

Пашов А.И.

Метаболические параметры лимфоцитов у больных раком тела матки в зависимости от типа вегетативной регуляции

Красноярская государственная медицинская академия

В последние годы в связи с неуклонным ростом заболеваемости раком тела матки (РТМ), несмотря на относительно благоприятное клиническое течение и удовлетворительный прогноз, возникающие проблемы в диагностике и лечении этой онкогинекологической патологии потребовали новых решений [4].

Активность ферментов лимфоцитов зависит от нейрорегуляторных воздействий на внутриклеточный метаболизм, обеспеченности конкретного фермента специфическими для него метаболитами и кофакторами, а также генетически запрограммированной «нормой реакции».

Лимфоциты периферической крови обладают практически всем спектром метаболических реакций, присущих организму человека. Наибольшее число исследований внутриклеточных процессов проведено именно на иммунокомпетентных клетках. На их примере доказана возможность использования ферментных показателей для оценки функциональной активности не только этих клеток, но и иммунной системы в целом, особенно при различных патологических состояниях [1, 2, 6, 11, 12, 13]. Кроме того, определение уровня ферментных показателей используется для диагностики и оценки степени тяжести патологического процесса, контроля эффективности различных методов лечения, для прогнозирования течения и исхода ряда заболеваний, для оценки влияния различных экологических факторов на уровень здоровья человека [2, 3, 5, 12].

Регуляторная роль вегетативной нервной системы (ВНС) различна в зависимости от характера патологического процесса. При онкопатологии же, когда, как известно, имеет место автономность опухолевого процесса, влияние вегетативной регуляции на метаболические реакции представляет значительный интерес [1, 2, 3].

Целью исследования явилась оценка влияния вегетативного тонуса на метаболи-

ческие параметры лимфоцитов больных раком эндометрия (РЭ).

Зависимость активности ферментов лимфоцитов от регуляторных влияний ВНС была изучена у женщин в постменопаузе: 37 здоровых – контрольная группа (К) и 61 больной РТМ I стадии заболевания. У 34 пациенток с РТМ преобладал тонус парасимпатического отдела (ПСО) ВНС, у 27 – симпатического отдела (СО) ВНС.

В качестве физиологических параметров, позволяющих оценить состояние вегетативной нервной системы, использовались индекс Кердо и показатель минутного объема крови [7]. Кроме того, для характеристики состояния регуляторных систем организма использован индекс стресса (по Л.Х. Гаркави с соавторами) [8], позволяющий по показателям лейкоцитарной формулы периферической крови дифференцировать неспецифические адаптационные реакции: «реакцию тренировки» и «реакцию активации», предшествующие типичным для стресса реакциям организма, описанным Г. Селье [10].

Определение клинико-физиологических параметров по положительному или отрицательному показателю индекса Кердо (ИК) позволило разделить больных РТМ (61 чел.) на две основные группы: с преобладанием тонуса симпатического (группа СО – 27 человек) или парасимпатического (группа ПСО – 34 человек) отдела ВНС. Среднее значение ИК в группе РТМ – СО составило $+10,77 \pm 1,93$; в группе РТМ-ПСО показатель был равен $-9,05 \pm 0,81$. В группе РТМ-СО отмечался и достоверно более высокий минутный объем крови по сравнению с группой РТМ-ПСО. Средние значения величины индекса стресса в этих группах соответственно были равны $0,45 \pm 0,05$ («реакция активации» по Л.Х. Гаркави) и $0,57 \pm 0,03$ («реакция тренировки»). Аналогичное разделение произведено и в контрольной группе: К-ПСО и К-СО (соответственно, 21 и 16 женщин).

Выделение лимфоцитов из крови производилось по методу А.Воиут [11] на градиенте плотности фиколл-верографина.

Методом А.А. Савченко и Л.Н. Сунцовой [9] с бактериальной люциферазой определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАД- и НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы (НАДМДГ, НАДФМДГ), НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ, НАДФГДГ), НАД- и НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы (НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ), а также глутатионредуктазы (ГР). Активность ферментов выражалась в ферментативных единицах ($1Е = 1 \text{ мкмоль/мин}$) на 10000 клеток [9].

Верификация диагноза осуществлялась на основании результатов гистологического исследования соскоба эндометрия, полученного в результате фракционного диагностического выскабливания и исследования послеоперационного материала больных РТМ.

