ORIGINAL ARTICLE

Relationship between Insulin Receptor (INSR rs 1799817) and Colorectal Cancer (CRC)

Khatoon Karimi[1],
Maral Arkani[1],
Akram Safaei[1],
Mohsen Vahedi[1],
Seyed Reza Mohebi[1],
Seyed Reza Fatemi[1]
Mohammad Vafaei[2],
Mohammad Reza Zali[1]

[1] Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Iranian Ostomy Society, Tehran, Iran

(Received June 30, 2012 ; Accepted September 1, 2012)

Abstract

Background and purpose: Insulin regulates cell growth and apoptosis by binding to its receptor (INSR). Many studies show that variation in insulin pathway play a plausible role in the development of colorectal cancer (CRC). The goal of this study was to evaluate the incidence of insulin receptor (INSR rs1799817) in people attending Taleghani Hospital and to investigate the role of this polymorphism in increased risk to CRC.

Materials and methods: In this case-control study genotyping of the insulin receptor (INSR rs1799817) were determined in a series of 110 colorectal cancer patients and 110 controls using polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism genotyping assays (PCR-RFLP). To investigate the relationship between genotypes and risk of CRC SPSS (V16) was used.

Results: The results showed that polymorphism INSR rs 1799817 was not a predisposing factor for increased risk of CRC (P= 0.49). There was no significant difference in the incidence of mutant allele between the patients and controls (OR= 1.12 95% CI= 0.73-1.69).

Conclusion: These findings suggest that polymorphism insulin receptor rs 1799817 is not associated with increased risk of CRC.

Keywords: Colorectal cancer, insulin receptor gene, PCR-RFLP

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(92): 30-35 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و دوم شماره ۹۲ شهریور سال ۱۳۹۱ (۳۵-۳۰)

بررسی ارتباط پلی مورفیسم گیرنده انسولین (rs ۱۷۹۹۸۱۷) با سرطان روده بزرگ

خاتون کریمی[۱]
مارال ارکانی[۱]
اکرم صفائی[۱]
محسن واحدی[۱]
سید رضا محبی[۱]
سید رضا فاطمی[۱]
محمد وفائی[۲]
محمد رضا زالی[۱]

چکیده

سابقه و هدف: انسولین کار تنظیم تکثیر و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی را از طریق اتصال به گیرنده اش انجام می‌دهد. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که واریانت در ژن‌های مسیر انسولین من جمله گیرنده انسولین باعث ایجاد مقاومت به انسولین و افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ می شوند. هدف از این مطالعه، ارزیابی میزان شیوع پلی‌مورفیسم گیرنده، انسولین (rs۱۷۹۹۸۱۷) در جامعه ایران و بررسی نقش این پلی مورفیسم در افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ است.

مواد و روش‌ها: مطالعه انجام شده از نوع مورد- شاهدی بود. با استفاده از روش PCR-RFLP، ۱۱۰ نفر بیمار مبتلا به سرطان روده بزرگ مراجعه کننده به بیمارستان طالقانی تهران و ۱۱۰نفر گروه شاهد، از نظر پلی مورفیسم گیرنده انسولین مورد بررسی قرار گرفتند. جهت تحلیل آماری از آزمون χ^2 و نرم افزار SPSS16 استفاده شد.

یافته‌ها: ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم گیرنده انسولین ۱۷۹۹۸۱۷ rs و افزایش ریسک ابتلاء به سرطان روده بزرگ یافت نشد (p=۰/۴۹). شیوع آلل موتانت در دو جمعیت بیمار و شاهد اختلاف معنی‌داری نشان نداد (نسبت شانس= ۱/۱۲، فاصله اطمینان۹۵ درصد =۱/۶۹- ۰/۷۳، p=۰/۵۹).

استنتاج: نتایج مطالعه نشان می‌دهد که واریانت گیرنده انسولین (۱۷۹۹۸۱۷ rs)، با افزایش خطر ابتلاء به سرطان روده بزرگ ارتباط معنی‌داری ندارد.

