

©Borgis

*Barbara Włodarczyk¹, Anita Gąsiorowska², Ewa Małecka-Panas¹

Rola białka IGF-1 oraz białek IGFBPs w rozwoju zaburzeń endokrynnych w raku gruczołowym trzustki

The role of IGF-1 protein and IGFBPs proteins in the development of endocrine disorders in pancreatic adenocarcinoma

¹Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Małecka-Panas

²Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Anita Gąsiorowska

Słowa kluczowe

cukrzyca trzustkowa, IGF-1, rak trzustki

Keywords

pancreatic diabetes, IGF-1, pancreatic cancer

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/adress:

*Barbara Włodarczyk
Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź
tel.: +48 509-588-837
barbara.wlodarczyk@gmail.com

WSTĘP

Gruczolakorak trzustki (RT) należy do nowotworów o najgorszym rokowaniu, ze średnim 5-letnim przeżyciem wynoszącym poniżej 5% (1). Jest to związane ze stosunkowo późnym pojawieniem się pierwszych objawów choroby i wykrywaniem guza w zaawansowanym stadium rozwoju. Rozpoznanie RT na 6 mie-

Streszczenie

Świeżo rozpoznana cukrzyca jest jednym z objawów towarzyszących rakowi gruczolowemu trzustki (RT). Częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej szacuje się na około 40-80% chorych z RT. Cukrzyca (DM) stanowi czynnik ryzyka powstania raka, ale również może być konsekwencją rozwoju tego nowotworu. Dane potwierdzające związek pomiędzy długo trwającą DM typu 2 a zwiększonym ryzykiem RT pochodzą z licznych badań klinicznych. Prawdopodobnie zjawisko insulinooporności i hiperinsulinemia skutkują zwiększoną proliferacją wysp trzustkowych, co może predysponować do rozwoju nowotworu. Z drugiej strony udowodniono, że nowo wykryta cukrzyca po 50. roku życia znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia gruczolakoraka tego narządu. Kluczową rolę w rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej odgrywają białko IGF-1 oraz kompleks białek IGFBPs stanowiących oś IGF mogącą przyczynić się do rozwoju raka trzustki. Wiele badań potwierdza fakt, iż IGF-1 jest związany z wczesną karcynogenezą wśród ludzi i zwierząt. Ocena poziomu tych białek może być zatem pomocna w postawieniu diagnozy raka trzustki u pacjentów na wczesnym etapie rozwoju nowotworu.

Summary

New onset diabetes is one of the symptom associated with pancreatic adenocarcinoma (PDAC). The incidence of carbohydrate metabolism disorders is estimated at about 40-80% of patients with PDAC. Diabetes (DM) is a risk factor for PDAC, but it can also be a consequence of the development of this cancer. Confirmation of the relationship between long-lasting type 2 DM and the increased risk of PDAC comes from numerous clinical trials. The phenomenon of insulin resistance and hyperinsulinaemia might result in an increased pancreatic islets proliferation, which may predispose to PDAC development. On the other hand, it has been proven that the newly detected diabetes after the 50th year of life significantly increases the risk of PDAC. IGF-1 protein and IGF axis play a role in the development of carbohydrate metabolism disorders in the course of PDAC. Many studies confirm the fact that IGF-1 is associated with early carcinogenesis among humans and animals. Therefore, the level of these proteins can be helpful in diagnosis among patients at an early stage of cancer development.

sięcy przed pierwszymi symptomami wiąże się z możliwością całkowitej resekcji chirurgicznej guza (2-4). Od wielu lat wczesna diagnostyka RT nie uległa poprawie. W celu zwiększenia jego wykrywalności wskazane byłoby wyodrębnienie grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem jego rozwoju, w której to grupie przeprowadzilibyśmy test diagnostyczny o wysokiej czułości

i specyficzności (5). Jedną z takich grup mogliby stanowić chorzy ze stwierdzonymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, ponieważ stanowią one pierwszy sygnał RT.