Распределение гистологических вариантов опухоли (высокая и умеренная дифференцировка; низкодифференцированная аденокарцинома) в сравниваемых группах больных было сопоставимым (ПСО, соответственно, 61,8% и 38,2%; СО – 48,1% и 51,9%; $p > 0,05$).

При обработке результатов вычисляли значение средней величины и стандартную ошибку средней. При соответствии данных нормальному распределению для их сравнения использовался t-критерий Фишера-Стьюдента для связанных и несвязанных величин и дополнительно непараметрическими методами по критерию Вилксона и Ван дер Вардена (для рядов с распределением, отличным от нормального).

Оценка взаимозависимостей показателей активности внутриклеточных ферментов в лимфоцитах здоровых женщин и больных РТМ, обусловленных преобладанием

ПСО или СО ВНС, проводилась с помощью корреляционного анализа. Учитывались только достоверные ($p < 0,05$) связи – при превышении вычисленного коэффициента корреляции его критического уровня для данного объема выборки.

Данные, полученные при изучении активности внутриклеточных ферментов в лимфоцитах здоровых пожилых женщин группы ПСО (преобладание ваготонии) и группы СО (преобладание симпатической регуляции), свидетельствовали о наличии в них разнонаправленности большинства субстратных потоков (табл. 1, рис. 1, 2).

Прежде всего, в лимфоцитах обследованных из группы СО по сравнению с показателем группы ПСО отмечалось снижение активности Г6ФДГ ($p < 0,001$), где интенсивность реакции, лимитируемой этим энзимом, была очень высокой. Это, в первом случае, предусматривало уменьшение расхода глюкозы по пентозофосфатному пути (ПФП), следовательно, синтез рибозы и далее РНК, белка (рецепторы, иммуноглобулины, цитокины и пр.), накопление НАДФН снижалось. Во втором случае (группа ПСО), напротив, высокая утилизация глюкозы в реакциях ПФП обеспечивала более чем достаточный уровень синтетических процессов в клетках.

По-видимому, в лимфоцитах женщин с преобладанием тонууса парасимпатического отдела ВНС даже при интенсивном использовании глюкозы в пентозофосфатном цикле обеднения гликолиза субстратами не происходило, поэтому их дополнительного поступления с липидного обмена не требовалось. Активность ГЗФДГ – фермента, подающего субстраты с липидного обмена на гликолиз, – у лиц данной группы была достоверно ниже, чем в группе СО ($p < 0,001$). Это свидетельствовало о довольно значительном поступлении глюкозы в клетки, которой достаточно и на ПФП, и на цикл Кребса (ЦТК), и на липидный обмен. У лиц же с преобладанием симпатического тонууса ВНС высокая концентрация стрессовых гормонов (АКТГ, кортизол), являющихся антагонистами инсулина, ограничивало поступление глюкозы в клетку. Вероятно, указанная высокая активность ГЗФДГ в их лимфоцитах как раз была связана с необходимостью обеспечения гликолиза дополнительными субстратами липидного обмена.

Необходимо отметить, что интенсивность реакций цикла Кребса в лимфоцитах женщин с преобладанием симпатического тонууса ВНС превышала таковую в группе ПСО, что подтверждалось достоверно боль-

Таблица 1

Активность внутриклеточных ферментов (мкЕ/10⁴ клеток) в лимфоцитах практически здоровых женщин с преобладанием парасимпатической (К-ПСО) или симпатической (К-СО) регуляции (М т).

Показатели	Контрольная группа	
	ПСО (n=21)	СО (n=16)
Г6ФДГ	2,91±0,16	1,92±0,15 $p < 0,001$
ГЗФДГ	0,54±0,05	0,97±0,09 $p < 0,001$
ЛДГ	1,96±0,15	2,05±0,19 $p > 0,05$
НАДИЦДГ	1,51±0,12	1,88±0,12 $p < 0,05$
НАДФИЦДГ	64,97±5,36	85,20±7,35 $p < 0,05$
НАДГДГ	1,18±0,08	1,55±0,12 $p < 0,05$
НАДФГДГ	0,54±0,05	0,77±0,06 $p < 0,01$
НАДМДГ	25,71±1,72	32,40±2,25 $p < 0,05$
НАДФМДГ	0,29±0,02	0,39±0,03 $p < 0,01$
ГР	1,33±0,14	2,03±0,19 $p < 0,01$

Примечание: p – достоверность различий показателей между собой.