واژه های کلیدی: پلی مورفیسم، PCR-RFLP، گیرنده انسولین، سرطان روده بزرگ

مقدمه

عوامل متعددی در ایجاد و گسترش سرطان روده بزرگ دخالت دارد که شامل: سن، رژیم غذایی، سابقه خانوادگی افراد، سیگارکشیدن، کم تحرکی، مصرف الکل و چاقی می‌باشد(۱). یکی دیگر از عوامل ایجاد سرطان روده بزرگ پولیپ‌ها هستند که شامل دسته‌ای از سلول‌ها بوده که در مرکز کولون رشد می کنند. این پولیپ‌ها ممکن است تبدیل به تومورهای بدخیم شوند(۲). در کنار همه این عوامل، فاکتورهای ژنتیکی

مولف مسئول: اکرم صفایی- تهران: اوین، خیابان پروانه، بیمارستان طالقانی، طبقه ششم، مرکز تحقیقات کبد و گوارش E-mail: akramsafaei.134@gmail.com
۱. مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. انجمن استومی ایران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۰/۱۱/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۰/۱۲/۲۷ تاریخ تصویب :۱۳۹۱/۶/۱۱

نیز در گسترش بدخیمی‌های روده‌ی بزرگ نقش دارند. انسولین هورمونی است که از سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس غده لوزوالمعده ترشح می‌شود. نقش این هورمون در تنظیم قند خون (گلوکز) شناخته شده است. انسولین از طریق اتصال به گیرنده اش، رشد سلولی را کنترل کرده(۳) و از مرگ برنامه ریزی‌شده سلول‌ها جلوگیری می کند(۴). از دید گاه بیولوژی مولکولی، گیرنده انسولین، یک گیرنده غشائی است که با اتصال به انسولین فعال می‌شود گیرنده انسولین به گروه گیرنده های تیروزین کینازی مربوط است که از دو بخش ساب یونیت آلفا و دو بخش ساب یونیت بتا تشکیل شده است(۵). بعد از اتصال انسولین به گیرنده اش ساب یونیت‌های گیرنده انسولین فسفریله شده و مسیر سیگنالینگ انسولین برای ساخت گلیکوژن، ساخت پیروات، اسید چرب و رشد و تقسیم سلولی به را ه می‌افتد(۶). از آن‌جا که گیرنده های تیروزین کینازی در مرگ برنامه ریزی شده ی سلول، متاستاز و رشد و تکثیر سلولی دخالت دارند، تاثیر آن‌ها در بدخیمی‌ها دور از انتظار نیست(۷).

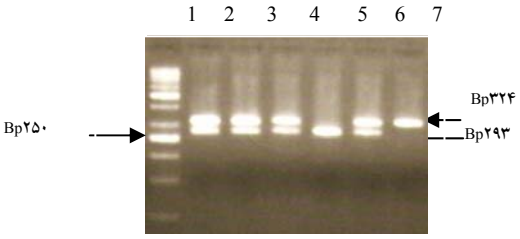
در ناحیه '۵ ژن گیرنده انسولین منطقه ای وجود داشته که غنی از GC بوده و فاکتورهای رونویسی به آن متصل می‌شوند(۸) پلی مورفیسم در این منطقه باعث کاهش سطح بیان گیرنده انسولین می شود(۹،۱۰).