CUKRZYCA A RAK TRZUSTKI

Częstość występowania zaburzeń endokrynnych szacuje się na około 40-80% chorych z RT (6). Cukrzyca towarzysząca rakowi stanowi 8% cukrzycy trzustkowej (typ 3c). Do pozostałych przyczyn tej postaci cukrzycy należą: przewlekłe zapalenie trzustki, mukowiscydoza oraz stan po resekcji trzustki. Według przeprowadzonych badań naukowych świeżo wykryta cukrzyca do 2 lat przed postawieniem diagnozy RT może stanowić pierwszy objaw raka na etapie, gdy jest on jeszcze resekcyjny. Długo trwająca cukrzyca typu 2 natomiast znacząco zwiększa ryzyko rozwoju tego nowotworu (2, 6). Jedną z hipotez zakłada, że cukrzyca towarzysząca rakowi jest objawem paraneoplastycznym i jest spowodowana przez diabetogenne działanie białek wydzielanych przez guz trzustki (7). Aktualnie przyjmuje się, że dysfunkcja komórek β wysp trzustkowych, postępująca insulinooporność oraz zwiększona sekrecja insuliny przyczyniają się do powstania cukrzycy w przebiegu RT. Destrukcja tkanki trzustkowej przez guz oraz utrata komórek β wysp trzustkowych powinny skutkować obniżeniem poziomu insuliny oraz C-peptydu, jak ma to miejsce w przypadku przewlekłego zapalenia trzustki. W raku trzustki natomiast obserwuje się wysokie wartości tych hormonów (8). W wyniku zastosowania subtotałnej pankreatektomii u pacjentów z RT i towarzyszącymi zaburzeniami endokrynnymi widoczne jest całkowite ustąpienie cukrzycy u większości chorych po zabiegu operacyjnym (9).

W związku z częstym występowaniem cukrzycy typu 2 w populacji ogólnej oraz rzadką zachorowalnością na raka trzustki, odróżnienie cukrzycy typu 2 od tej towarzyszącej rakowi umożliwiłoby wyodrębnienie pacjentów z rakiem. Obecnie wielu chorych z bezobjawowym guzem trzustki i współwystępującymi zaburzeniami endokrynnymi jest przeoczona pod kątem wczesnej diagnostyki raka. W celu zwiększenia wykrywalności cukrzycy oraz w dalszej kolejności raka trzustki wskazane jest oznaczanie poziomu glukozy na czczo w populacji ogólnej powyżej 50. roku życia (2). Kluczowe natomiast wydaje się poszukiwanie biomarkerów raka trzustki w aspekcie współwystępowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Postawienie wczesnej diagnozy gruczolaka trzustki umożliwiłoby wprowadzenie metod terapeutycznych zwiększających przeżywalność tych chorych.

OŚ IGF

Interesującą grupę biomarkerów, które mogłyby pozwolić na postawienie wczesnej diagnozy raka trzustki, stanowi oś IGF. Należą do niej: 2 czynniki wzrostu – IGF-1 (ang. *insulin like growth factor 1*) oraz IGF-2, 6 białek wiążących IGFs (ang. *insulin like growth factor binding proteins*) oraz 9 białek zależnych

IGFBP-rPs (ang. *IGFBP-related proteins*). Biorą one udział w rozwoju zaburzeń endokrynnych oraz odgrywają istotną rolę w rozwoju RT (10-12).

W literaturze podaje się, że podwyższone wartości IGF-1 są związane ze zwiększonym ryzykiem powstania raka jelita grubego, piersi oraz płuca, jakkolwiek związek z rozwojem raka trzustki nie został jeszcze do końca wyjaśniony (13, 14). IGF-1 jest hormonem polipeptydowym, wydzielanym głównie przez wątrobę oraz w mniejszej ilości przez tkankę tłuszczową. Swoją budową jest strukturalnie zbliżony do insuliny (15, 16). Jego stężenie jest regulowane przez ujemne sprzężenie zwrotne zależne od poziomu hormonu wzrostu (ang. *growth hormone* – GH) (17). W krążeniu ustrojowym IGF-1 występuje w postaci związanej z białkami od IGFBP-1 do IGFBP-6. Ich zadaniem jest ochrona IGF-1 przed proteolizą, wydłużenie czasu jego półtrwania oraz zmniejszenie biodostępności tego białka (18). Większość, czyli pomiędzy 90 a 95%, wolnego IGF-1 jest związana przez białko IGFBP-3 (19). Za dynamiczne zmiany poziomu IGF-1 odpowiada natomiast białko IGFBP-1, odgrywając kluczową rolę w zapobieganiu hipoglikemii (19, 20). Pozostała, niezwiązana, wolna część IGF-1 wykazuje aktywność biologiczną (21).

