

Hormonális kockázati tényezők szerepe a szájüregi rák kialakulásában

SUBA ZSUZSANNA DR.¹ ■ MAKSA GYÖRGYI¹ ■ MIHÁLYI SZILVIA DR.²
TAKÁCS DÁNIEL DR.¹

¹Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinika, Orálpatólógiai Részleg, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Oktatási Centrum, Dentoalveoláris Sebészeti Osztály, Budapest

Az orális carcinoma (OC) esetek körében igen magas a férfi:nő arány. A nők alacsony száma a férfiakhoz viszonyítva arra utal, hogy endokrin tényezők is szerepet játszhatnak a daganat kialakulásában. Jelen vizsgálatunk célja, hogy tisztázzuk, milyen különbségek vannak férfiak és nők között az OC rizikófaktoraira vonatkozóan. A Semmelweis Egyetem Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján jelentkező 2660 beteget (2130 férfi és 530 nő) vontuk be a vizsgálatba. Regisztráltuk a dohányzást és az alkoholfogyasztást, az emelkedett szérumglükózszintet és a nőbetegek menopauzára vonatkozó adatait. A dohányzás és a túlzott alkoholfogyasztás, az irodalmi adatokkal megegyezően, fontos rizikófaktorok bizonyult az OC-esetekben férfiak és nők körében egyaránt. A mérsékelt alkoholfogyasztás viszont gyenge rizikófaktorok bizonyult férfiak körében, és egyáltalán nem jelentett kockázatot a nők számára. Az emelkedett éhomi glükózszint nem volt kimutatható OC-kockázat a férfi betegek körében, ugyanakkor a nők esetében jelentős rizikófaktorok bizonyult, különös tekintettel a gingivacarcinómára. A női OC-betegek csaknem valamennyien posztmenopauzálisak voltak, továbbá a menopauza és az OC diagnózisa között meglehetősen hosszú idő telt el (átlagosan 17 év). Ezek a vizsgálati leletek arra utalnak, hogy az ösztrogénhiány szerepet játszhat az OC iniciációjában. A női OC-esetekben szignifikánsan fiatalabb korban jelentkezett a menopauza, és a hysterectomia aránya is jóval magasabb volt a tumormentes kontrollokkal összehasonlítva, ami szintén alátámasztja az ösztrogénhiány-elméletet. Posztmenopauzális nőbetegekben mind az ösztrogénhiány, mind az emelkedett éhomi glükózszint OC-rizikófaktorok tűnik. Ezek az eredmények új megvilágításba helyezik az orális carcinomák etiológiáját, és magyarázatot adnak arra vonatkozóan, hogy hogyan alakulhatnak ki dohányzásfüggetlen tumorok dohányzás nélkül.

Kulcsszavak: orális carcinoma, éhomi vércukorszint, inzulinrezisztencia, nemi különbségek

Role of hormonal risk factors in oral cancer development

Male: female ratio of oral cancer cases (OC) is fairly high. Lower rate of female cases as compared with males suggests that some endocrine factors may play role in the development of tumors. The aim of the present study was to clarify the differences of risk factors for OC among male and female cases. In the Oral and Maxillofacial Department of Semmelweis University 2660 OC (2130 males and 530 females) patients were included into the study. Ratio of smoking, alcohol consumption, elevated serum glucose level and menopausal data of the female patients were registered. Concordant to the literary data, smoking and excessive alcohol consumption proved to be an important risk factor for OC both among male and female patients. However, moderate alcohol consumption was a weak risk factor among male and no risk factor among female cases. Elevated serum glucose level was not significant OC risk among male cases, but was a high risk factor among female patients, especially in gingival cancer cases. The female OC cases were near exclusively postmenopausal, and the term between the time of menopause and clinical OC diagnosis was fairly long (average: 17 year). These results suggest that estrogen-deficiency may play an important role in the initiation of OC. In the female OC cases menopause appeared in significantly younger age, and the rate of hysterectomy was also significantly higher as compared with the tumor-free control cases. These data also support the estrogen-deficiency theory of cancer initiation. In postmenopausal female patients both estrogen-deficiency and elevated fasting glucose proved to be risk factors for OC. These results reveal new aspects concerning the etiology of OC and give a possible explanation how smoking-associated tumors may develop even without smoking.

Keywords: oral cancer, fasting glucose level, insulin resistance, gender differences

(Beérkezett: 2009. február 18.; elfogadva: 2009. március 3.)