шей активностью ферментов НАДИЦДГ ($p < 0,05$), НАДФИЦДГ ($p < 0,05$) и НАДМДГ ($p < 0,05$). Вероятно, это обусловлено высокой концентрацией катехоламинов у лиц из группы СО, стимулирующих, как известно, внутриклеточные энергетические процессы в ущерб синтетическим. В лимфоцитах же людей с преимущественной парасимпатической регуляцией (группа ПСО), напротив, как было описано выше, отмечалось преобладание процессов синтеза.

Одним из подтверждений действия медиаторов симпатоадреналовой системы на лимфоциты женщин группы СО являлась и более высокая в них по сравнению с группой ПСО активность ГР – основного фермента антиоксидантной системы глутатиона

($p < 0,01$). Как известно, катехоламины стимулируют процессы ПОЛ, что требует активации антиоксидантных систем защиты клетки. Кроме того, дополнительное поступление на ЦТК метаболитов аминокислотного обмена – активность НАДГДГ и НАДФГДГ была выше в группе СО ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно) – позволяло «снимать» часть субстратов с цикла Кребса на пируват (высокая активность НАДФМДГ – $p < 0,01$), используемых впоследствии в липидном обмене. Однако подобное перераспределение субстратных потоков в лимфоцитах женщин с преобладанием симпатической регуляции свидетельствовало о «работе» клеток в условиях функционального напряжения [5, 6].

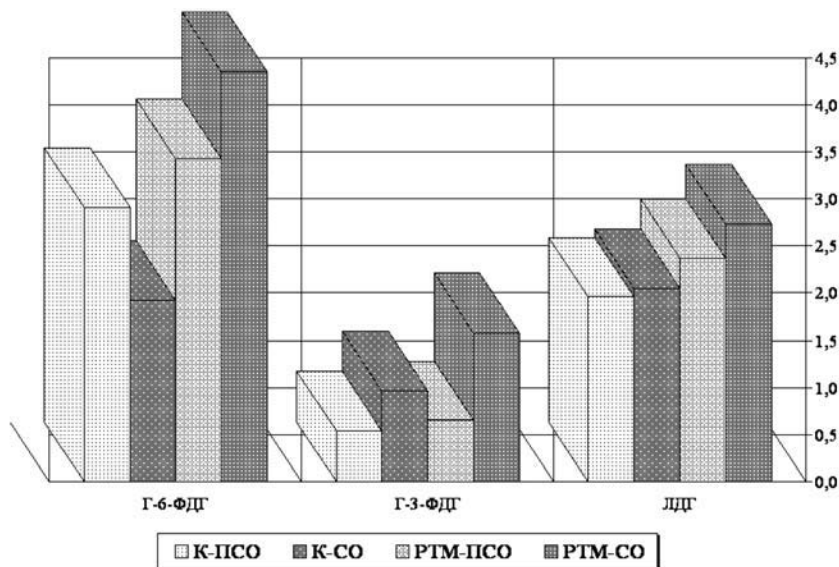


Рисунок 1. Изменение активности ферментов ПФП и гликолиза (мкЕ/10⁴ клеток) в лимфоцитах здоровых женщин и больных РТМ в зависимости от вегетативной регуляции (М т).