در پلی مورفیسم ژن گیرنده انسولین (rs۱۷۹۹۸۱۷)، اسید نوکلئیک تیمیدین در اگزون شماره ۱۷، جایگزین سیتوزین می‌شود. از آن‌جا که پلی مورفیسم در گیرنده ژن انسولین باعث کاهش بیان این گیرنده می‌شود(۱۱) و متعاقباً افزایش ریسک مقاومت به انسولین را به دنبال دارد که خود روی افزایش خطر ابتلاء به سرطان روده بزرگ مؤثر می‌باشد(۱۲). در مطالعه‌ای در اروپا در سال ۲۰۰۸ ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم ژن گیرنده انسولین و افزایش خطر ابتلاء به سرطان روده‌ی بزرگ گزارش شد(۱۳). لذا این مطالعه با هدف ارزیابی نقش پلی‌مورفیسم ژن گیرنده انسولین (rs۱۷۹۹۸۱۷) در افزایش خطر ابتلاء به سرطان روده بزرگ و اندازه‌گیری میزان شیوع این پلی مورفیسم انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مورد- شاهدی، جهت بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم در ژن INSR (rs۱۷۹۹۸۱۷) با سرطان روده بزرگ انجام شد. برای کلیه افراد مورد بررسی در مورد نحوه استفاده از نتایج و داوطلبانه بودن شرکت در این مطالعه توضیح داده شد و از داوطلبین شرکت در مطالعه، رضایت نامه آگاهانه کتبی اخذ گردید. فرم رضایت نامه اخلاقی شرکت در مطالعه توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات کبد و گوارش دانشگاه شهید بهشتی تصویب شده و مورد استفاده قرار گرفت. از تمامی بیماران و شاهدان، نمونه خون محیطی به میزان ۱۰ سی سی جهت انجام آزمایشات ژنتیکی اخذ شد و برای استخراج DNA مورد استفاده قرار گرفت. در مورد افراد بیمار و شاهد اطلاعاتی شامل وضعیت استعمال دخانیات، سن و جنسیت تهیه گردید. نمونه های مورد استفاده در این مطالعه طی سالهای ۱۳۸۷ تا ۱۳۸۹، جمع آوری شدند. استخراج DNA با روش فنل- کلروفورم و رسوب‌گیری با اتانول انجام شد و روش PCR-RFLP برای تعیین ژنوتایپ، به کار گرفته شد. پرایمرهای به کار گرفته شده در این آزمایش، پرایمر پیش برنده 5´CCAAGGATGCTGTGTAGATAAG 3´ و پرایمر معکوس 5TCAGGAAAGCCAGCCCATGTC 3´ برای تکثیر قطعه bp ۳۲۴ بودند(۱۴). برنامه PCR، شامل ۳۵ سیکل با برنامه ۱۰ دقیقه ۹۳ درجه، ۴۵ ثانیه ۹۳ درجه، ۳۰ ثانیه ۵۸ درجه، ۴۵ ثانیه ۷۲ درجه و ۱۰ دقیقه ۷۲ درجه بود. بعد از انجام PCR، جهت اطمینان از تکثیر قطعه مورد نظر، تمامی نمونه‌ها روی ژل آگارز ۱ درصد الکتروفورز گردیدند، سپس باقیمانده محصول جهت هضم آنزیمی به مدت ۳ ساعت در

مجاورت آنزیم ECO 721 گرفت. پس از اتمام مدت انکوباسیون، محصولات مجدداً روی آگارز ۳ درصد الکتروفورز شده و مورد بررسی قرار گرفتند. باندهای مشاهده شده شامل: سه باند bp ۸۵ ، ۲۹۳ و۳۲۴ که نشان دهنده نوع هتروزیگوت، دو باند bp ۸۵ و ۲۹۳ نشان دهنده هموزیگوت طبیعی و تک با ند bp ۳۲۴ نشان دهنده هموزیگوت موتانت بود (تصویر شماره۱). تست χ^2، به منظور به‌دست آوردن اختلاف فراوانی آللی بین گروه‌های بیمار و کنترل استفاده شد. با استفاده از آنالیز آماری، نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان ۹۵ درصد محاسبه و ارتباط بین پلی‌مورفیسم و بیماری مشخص گردید. آنالیزهای آماری توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۶، انجام شد.



تصویر شماره ۱: قطعات DNA پس از هضم آنزیمی برای تعیین ژنوتیپ INSR (rs ۱۸۰۱۷۲۵)