UDZIAŁ BIAŁKA IGF-1 W ZJAWISKU INSULINOOPORNOŚCI

IGF-1 poprzez stymulację proliferacji komórek, zwiększoną sekrecję insuliny oraz silną aktywność antyapoptyczną wpływa na rozwój gruczolaka trzustki (15, 16). Poprzez wiązanie z receptorem dla insuliny stymuluje transport glukozy w tkance mięśniowej oraz tłuszczowej, hamuje glukoneogenezę w wątrobie oraz obniża glikemię obwodową przy równoczesnej zwiększonej sekrecji insuliny (22). IGF-1 pełni rolę czynnika wzrostu dla komórek nowotworowych oraz może promować tworzenie guza, wpływając na angiogenezę w tkance nowotworowej (23-25). Poprzez aktywację wspólnego receptora dla insuliny, hiperinsulinemię oraz zwiększoną insulinooporność może wpływać na rozwój raka gruczolowego trzustki (26, 27). W badaniach klinicznych wśród pacjentów z RT wykazano podwyższony poziom IGF-1 (28, 29).

IGF-1 A PROCES ZAPALNY

W procesie powstawania zaburzeń endokrynnych IGF-1 działa poprzez postępującą insulinooporność obwodową oraz proces zapalny. Obniżenie poziomu IGF-1 oraz IGFBP-3 ściśle koreluje ze wzrostem poziomu białek stanu zapalnego, takich jak: CRP (ang. *C-reactive protein*) oraz IL-6 (ang. *interleukine-6*) (30). Cytokiny prozapalne zwiększają wątrobową produkcję IGFBP-1, obniżając poziom GH przy równoczesnym zwiększaniu oporności na działanie tego hormonu (31-34). Białko IGF-1 stymuluje produkcję cytokin przez monocyty i makrofagi, wpływając również na chemotaksję tych komórek (35, 36). Pacjenci z obniżonym poziomem IGFBP-1 oraz podwyższonym

stężeniem CRP mają znacząco podwyższone ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego (37).

ROLA BIAŁKA IGF-1 W METABOLIZMIE LIPIDÓW

W licznych badaniach wykazano związek między poziomem IGF-1, ilością tkanki tłuszczowej oraz zjawiskiem insulinooporności obwodowej (38-43). Rola IGF-1 w metabolizmie lipidów polega na działaniu zbliżonym do insuliny. Polega ono na zwiększonym wychwycie wolnych kwasów tłuszczowych (ang. *free fatty acids* – FFA) przez adipocyty oraz hepatocyty a także promowaniu lipogenezy (39, 40). Działanie IGF-1 i GH na tkankę tłuszczową w aspekcie współwystępowania otyłości oraz insulinooporności wykazuje liczne różnice. Polegają one na obniżeniu przez IGF-1 poziomu FFA we krwi obwodowej oraz zwiększeniu wrażliwości na insulinę zależną od lipotoksycznego działania FFA na komórki β wysp trzustkowych (41-43). W przypadku otyłości poziom GH ulega obniżeniu, przy jednoczesnym wzroście poziomu wolnego IGF-1 (44). Wynika to z faktu, iż tkanka tłuszczowa jest jednym ze źródeł produkcji IGF-1, a insulinooporność obwodowa występująca w przebiegu otyłości zwiększa stężenie tego białka (38, 45). W zespole metabolicznym wykazano zatem obniżony poziom IGF-1 oraz IGFBP-1 przy jednoczesnym wzroście CRP (37). Podwyższone poziomy IL-6 oraz CRP w kontekście zespołu metabolicznego oraz występujących zaburzeń endokrywnych wykazują ścisły związek z obecnością tłuszczu trzewnego, bardziej niż podskórnej tkanki tłuszczowej i wartościami BMI (46, 47).

IGF-1 A WIEK

Według Rajpathaka i wsp. wśród pacjentów powyżej 65. roku życia niski poziom IGFBP-1 jest związany ze zwiększoną częstością występowania zaburzeń tolerancji glukozy (30). W licznych badaniach zaobserwowano wpływ wieku na poziom białek wchodzących w skład osi IGF. W miarę starzenia się organizmu poziom IGF-1 oraz IGFBP-3 ulega obniżeniu, przy równoczesnym wzroście IGFBP-1 (48-51). W przypadku współwystępowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej poziom IGF-1 oraz IGFBP-1 jest niższy wśród pacjentów w średnim wieku. Wśród starszych chorych nie obserwuje się różnic istotnych statystycznie w zakresie IGF-1, co może poniekąd wynikać z postępujących zaburzeń metabolizmu (30, 52).