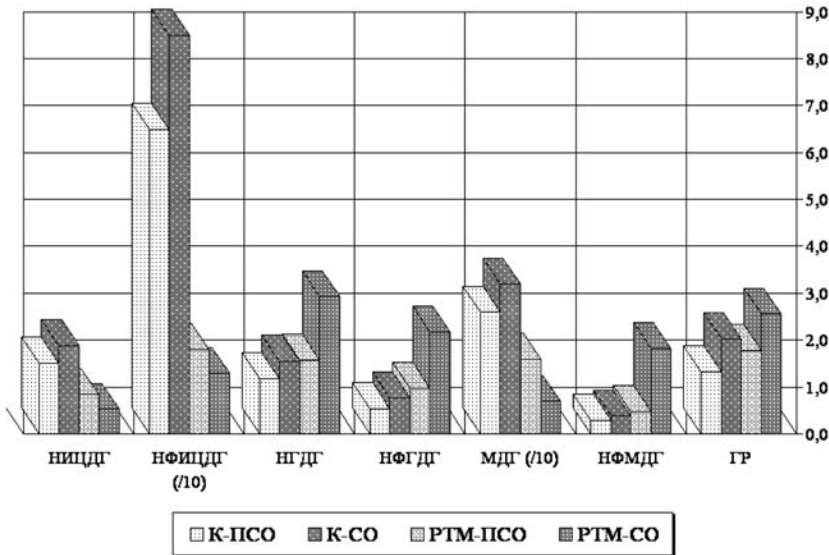


Рисунок 2. Активность ферментов ЦТК и глутатионредуктазы (мкЕ/10⁴ клеток) в лимфоцитах здоровых женщин и больных РТМ в зависимости от вегетативной регуляции (М).

Таким образом, выявленная зависимость внутриклеточного обмена лимфоцитов от характера вегетативной регуляции организма, несомненно, влияла на их функциональные возможности и определяла особенности участия в иммунном ответе. Соотношение показателей активности ферментов лимфоцитов в обследованных группах подтверждало, что при преобладании тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы внутриклеточный метаболизм направлен в сторону выраженной активации пластических процессов и ингибирования энергопродуцирующих реакций. При повышенном же тоне СО ВНС в лимфоцитах имела место активация энергетических в ущерб пластическим процессам, что снижало способность клеток не только к пролиферации, но и к синтезу специфических факторов, необходимых для формирования адекватного иммунного ответа.

Выявленные при изучении активности внутриклеточных ферментов в лимфоцитах больных раком эндометрия в зависимости от преобладания тонуса парасимпатического (РТМ-PCO) или симпатического (РТМ-CO) отделов ВНС (табл. 2, рис. 1, 2) особенности внутриклеточного обмена клеток не соответствовали полученным для здоровых лиц закономерностям. Подавляющее большинство изменений показателей активности ферментов в лимфоцитах больных имели одну и ту же направленность (по сравнению с соответствующим контролем) вне зависимости от вегетативной регуляции.

Так, в обеих группах больных (РТМ-PCO и РТМ-CO) по отношению к параметрам

контролей была значительно повышена активность фермента Г6ФДГ – в 1,2 (p<0,05) и 2,3 (p<0,001) раза, соответственно, – обеспечивающего субстратами ПФП, при функционировании которого в клетках образуются РНК и ДНК. Причем реакция, лимитируемая Г6ФДГ, была значительно интенсивнее у больных с преобладанием симпатотонии (p<0,01). Подобным образом изменялась и активность других НАДФ-зависимых ферментов, соответственно: НАДФГДГ – в 1,8 (p<0,001) и 2,8 раза (p<0,001); НАДФМДГ – в 1,7 (p<0,001) и 4,7 (p<0,001); ГР – 1,3 (p<0,05)

Таблица 2

Активность внутриклеточных ферментов (мкЕ/10⁴ клеток) в лимфоцитах больных раком эндометрия с преобладанием парасимпатической (РТМ-PCO) или симпатической (РТМ-CO) регуляции (М т)

Показатели	Больные раком эндометрия	
	PCO (n=34)	CO (n=27)
Г6ФДГ	3,43±0,19	4,35±0,30 p<0,01
ГЗФДГ	0,65±0,05	1,58±0,13 p<0,001
ЛДГ	2,37±0,19	2,73±0,30 p>0,05
НАДИЦДГ	0,84±0,09	0,53±0,05 p<0,01
НАДФИЦДГ	18,32±1,73	13,28±0,90 p<0,01
НАДГДГ	1,57±0,14	2,93±0,26 p<0,001
НАДФГДГ	0,98±0,09	2,18±0,12 p<0,001
НАДМДГ	16,21±1,29	7,42±0,60 p<0,001
НАДФМДГ	0,48±0,04	1,82±0,15 p<0,001
ГР	1,78±0,12	2,56±0,17 p<0,001

Примечание: p – достоверность различий показателей между собой.

и 1,4 (p<0,05) раза. Только один из ферментов этой группы – НАДФИЦДГ – определялся менее высоким, чем в контроле (в 3,5 и 6,4 раза; соответственно; p<0,001 для обеих групп больных).