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۱۰ بیمار مبتلا به سرطان روده بزرگ با میانگین سنی ۱۲/۵۹ ± ۵۴/۷۵ و ۱۱۰ فرد گروه شاهد با میانگین سنی۱۷/۴۲ ± ۴۴/۸۱ مورد بررسی قرار گرفتند. نسبت مرد به زن درگروه بیمار ۱/۱۱ و در گروه شاهد ۰/۷۱ بود و اکثر افراد بیمار و شاهد، غیر سیگاری بودند (جدول شماره ۱). توزیع ژنوتیپ ها از نظر جنسیت، در جدول شماره ۲ گزارش شده است. نمونه‌های DNA افرد گروه بیمار و شاهد، برای ناحیه ژنی INSR تکثیر شدند، در توزیع ژنوتیپی برای افراد سالم، ۶ نفر هموزیگوت موتانت TT (۵/۵ درصد)،۴۷ نفر هتروزیگوت CT (۴۲/۷ درصد)، ۵۷ نفر هموزیگوت طبیعیCC (۵۱/۸ درصد) بودند. در توزیع ژنوتیپی برای افراد بیمار، ۶ نفر هموزیگوت موتانت TT (۵/۵ درصد)، ۵۲ نفر هتروزیگوت CT (۴۷/۳ درصد)، ۵۲ نفر هموزیگوت طبیعی CC (۴۷/۳ درصد) بودند. توزیع ژنوتیپی پلی‌مورفیسم ژن انسولین (rs ۱۷۹۹۸۱۷) در دو گروه بیمار و شاهد در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. میزان شیوع آلل T موتانت در گروه بیمار ۲۹/۱ درصد و در افراد کنترل ۲۶/۸ درصد محاسبه گردید که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر فراوانی آللی مشاهده نشد (نسبت شانس: ۱/۱۲، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۶۹-۰/۷۳). با توجه به نتایج به دست آمده برای وضعیت اعتیاد (p=۰/۵۸) و جنسیت (p= ۰/۳۷) ارتباط معنی‌داری بین این پارامترها و سرطان روده بزرگ دیده نشد.

جدول شماره ۱: مشخصات گروه های بیمار و شاهد مورد مطالعه

پارامتر ها	شاهدان (تعداد=۱۱۰)	بیماران (تعداد=۱۱۰)
سن (سال)	۴۴/۸۱±۱۷/۴۲*	۵۴/۷۵±۱۲/۵۹*
جنسیت		
مرد	۴۶ (۴۱/۸)**	۵۸†(۵۳/۲)
زن	۶۴ (۵۸/۱)	۵۲ (۴۷/۲)
وضعیت سیگار کشیدن		
افراد غیر سیگاری	۹۵ (۸۶/۳)	۹۵ (۸۶/۳)
افراد با استعمال قبلی سیگار	۱ (۰/۹)	۴ (۳/۶)
افراد سیگاری	۱۴ (۱۲/۷)	۱۱ (۱۰)

* میانگین ± انحراف معیار

** اعداد داخل پرانتز معرف در صد هستند

جدول شماره ۲: توزیع ژنوتیپ افراد بر اساس جنس

	بیمار			کنترل		
ژنوتیپ	CC	CT	TT	CC	CT	TT
مرد	۲۸	۲۷	۳	۲۱	۲۰	۵
زن	۲۴	۲۵	۳	۳۶	۲۷	۱

TT : هوزیگوت موتانت،

CT : هتروزیگوت،

CC : هموزیگوت طبیعی

جدول شماره ۳: نتایج نهایی حاصل از بررسی پلی مورفیسم ژن گیرنده انسولین rs ۱۷۹۹۸۱۷ در دو گروه بیمار و شاهد

ژنوتایپ	بیمار	کنترل	OR * (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	سطح معنی داری	OR ** (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	سطح معنی داری
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)				
CC	۵۲ (۴۷/۳)	۵۷ (۵۱/۸)	۱ (مرجع)	---	۱ (مرجع)	---
CT	۵۲ (۴۷/۳)	۴۷ (۴۲/۷)	۱/۲۱ (۰/۷۰-۲/۰۹)	۰/۴۹	۱/۳۵۷ (۰/۷۵ -۲/۴۳)	۰/۳۰
TT	۶ (۵/۵)	۶ (۵/۵)	۱/۰۹ (۰/۳۳-۳/۶۱)	۰/۸۸	۰/۷۸۲ (۰/۲۲ -۲/۷۳)	۰/۷۰

* تطبیق نیافته برای سن و جنس

** تطبیق یافته برای سن و جنس

بحث

مطالعات گذشته نشان داده‌اند که پلی مورفیسم در ژن‌های مسیر انسولین، روی مقاومت به انسولین و افزایش وزن(۱۶،۱۵) و همچنین روی افزایش خطر ابتلاء به سرطان کولون مؤثر هستند(۱۷،۱۲) موتاسیون‌ها در ژن گیرنده انسولین که باعث کاهش بیان گیرنده انسولین و یا کاهش اتصال انسولین به گیرنده اش می‌شوند، عامل سندرم ژنتیکی مقاومت به انسولین می‌باشد(۱۸) که این خود عامل قوی برای افزایش خطر ابتلا به سرطان کولون محسوب می‌شود(۱۹).