Rövidítések

CI = konfidenciaintervallum; EVC = emelkedett vércukorszint; HPT = hormonpótló terápia; M = menopauza; M-OC = menopauza-orális carcinoma klinikai megjelenése; NDNA = nem dohányzó, nem alkoholistázó; OC = orális carcinoma; OR = Odds-ráció; PCOS: polycystás ovárium szindróma

Az orális carcinoma (OC) jelentős férfi dominanciát mutat a legtöbb populációban [1, 2, 3, 4]. Feltűnő továbbá, hogy az OC jóval idősebb korban jelentkezik nőknél, mint férfiaknál, és a nem dohányzó, nem alkoholistázó esetek meglepően gyakoriak a carcinomás nőbetegek körében [4]. Mivel a szájrak előfordulása feltűnően ritka nők körében a férfakkal összehasonlítva, felmerül, hogy bizonyos endokrin tényezők szerepet játszanak a tumor kialakulásában. Kétféle lehetőség merül fel a szájrak epidemiológiájának nemi különbségei alapján. Először szóba jön, hogy az ártalmas tényezők szelektíven csak a férfi betegeket érintik. Az is felmerülhet, hogy mindkét nemre azonos rizikófaktorok hatnak, de a nőknél, speciális hormonális és metabolikus adottságaik miatt, védekezőmechanizmusok játszanak közre. Nincsenek korábbi irodalmi adatok arra vonatkozóan, hogy az OC epidemiológiájában miért mutatkoznak ilyen jelentős nemi különbségek.

Az OC-morbiditási és -mortalitási adatok Magyarországon a legkedvezőtlenebbek egész Európában férfiakra és nőkre vonatkozóan egyaránt. Ez a tendencia az utóbbi évtizedekben tovább fokozódott [2, 5]. A közép-európai országokban, különösen Magyarországon, az extrém magas arányú OC-morbiditást rendszerint a túlzott dohányzással és alkoholfogyasztással magyarázzák [2, 6]. Ezen rossz szokások aránya a magyar férfi és női populációban csupán 15–16%-os különbséget mutat, ami aligha magyarázza meg a férfiak 4-5-szörös túlsúlyát az OC-betegek körében [7, 8].

Az OC multikauzális betegség, és az egyes etiológiai faktorok között szoros kölcsönhatás mutatkozik. A környezeti ártalmak (dohányzás, alkoholfogyasztás és energiadús étrend) hangsúlyozott szerepet játszanak az OC epidemiológiájában [1, 2, 4, 5, 6]. Újabban azonban felmerül, hogy szisztémás anyagcsere zavarok (metabolikus szindróma és 2-es típusú diabétesz) szintén hozzájárulnak a szájrak kialakulásához [9, 10]. Hangsúlyozni kell továbbá, hogy az exogén étkezési tényezők, a dohányzás és a túlzott alkoholfogyasztás nemcsak lokális daganatkeltő hatást fejtenek ki a szájrakban, hanem szisztémás változásokat is indukálnak az anyagcsere és az endokrin rendszer befolyásolásával. A szájrakban kialakuló gyulladás atrofia, illetve túltengés fokozza a laphámsejtek sérülékenységét, és zavarokat okoz a regenerációban, független attól, hogy környezeti, szisztémás vagy mindkét típusú ártalom indukálta az elváltozásokat [11].

Manapság egyre több irodalmi adatunk van arra vonatkozóan, hogy a dohányzás és az alkoholfogyasztás inzulinrezisztenciát és a nemi hormonok szintjének egyen-

súlyzavarát váltja ki [12, 13, 14, 15]. Amennyiben tisztában vagyunk ezekkel az összefüggésekkel, a külsődleges rizikófaktorok izolált vizsgálata félrevezető lehet.

Jelen vizsgálatunk alapján a következő kérdésekre kerestünk választ:

1. Mivel magyarázható a férfi betegek extrém túlsúlya az OC-esetek körében?
2. Miért szignifikánsan öregebbek a női OC-betegek a férfakkal összehasonlítva?
3. Létezik-e összefüggés a nők hormonális státusa és az OC kockázata között?
4. Milyen kapcsolat merül fel az emelkedett éhomi glükózszint és az OC-rizikó között férfiak és nők körében?

Módszer

Betegek

Kétezer-hatszázhatvan beteget vizsgáltunk (530 nő és 2130 férfi) a Semmelweis Egyetem Arc-Állcsont-Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján, akik szövettanilag igazolt szájrakos laphámrákban szenvedtek. A vizsgálatban az 1997. január 1. és a 2006. június 30. között felvett betegek vettek részt. A kontrollok panaszmentes felnőttek voltak (530 nő és 2450 férfi), akik önkéntesen jelentkeztek sztomatológiai szűrésre ugyanezen periódusban. Az OC-betegek és a kontrollok adatait a betegek kórlapjai, illetve kérdőívek alapján dolgoztuk fel. Valamennyien írásban járultak hozzá adataik felhasználásához.