Активность части НАД-зависимых ферментов, напротив, у больных была значительно ниже, чем в лимфоцитах здоровых лиц: НАДИЦДГ – в 1,8 (p<0,001) и в 3,5 (p<0,001); НАДМДГ – 1,6 (p<0,001) и 4,4 (p<0,001) раза. Однако интенсивность реакции, катализируемой НАДГДГ, превышала контрольные уровни (p<0,05 и p<0,001, соответственно). Уровень же активности ЛДГ, несмотря на некоторое увеличение в клетках больных обеих групп, не отличался достоверно от контрольных значений.

Оценка всего комплекса энзиматических показателей характеризовала метаболические процессы в лимфоцитах больных раком эндометрия вне зависимости от вегетативной регуляции следующими особенностями, отличающими их от данных соответствующих контрольных групп:

– высокий потенциал метаболических реакций, связанных с пролиферацией клеток, свидетельством чего являлось не только повышение активности фермента пентозофосфатного пути Г6ФДГ, но и НАДФМДГ. Известно, что содержание НАДФН, вырабатываемого в ходе реакций, лимитируемых указанными энзимами, обуславливает способность клеток к синтетическим и пластическим процессам [6];

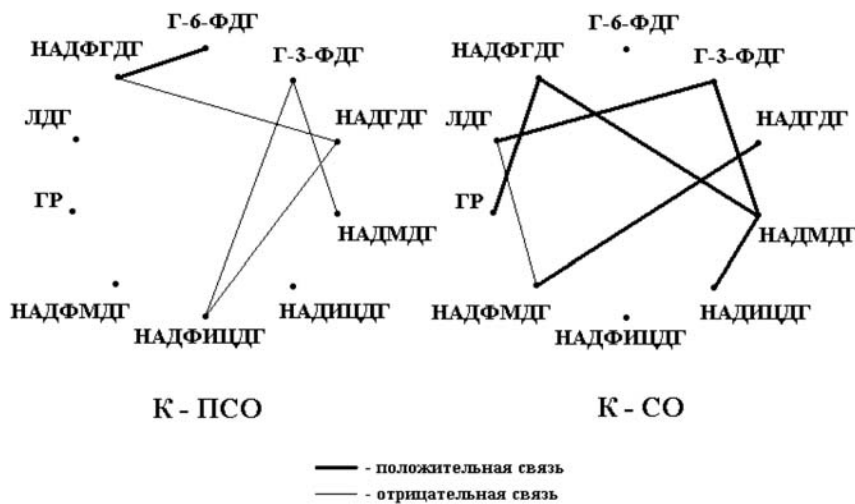


Рисунок 3. Характер корреляционных взаимосвязей показателей активности внутриклеточных ферментов в лимфоцитах здоровых женщин с преобладанием парасимпатической (К-СО) и симпатической (К-СО) вегетативной регуляции.

- усиление пролиферативных возможностей за счет интенсивного поступления в клетки аминокислот (высокая активность ГР);
- уменьшение интенсивности энергопродуцирующих процессов цикла трикарбоновых кислот, о чем свидетельствовало снижение активности реакций как начального (НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ), так и заключительного (НАДМДГ) его этапов.
- дополнительное поступление субстратов аминокислотного обмена на ЦТК (высокая активность НАДГДГ и НАДФГДГ).

Необходимо отметить, что выраженность всех метаболических процессов, характерных для лимфоцитов больных РТМ, была значительно выше в клетках пациенток с преобладанием тонуса СО ВНС (табл. 2).

Кроме того, снижение интенсивности процессов выработки АТФ на начальных этапах ЦТК (реакции, катализируемые изоцитратдегидрогеназами) в клетках больных указанной группы, в отличие от пациенток с превалированием ваготонии, до определенной степени компенсировалось активацией работы гликолиза за счет дополнительного поступления на него субстратов с липидного обмена – более высокая активность ГЗФДГ ($p < 0,001$ – как с контролем, так и с группой ПСО).

Оценка корреляционных взаимоотношений между показателями активности ферментов лимфоцитов здоровых женщин в постменопаузе с преобладанием тонуса парасимпатического отдела ВНС (К-ПСО) свидетельствовала о достаточной

сбалансированности различных метаболических циклов в клетках. Это проявлялось, во-первых, небольшим количеством достоверных связей между изученными параметрами, во-вторых, преимущественно отрицательных зависимостей – 80,0% (рис. 3).

Так, прямая корреляция между Г6ФДГ и НАДФГДГ, объяснялась, вероятно, достаточным количеством в лимфоцитах кофермента НАДФН и предполагала высокую способность внутриклеточного метаболизма к интенсивным процессам белкового синтеза за счет активной наработки для него компонентов как в ПФП, так и в реакциях аминокислотного обмена.