Pechlivanis و همکارانش در مطالعه‌ای در اروپا نشان دادند که پلی‌مورفیسم در پروموتور ژن گیرنده انسولین با کاهش ریسک ابتلاء به سرطان روده بزرگ مرتبط است و افراد دارای آلل طبیعی با افزایش خطر مقاومت به انسولین مواجه هستند. محققان در این مطالعه بعد از بررسی‌های واکنش ژن- ژن ثابت کردند که حاملان همزمان آلل موتانت برای ژن‌های IRS1 و INSR، در مقایسه با کسانی که حامل آلل موتانت دو ژن به طور همزمان نیستند، در معرض افزایش خطر ابتلاء به سرطان روده بزرگ هستند(۲۰). Landi و همکاران در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۸ ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم ژن گیرنده انسولین و افزایش خطر ابتلاء به سرطان روده بزرگ گزارش کردند(۱۳). Gunter و همکارانش در مطالعه‌ای در اروپا نشان دادند که پلی‌مورفیسم در ژن INSR با آدنوما پیشرفته روده بزرگ رابطه معنی‌داری ندارد(۲۱). در مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم rs ۱۷۹۹۸۱۷ و سرطان روده بزرگ یافت نشد. یکی از دلایل اختلاف در یافته‌های مطالعات مشابه این است که علاوه بر پلی‌مورفیسم در ژن‌های مسیر انسولین(۱۷،۱۲). فاکتورهای دیگری از قبیل رژیم غذایی، فعالیت بدنی، سیگار کشیدن، استرس و سن (که فاکتورهای متغیری در هر جمعیت هستند) روی افزایش خطر ابتلاء به سرطان روده بزرگ، تأثیر می‌گذارد(۱). همچنین، این اختلاف در مطالعات گوناگون می‌تواند ریشه در اختلاف نژادی داشته باشد، ممکن است فاکتوری که در یک منطقه و در یک نژاد مشخص عامل مستعدکننده برای ابتلاء به بیماری خاص است در نژاد دیگر و در یک منطقه جغرافیایی متفاوت، تعیین کننده نباشد. از طرف دیگر، ساختار گیرنده انسولین بسیار مشابه به گیرنده فاکتور رشد شبه انسولین است(۲۲)؛ امکان دارد این کمبود یا فقدان عملکرد گیرنده انسولین، توسط گیرنده فاکتور رشد شبه انسولین جبران شود و به این ترتیب اثر تخریبی پلی مورفیسم، پوشیده خواهد ماند. از دیدگاه ژنتیکی، در کنار مطالعه پلی مورفیسم گیرنده انسولین، پلی مورفیسم در ژن‌های تنظیم‌کنندگان بیان گیرنده انسولین (از قبیل انسولین) مورد بررسی قرار گیرد چرا که هورمون انسولین یک فاکتور تنظیم‌کننده منفی برای گیرنده اش است(۲۳). از دیدگاه محیطی، رژیم غذایی، فعالیت بدنی، در معرض قرار گرفتن کارسینوژن های محیطی در جمعیت مورد مطالعه و تأثیر آن بر روی مقاومت به انسولین و افزایش خطر ابتلاء به سرطان

روده بزرگ مؤثر می باشد.

در پایان می‌توان نتیجه گیری که پلی‌مورفیسم ژن گیرنده انسولین (rs ۱۷۹۹۸۱۷) فاکتور مستعدکننده برای ابتلاء به سرطان روده‌ی بزرگ نیست. مطالعات گوناگون نتایج ضد و نقیضی را گزارش کرده‌اند، دستیابی به نتیجه واحد و معقول، مطالعات گسترده‌تر در جوامع گوناگون را می‌طلبد.