ROLA BIAŁEK IGFBPS

Przewlekła hiperinsulinemia wpływa na poziom białka IGFBP-2, w przeciwieństwie do dynamicznych zmian

poziomu insuliny oddziałujących na poziom IGFBP-1. Sekrecja IGFBP-1 w wątrobie jest hamowana przez krążącą insulinę w krążeniu wrotnym (53, 54). Białko IGFBP-2 jest wydzielane głównie przez zróżnicowane białe preadipocyty, sugerując rolę IGFBP-2 w regulacji autokrynej, zależnej od ilości tkanki tłuszczowej (55). Podejrzewa się, że niski poziom IGFBP-1 i IGFBP-2 oraz wysoki poziom IGF-1 wykazują kompensacyjne działanie w odpowiedzi na wzrastającą insulinooporność, podczas gdy wysokie stężenie IGFBP-3 może stanowić czynnik ryzyka rozwoju insulinooporności i cukrzycy typu 2 (44).

FUNKCJA RECEPTORA IGF-1

Nadekspresja oraz nadmierna aktywacja receptora IGF-1 (IGF-IR) jest związana z transformacją nowotworową, złośliwym charakterem guza oraz ochroną przed apoptozą komórek nowotworowych (56-58). Obecność IGF-IR w tkance trzustkowej umożliwia poszukiwanie nowatorskich terapii raka trzustki. Użycie przeciwciał bądź specyficznej kinazy tyrozynowej przeciwko IGF-IR mogłoby blokować ekspresję receptora w komórkach raka (58, 59). W pracy Kwona i wsp. przedstawiono, iż substrat receptora dla insuliny (IRS-2) jest związany z regulacją ekspresji IGF-IR. Dzięki zablokowaniu ścieżki sygnałowej mTOR za pomocą rapamycyny badacze wykazali regulację ekspresji IGF-IR przez kinazę białkową C δ (PKC δ) (59, 60). Dowiedziano dzięki temu, iż kinaza białkowa PKC δ leży u podłoża sieci IGF-1R/IRS-2, odgrywając kluczową rolę w ekspresji IGF-IR w komórkach raka trzustki (59).

PODSUMOWANIE

Świeżo wykryta cukrzyca może stanowić pierwszy objaw raka trzustki na etapie, gdy jest on jeszcze resekcyjny. Wskazane jest poszukiwanie biomarkerów tego nowotworu umożliwiających jego wczesną diagnostykę wśród pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. W świetle ostatnich badań w rozwoju zaburzeń endokrywnych w przebiegu gruczołowego raka trzustki kluczową rolę odgrywa oś IGF, w tym przede wszystkim białko IGF-1. Ocena poziomu tych białek może być zatem pomocna w postawieniu diagnozy raka trzustki u pacjentów na wczesnym etapie rozwoju nowotworu. Dzięki zastosowaniu nowych metod terapeutycznych skoncentrowanych na blokadzie receptora IGF-IR w tkance nowotworowej prawdopodobnie będzie możliwe leczenie pacjentów z rakiem trzustki.

PIŚMIENNICTWO

- Berrino F, De Angelis R, Sant M et al.: Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8(9): 773-783.
- Pannala R, Basu A, Petersen GM et al.: New-onset Diabetes: A Potential Clue to the Early Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Lancet Oncol* 2009; 10(1): 88-95.