Обратная взаимозависимость ГЗФДГ и НАДФИЦДГ может быть расценена как свидетельство достаточного количества глюкозы, поступающего в клетку, что не требовало дополнительного потока субстратов с липидного обмена на гликолиз и далее на ЦТК. Кроме того, данная связь в совокупности с отрицательной корреляцией между ГЗФДГ и НАДМДГ характеризовала взаимную конкуренцию энергопродуцирующих процессов ЦТК и гликолиза.

Отрицательные связи «НАДГДГ-НАДФГДГ» и «НАДГДГ-НАДФИЦДГ» свидетельствовали в первом случае о конкуренции энзимов за субстрат, во втором – о взаимном ингибировании ферментов, действие которых направлено на выработку одного метаболита в цикле трикарбоновых кислот – кетоглутарата.

Корреляционные взаимоотношения между показателями активности ферментов лимфоцитов здоровых женщин, у которых преобладал тонус СО ВНС (К-СО), имели достаточно жесткую взаимозависимость – положительные связи составляли 85,7% (рис. 3), менялся также и характер корреляций. Кроме того, число общих связей возрастало в 1,4 раза; что характеризовало более выраженное напряжение реакций внутриклеточного обмена клеток у женщин с превалированием симпатотонии.

Положительная корреляция между ГЗФДГ и ЛДГ свидетельствовала об однонаправленном функционировании двух НАД-зависимых ферментов, обеспечивающих метаболитами гликолиз и далее ЦТК. Прямые же взаимоотношения «ГЗФДГ-НАДМДГ» и «НАДФГДГ-НАДМДГ» характеризовали зависимость реакций цикла Кребса от субстратов, поступающих с гликолиза и аминокислотного обмена. Кроме того, последнее зависело и от транспорта аминокислот в клетку – положительная связь «НАДФГДГ-ГР».

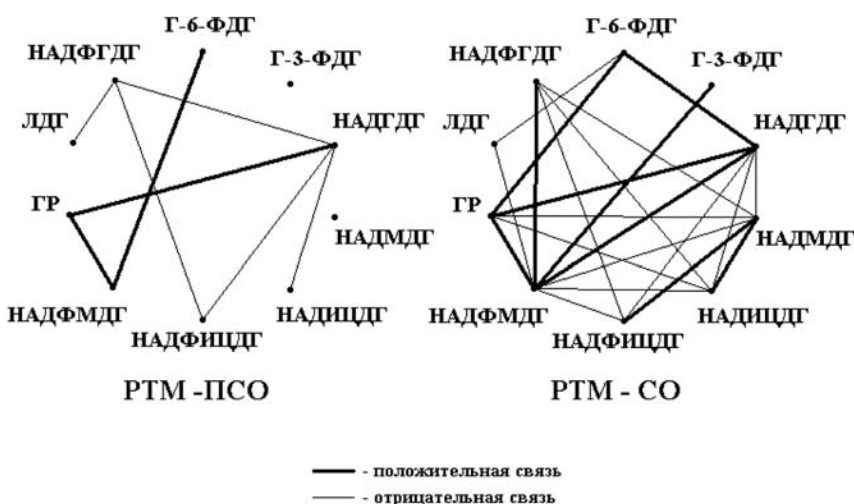


Рисунок 4. Корреляционные взаимозависимости показателей активности внутриклеточных ферментов в лимфоцитах больных раком эндометрия с преобладанием парасимпатической (РТМ-ПСО) и симпатической (РТМ-СО) вегетативной регуляции.

Взаимообусловленность работы начального и конечного этапов ЦТК отражалась в прямой зависимости между активностью НАДИЦДГ и НАДМДГ. Вероятно, количество субстрата, «снимаемого» с ЦТК, зависело и от выявленного дополнительного потока метаболитов с аминокислотного обмена – прямая связь «НАДГДГ-НАДФМДГ». Обратная же корреляция между показателями НАДФМДГ и ЛДГ свидетельствовала о снижении интенсивности реакции, катализируемой ЛДГ, утилизирующей лактат в пируват, при увеличении активности НАДФМДГ, «сбрасывающей» малат ЦТК на этот же субстрат.