A nőbetegek kora különösen fontos volt a vizsgálatok során. Minden női OC-esethez olyan kontrollpácienszt választottunk, akinek a kora hasonló volt (5 hónapnál kevesebb eltéréssel). A férfi kontrollbetegeket úgy választottuk ki, hogy átlagéletkoruk közel azonos legyen az OC-esetekével (egy évnél kevesebb eltéréssel).

Regisztráltuk a rákos férfi és nőbetegek átlagéletkorát, és a fiatal betegek (<35 év) arányát az orális carcinoma diagnózis idején. Ábrázoltuk az OC-betegek százalékos férfi:nő megoszlását a korcsoportok függvényében. Megállapítottuk az OC-betegek átlagéletkorát a domináló tumorlokalizációk esetében. Összehasonlítottuk a tumorlokalizációk gyakoriságát a férfi és női OC-betegek körében.

Dohányzás és alkoholfogyasztás

Felmértük a női és férfi OC-betegek dohányzási szokásait. A dohányzó és nem dohányzó betegek átlagéletkorát kiszámítottuk a férfi és női OC-betegek körében. Megállapítottuk továbbá a dohányosok arányát a leggyakoribb tumorlokalizációkra vonatkozóan férfi és női OC-betegek között.

A rendszeres alkoholfogyasztókat regisztráltuk az OC- és kontrollbetegek körében, külön értékelve a mérsékelt és túlzott alkoholistázást. A rendszeres, naponta <30 g

1. táblázat | A szájüregi laphámrákos betegek átlagéletkora a tumor diagnosztizálásának időpontjában és a fiatal rákos betegek aránya

	Férfiak	Nők	p
Szájüregi rákos esetek (év)	55,1±10,8 (tartomány: 33–85)	63,5±10,9 (tartomány: 36–91)	p<0,001
Gingivarák (év)	56,9±11,1	66,9±11,4	p<0,01
Sublingualis rák (év)	54,7±10,9	56,5±10,1	p<0,05
Fiatal szájüregi rákos esetek aránya (<35 év)	16,5%	4,6%	p<0,001

alkoholfogyasztást mérsékeltek, míg a napi >30 g alkoholiszt túlzottnak tekintettük. Az alkalmi alkoholfogyasztókat a nem ivók körébe soroltuk. Megvizsgáltuk továbbá az alkoholfogyasztás és a tumorlokalizáció kapcsolatát szeparáltan a férfi és női OC-csoportban.

Emelkedett vércukorszint (EVC)

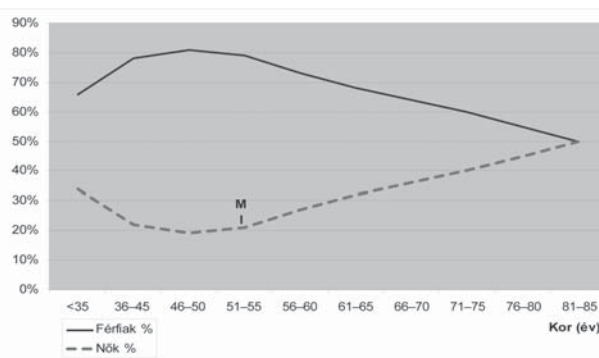
Megvizsgáltuk az EVC arányát az OC-kontrollbetegek körében, szeparáltan férfiakra és nőkre vonatkozóan. Az éhomi vércukorszinteket négy napon belül ismételt meg határoztuk. Valamennyi mérést Hitachi 717/912 automata analizátorral végeztük (Roche Diagnostics, Boehringer, Mannheim, Németország). A vércukorszintet akkor tekintettük emelkedettnek, ha az ismételt >5,5 mmol/l volt. Az emelkedett vércukorszintű csoport magában foglalta a tünetmentes eseteket, valamint az újonnan diagnosztizált és ismert, kezelt vagy nem kezelt diabéteszes eseteket. Megvizsgáltuk az összefüggést az EVC aránya és a tumorlokalizációk között férfi és női OC-betegek körében.

A menopauza jellemzői a női OC-esetek körében

Megvizsgáltuk a posztmenopauzális esetek arányát és kiszámítottuk az átlagéletkora a menopauza jelentkezésekor a női OC- és kontrollpáciensek körében. A korai menopauza (<45 év) arányát regisztráltuk az OC és kontrollbetegeknél, akár tisztázatlan ováriumelégtelenség, akár hysterectomia okozta. Megállapítottuk a késői menopauza (>51 év) arányát is a női OC- és kontrollcsoportokban. Feljegyeztük a menopauza (M) és az OC diagnózis között eltelt időtartamot (M-OC) a nőbetegek körében, és külön értékeltük az M-OC-intervallumot a korai és késői menopauzáról beszámoló csoportokban. Vizsgáltuk az M-OC időtartamot a dohányzó és nem dohányzó nőknél. Regisztráltuk a posztmenopauzális hormonterápia adatait is.