3. Gangi S, Fletcher JG, Nathan MA et al.: Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis. *Am J Roentgenol* 2004; 182(4): 897-903.
4. Pelaez-Luna M, Takahashi N, Fletcher JG, Chari ST: Resectability of pre-symptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(10): 2157-2163.
5. Chari ST: Detecting Pancreatic Cancer Early: Problems and Prospects. *Semin Oncol* 2007; 34: 284-294.
6. Gangi S, Fletcher JG, Nathan MA et al.: Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 897-903.
7. Aggarwal G, Ramachandran V, Javeed N et al.: Adrenomedullin is up-regulated in patients with pancreatic cancer and causes insulin resistance in β cells and mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 1510-1517.
8. Bank S, Marks IN, Vinik AI: Clinical and hormonal aspects of pancreatic diabetes. *Am J Gastroenterol* 1975; 64(1): 13-22.
9. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L et al.: Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1993; 80(8): 1047-1050.
10. Le Roith D: Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997; 336: 633-640.
11. Froesch ER, Schmid C, Schwander J, Zapf J: Actions of insulin-like growth factors. *Annu Rev Physiol* 1985; 47: 443-467.
12. Rosenfeld RG, Hwa V, Wilson E et al.: The insulin-like growth factor-binding protein superfamily. *Growth Horm IGF Res* 2000; 10 (suppl. A): S16-S17.
13. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E et al.: Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 620-625.
14. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA et al.: Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351: 1393-1396.
15. El-Mesallamy HO, Hamdy NM, Zaghloul AS, Sallam AM: Serum retinol binding protein-4 and neutrophil gelatinase-associated, lipocalin are interrelated in pancreatic cancer patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72: 602-607.
16. Peyrat JP, Bonnetterre J, Hecquet B et al.: Plasma insulin-like growth factor-1 (IGF-1) concentrations in human breast cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A(4): 492-497.
17. Bak JF, Moller N, Schmitz O: Effects of growth hormone on fuel utilization and muscle glycogen synthase activity in normal humans. *Am J Physiol* 1991; 260: E736-E742.
18. Juul A: Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13: 113-170.
19. Lee PD, Giudice LC, Conover CA, Powell DR: Insulin-like growth factor binding protein-1: recent findings and new directions. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 216: 319-335.
20. Lewitt MS, Denyer GS, Cooney GJ, Baxter RC: Insulin-like growth factor-binding protein-1 modulates blood glucose levels. *Endocrinology* 1991; 129: 2254-2256.
21. Jones JI, Clemmons DR: Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3-34.
22. Clemmons DR: Role of insulin-like growth factor in maintaining normal glucose homeostasis. *Horm Res* 2004; 62 suppl. 1: 77-82.
23. Wu Y, Yakar S, Zhao L et al.: Circulating insulin-like growth factor-I levels regulate colon cancer growth and metastasis. *Cancer Res* 2002; 62: 1030-1035.
24. Bhalla V, Joshi K, Vohra H et al.: Effect of growth factors on proliferation of normal, borderline, and malignant breast epithelial cells. *Exp Mol Pathol* 2000; 68: 124-132.
25. Hadsell DL, Murphy KL, Bonnette SG et al.: Cooperative interaction between mutant p53 and des(1-3)IGF-I accelerates mammary tumorigenesis. *Oncogene* 2000; 19: 889-898.
26. Kwon J, Stephan S, Mukhopadhyay A et al.: Insulin receptor substrate-2 mediated insulin-like growth factor-I receptor overexpression in pancreatic adenocarcinoma through protein kinase Cdelta. *Cancer Res* 2009; 69(4): 1350-1357.
27. Azar M, Lyons TJ: Diabetes, insulin treatment, and cancer risk: what is the evidence? *F1000 Med Rep* 2010 Jan 18; 2.
28. El-Mesallamy HO, Hamdy NM, Zaghloul AS, Sallam AM: Clinical value of circulating lipocalins and insulin-like growth factor axis in pancreatic cancer diagnosis. *Pancreas* 2013; 42(1): 149-154.
29. Karna E, Surazynski A, Orłowski K et al.: Serum and tissue level of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I binding proteins as an index of pancreatitis and pancreatic cancer. *Int J Exp Pathol* 2002; 83: 239-245.
30. Rajpathak SN, McGinn AP, Strickler HD et al.: Insulin-like growth factor-(IGF)-axis, inflammation, and glucose intolerance among older adults. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 166-173.
31. Lang CH, Nystrom GJ, Frost RA: Regulation of IGF binding protein-1 in hep G2 cells by cytokines and reactive oxygen species. *Am J Physiol* 1999; 276: G719-G727.
32. Samstein B, Hoimes ML, Fan J et al.: IL-6 stimulation of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-1 production. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 228: 611-615.
33. Fan J, Char D, Bagby GJ et al.: Regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins by tumor necrosis factor. *Am J Physiol* 1995; 269: R1204-R1212.