При анализе корреляционных связей между изученными параметрами больных раком эндометрия и в группе ПСО (РТМ-ПСО), и в группе СО (РТМ-СО) наблюдалось увеличение их числа по сравнению с соответствующей контрольной группой: в 1,6 и 3,1 раза (рис. 4), что свидетельствовало о значительно большем напряжении внутриклеточных процессов. Однако необходимо отметить, что у больных с превалированием ваготонии количество отрицательных зависимостей снижалось до 62,5% (в контроле – 80,0%), тогда как на фоне преобладания симпатической регуляции, напротив, возрастало с 14,3% до 59,1%; что являлось, по-видимому, отражением конкуренции за субстрат различных метаболических путей.

Среди качественных особенностей корреляционных связей между показателями активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов больных группы РТМ-ПСО следует отметить прямую корреляцию между ГбФДГ и НАДФМДГ, характеризующую повышение потока метаболитов на ПФП при увеличении в гликолизе пирувата. Причем содержание последнего зависело от транспорта аминокислот в клетки и дополнительного их поступления на ЦТК – положительные взаимоотношения «ГР-НАДГДГ» и «ГР-НАДФМДГ».

Особенности корреляционных зависимостей изученных параметров в лимфоцитах больных с превалированием симпатической регуляции (рис. 4) проявлялись в преимущественном числе связей, «замкнутых» на показателях активности энзимов, обеспечивающих как транспорт аминокислот в клетки (ГР), так и их поступление на ЦТК (НАДГДГ и НАДФГДГ) – 63,6%. Однако, учитывая наличие прямых корреляций «ГР-ГбФДГ», «ГР-НАДГДГ», «ГР-НАДФМДГ», «НАДФГДГ-НАДФМДГ» и «НАДГДГ-НАДФМДГ» и соответствующие изменения активности указанных ферментов, можно заключить, что в лимфоцитах больных группы РТМ-СО происходило перераспределение метаболических потоков, направленных, прежде всего, на процессы синтеза и пролиферации.

Таким образом, изменение активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов больных РТМ не соответствовало полученным у здоровых лиц закономерностям: у здоровых пожилых женщин в постменопаузе с превалированием парасимпатической регуляции наблюдалась интенсификация процессов синтеза в ущерб энергетическим. В группе симпатотоников направленность реакций метаболизма была прямо противоположна. У больных РТМ обеих групп вне зависимости от вегетативной регуляции отмечалась значительная активация пластических процессов при явном угнетении энергетических. По-видимому, установленные изменения отражали общие для целостного организма перестройки обменных процессов на фоне онкопатологии.

Литература

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я. Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной систем. Новосибирск: Наука 1996; 97.

2. Абрамов В.В. Возможные принципы интеграции иммунной и нейроэндокринной систем. Иммунология 1996; 1: 60–61.
 3. Акмаев И.Г. Взаимодействие нервной, эндокринной и иммунных механизмов мозга. Невропатология и психиатрия 1998; 3: 54–56.
 4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб: Фолиант 2002; 309–381.
 5. Булыгин Г.В., Машанов А.А., Нагирная Л.А. Структурно-метаболические параметры лимфоцитов крови и показатели гуморальной регуляции в механизмах адаптации человека к новым экологическим условиям. Эколого-физиологические проблемы адаптации: Матер. 7 Всерос. симп. М: 1994; 39–40.
 6. Булыгин В.Г. Зависимость показателей активности ферментов в периферической крови детей г. Красноярска от уровня их здоровья. Тезисы докладов итоговой научной конф. Института медицинских проблем Севера СО РАМН. Красноярск: 1999; 74–75.
 7. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегето-сосудистая дистония. М: Медицина 1981; 317.
 8. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов. н/Д: Изд-во РГУ 1990; 224.
 9. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высокочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови человека билиюминесцентным методом. Лаб дело 1989; 11: 23–25.
 10. Селье Г. Очерки об адапционном синдроме: Пер. с англ. М: Медицина 1960; 254.
 11. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. Scand. J Clin Lab Invest 1968; 21:77: 77–79.
 12. Ferretti A., Chen L.L., DiVito M. et al. Pentose phosphate pathway alterations in multi-drug resistant leukemic T-cells: 31P NMR and enzymatic studies Anticancer Res 1993; 13: 4:867–872.
 13. Kaaks R., Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. Proc Nutr Soc 2001; 60:1: 91–106.