:** Metformin and esophageal cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Oncotarget* 2017; **8**: 18802-18810.
37. **Zhou XL, Xue WH és mtsai:** Association between metformin and the risk of gastric cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget* 2017; **8**: 55622-55631.
38. **Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R és mtsai:** Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 2347-2353.
39. **Liu F, Yan L, Wang Z és mtsai:** Metformin therapy and risk of colorectal adenomas and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; **8**: 16017-16026.
40. **Zhou PT, Li B, Liu FR és mtsai:** Metformin is associated with survival benefit in pancreatic cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; **8**: 25242-25250.
41. **Cheng Y, Chen Y, Zhou C és mtsai:** For colorectal cancer patients with type II diabetes, could metformin improve the survival rate? A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; **44**: 73-81.
42. **Wang H, Liu Y, Tian Q és mtsai:** Incretin-based therapies and risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; **20**: 910-920.
43. **LeRoith D, Roberts CT Jr:** The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett* 2003; **195**: 127-137.
44. **Calle EE, Kaaks R:** Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; **4**: 579-591.
45. **Dandona P, Thusu K, Cook S és mtsai:** Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet* 1996; **347**: 444-445.
46. **Ryu TY, Park J, Scherer PE:** Hyperglycaemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J* 2014; **38**: 330-336.
47. **Wang L, Bai YY, Yang Y és mtsai:** Diabetes mellitus stimulates pancreatic cancer growth and epithelial-mesenchymal transition-mediated metastasis via p38 MAPK pathway. *Oncotarget* 2018; **7**: 38539-38550.
48. **Sacerdote C, Ricceri F:** Epidemiological dimensions of the association between type 2 diabetes and cancer: a review of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; **143**: 369-377.
49. **Pearson-Stuttard J, Zhou B és mtsai:** Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; **6**: e6-e15.
50. **Schulten HJ:** Pleiotropic Effects of Metformin on Cancer. *Int J Mol Sci* 2018; **19**pii: E2850.
51. **Pereira FV, Melo ACL, Low JS és mtsai:** Metformin exerts antitumor activity via induction of multiple death pathways in tumor cells and activation of a protective immune response. *Oncotarget* 2018; **9**: 25808-25825.

Levelezési cím: Dr. Czakó László
 Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 H-6701 Szeged, Pf.:469
 Tel: 62-545-187; Fax: 62-545-185
 e-mail: czako.laszlo@med.u-szeged.hu