34. Wang P, Li N, Li JS, Li WQ: The role of endotoxin, TNF-alpha, and IL-6 in inducing the state of growth hormone insensitivity. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 531-536.
35. Grant M, Jerdan J, Merimee TJ: Insulin-like growth factor-I modulates endothelial cell chemotaxis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 370-371.
36. Renier G, Clement I, Desfaits AC, Lambert A: Direct stimulatory effect of insulin-like growth factor-I on monocyte and macrophage tumor necrosis factor-alpha production. *Endocrinology* 1996; 137: 4611-4618.
37. Kaushal K, Heald AH, Siddals KW et al.: The Impact of Abnormalities in IGF and Inflammatory Systems on the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2682-2688.
38. Frystyk J, Skjaerbaek C, Vestbo E et al.: Circulating levels of free insulin-like growth factors in obese subjects: the impact of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 314-322.
39. Pratipanawat T, Pratipanawat W, Rosen C et al.: Effect of IGF-I on FFA and glucose metabolism in control and type 2 diabetic subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E1360-E1368.
40. Scavo LM, Karas M, Murray M, Leroith D: Insulin-like growth factor-I stimulates both cell growth and lipogenesis during differentiation of human mesenchymal stem cells into adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3543-3553.
41. Wilding JP: The importance of free fatty acids in the development of type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 934-945.
42. Poitout V, Robertson RP: Minireview: Secondary β -Cell Failure in Type 2 Diabetes-A Convergence of Glucotoxicity and Lipotoxicity. *Endocrinology* 2002; 143: 339-342.
43. Cousin SP, Hugl SR, Wrede CE et al.: Free fatty acid-induced inhibition of glucose and insulin-like growth factor I-induced deoxyribonucleic acid synthesis in the pancreatic beta-cell line INS-1. *Endocrinology* 2001; 142: 229-240.
44. Rajpathak SN, Gunter MJ, Wylie-Rosett J et al.: The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25(1): 3-12.
45. Williams T, Berelowitz M, Joffe SN et al.: Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity. A pituitary defect reversed with weight reduction. *N Engl J Med* 1984; 311: 1403-1407.
46. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A et al.: Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-4200.
47. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS: Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-850.
48. Frystyk J: Aging somatotrophic axis: mechanisms and implications of insulin-like growth factor-related binding protein adaptation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 865-876.
49. Cohen P, Ocran I, Fielder PJ et al.: Insulin-like growth factors (IGFs): implications for aging. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 335-342.
50. Rutanen EM, Karkkainen T, Stenman UH, Yki-Jarvinen H: Aging is associated with decreased suppression of insulin-like growth factor binding protein-1 by insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1152-1155.
51. Perls TT, Reisman NR, Olshansky SJ: Provision or distribution of growth hormone for "antiaging": clinical and legal issues. *Jama* 2005; 294: 2086-2090.
52. Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM et al.: Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study. *Lancet* 2002; 359: 1740-1745.
53. Conover CA, Lee PD, Kanaley JA et al.: Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in obese and nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1355-1360.
54. Brismar K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, Hall K: Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and IGF-I in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 872-878.
55. Wheatcroft SB, Kearney MT, Shah AM et al.: IGF-binding protein-2 protects against the development of obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 285-294.
56. Nave BT, Ouwens M, Withers DJ et al.: Mammalian target of rapamycin is a direct target for protein kinase B: identification of a convergence point for opposing effects of insulin, and amino-acid deficiency on protein translation. *Biochem J* 1999; 344: 427-431.

57. Sell C, Baserga R, Rubin R: Insulin-like growth factor I (IGF-I) and the IGF-I receptor prevent etoposide-induced apoptosis. *Cancer Res* 1995; 55: 303-306.
58. Tomizawa M, Shinozaki F, Sugiyama T et al.: Insulin-like growth factor-I receptor in proliferation and motility of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16(15): 1854-1858.
59. Kwon J, Stephan S, Mukhopadhyay A et al.: Insulin Receptor Substrate-2 Mediated Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Overexpression in Pancreatic Adenocarcinoma Through PKC. *Cancer Res* 2009; 69(4): 1350-1357.
60. Easton JB, Kurmasheva RT, Houghton PJ: IRS-1: auditing the effectiveness of mTOR inhibitors. *Cancer Cell* 2006; 9: 153-155.

otrzymano/received: 3.04.2018
zaakceptowano/accepted: 23.04.2018