سپاسگزاری

در انتها از بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ و افراد سالمی که در این مطالعه با ما همکاری کردند و همچنین از مسئولین مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که تمامی هزینه های این پروژه را بر عهده داشتند، کمال تشکر را داریم.

References

1. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? Int J Epidemiol 1980; 9(3): 227-231.
2. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med 2005; 352(18): 1851-1860.
3. Van Obberghen E, Gammeltoft S. Insulin receptors: structure and function. Experientia 1986; 42(7): 727-734.
4. Park D, Pandey SK, Maksimova E, Kole S, Bernier M. Akt-dependent antiapoptotic action of insulin is sensitive to farnesyl transferase inhibitor. Biochemistry 2000; 39(41): 12513-12521.
5. Ward CW, Lawrence MC. Ligand-induced activation of the insulin receptor: a multi-step process involving structural changes in both the ligand and the receptor. Bioessays 2009; 31(4): 422-434.
6. Longo N, Wang Y, Smith SA, Langley SD, DiMeglio LA, Giannella-Neto D. Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance. Hum Mol Genet 2002; 11(12): 1465-1475.
7. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. Arch Physiol Biochem 2008; 114(1): 23-37.
8. Foti D, Iuliano R, Chiefari E, Brunetti A. A nucleoprotein complex containing Sp1, C/EBP beta, and HMGI-Y controls human insulin receptor gene transcription. Mol Cell Biol 2003; 23(8): 2720-2732.
9. Araki E, Murakami T, Shirotani T, Kanai F, Shinohara Y, Shimada F, et al. A cluster of four Sp1 binding sites required for efficient expression of the human insulin receptor gene.J Biol Chem 1991; 266(6): 3944-3948.
10. Haruta T, Imamura T, Iwanishi M, Egawa K, Goji K, Kobayashi M. Amplification and analysis of promoter region of insulin receptor gene in a patient with leprechaunism associated with severe insulin resistance. Metabolism 1995; 44(4): 430-437.
11. Kim H, Kadowaki H, Sakura H, Odawara M, Momomura K, Takahashi Y, et al. Detection of mutations in the insulin receptor gene in patients with insulin resistance by analysis of single-stranded conformational polymorphisms. Diabetologia 1992; 35(3): 261-266.
12. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. J Nutr 2001; 131(11): 3109-3120.

13. Landi D, Gemignani F, Naccarati A, Pardini B, Vodicka P, Vodickova L, et al. Polymorphisms within micro-RNA-binding sites and risk of sporadic colorectal cancer. Carcinogenesis 2008; 29(3): 579-584.
14. Lee EJ, Yoo KJ, Kim SJ, Lee SH, Cha KY, Baek KH. Single nucleotide polymorphism in exon 17 of the insulin receptor gene is not associated with polycystic ovary syndrome in a Korean population. Fertil Steril 2006; 86(2): 380-384.
15. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993; 259(5091): 87-91.
16. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR, Liu K. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11(4): 385-391.
17. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2002; 94(13): 972-980.
18. Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM, Serrano-Rios M, Roth J, Gorden P, et al. Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance. J Clin Invest 1990; 86(1): 254-264.
19. Trevisan M, Liu J, Muti P, Misciagna G, Menotti A, Fucci F. Markers of insulin resistance and colorectal cancer mortality. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10(9): 937-941.
20. Pechlivanis S, Pardini B, Bermejo JL, Wagner K, Naccarati A, Vodickova L, et al. Insulin pathway related genes and risk of colorectal cancer: INSR promoter polymorphism shows a protective effect. Endocr Relat Cancer 2007; 14(3): 733-740.
21. Gunter MJ, Hayes RB, Chatterjee N, Yeager M, Welch R, Schoen RE, et al. Insulin resistance-related genes and advanced left-sided colorectal adenoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16(4): 703-708.
22. De Meyts P, Whittaker J. Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design. Nat Rev Drug Discov 2002; 1(10): 769-783.
23. Desbuquois B, Tozzo E, Collinet M, Lopez S, Bortoli S, Amessou M. Regulation of insulin receptor expression and its gene. Ann Endocrinol (Paris) 1993; 54(6): 373-384.