Statisztikai módszerek

Vizsgáltuk az OC előfordulásának és a különböző rizikófaktoroknak a kapcsolatát logisztikai regresszióanalízissel, kiszámoltuk az Odds-rációt (OR) 95%-os konfidenciaintervallummal (CI).



1. ábra | Szájüregi rákos esetek férfi-nő megoszlása kor szerint

Chi-négyzet- és Fisher-féle egzakt tesztek is alkalmaztunk a statisztikai különbségek megállapítására. A különböző csoportok átlagéletkorának viszonyát kétoldali Student t-teszt segítségével értékeltük. A statisztikai szignifikanciát 5%-os valószínűségi határnál állapítottuk meg.

Eredmények

Az OC-esetek megoszlása nem, kor és tumorlokalizáció szerint

Összesen 2660 újjólag diagnosztizált és szövettanilag igazolt orális laphámsejtes carcinomát vizsgáltunk. A betegek közül 2130 volt a férfi és 530 nő (4:1). A női OC-betegek átlagéletkora a felvételtkor szignifikánsan magasabb volt a férfiakkal összehasonlítva (1. táblázat). A daganat lokalizációt figyelembe véve a gingivarákos nőbetegek átlagéletkora volt a legmagasabb. A gingivarákos férfi betegek átlagéletkora alig volt magasabb az összes férfi OC-esethez viszonyítva. A legalacsonyabb átlagéletkora a sublingualis carcinomás esetek körében tapasztaltuk férfiakra és nőkre vonatkozóan egyaránt.

Az OC-betegek között a férfi:nő arány változását a kor függvényében az 1. ábrán mutatjuk be. A görbék hal alakú területet határoznak. A 30 év alatti fiatal betegek vonatkozóan közel 2:1 a férfiak és nők aránya, vagyis ebben a korcsoportban jóval kisebb a férfi dominancia. A 36–55 év közötti OC-esetekben már igen magas a férfi:nő arány (4:1). Ötvenéves kor után, ami nőknél az átlagos menopauzának (M) felel meg, a nők aránya las-

2. táblázat | A dohányzás gyakorisága a szájüregi laphámrákos és kontrollesetek körében

	Férfiak			Nők		
	Dohányzók aránya	P	OR	Dohányzók aránya	p	OR
Kontrollok	53,0%			38,3%		
Összes szájüregi laphámrák	75,1%	<0,01	3,67	57,2%	<0,01	2,15
Sublingualis rák	84,5%	<0,01	4,80	75,9%	<0,01	5,04
Gingivális rák	68,2%	<0,05	1,89	45,4%	>0,05	1,33

3. táblázat | Az alkoholfogyasztás és a szájüregi rák előfordulásának összefüggése

	Az alkoholfogyasztás gyakorisága		p	OR
	Kontrollesetek	Szájüregi laphámrákos esetek		
<i>Férfiak</i>				
Összes alkoholfogyasztó	21,0%	47,7%	<0,01	3,26
Mérsékelt alkoholfogyasztó	3,4%	6,6%	<0,05	2,02
Túlzott alkoholfogyasztó	17,6%	41,1%	<0,01	3,44
<i>Nők</i>				
Minden alkoholfogyasztó	5,5%	12,0%	<0,05	2,36
Mérsékelt alkoholfogyasztók	2,7%	2,8%	>0,05	1,00
Túlzott alkoholfogyasztók	2,8%	9,2%	<0,01	3,72

san, majd 60 év után meredekebben emelkedik a férfiak-
lak összevetve.

A férfi OC-esetek között a leggyakoribb tumorlokalizáció a sublingualis régió volt (41,6%). Ezt követik csökkenő arányban a nyelv (24,6%), az alsó ajak (15,3%), a gingiva (12,9%), a szájpadlás (2,5%), a bucca (2,1%) és a többi ritka lokalizációk (1,0%). A nőbetegekre vonatkozóan a tumorlokalizáció megoszlása jelentősen különbözött. A leggyakoribb a gingivarák volt (28,3%), ezt követte sorrendben a nyelv alatti régió (26,4%), a nyelv (18,3%), az alsó ajak (8,4%), a bucca (7,1%), a szájpadlás (6,1%) és más ritka tumorlokalizációk (5,4%).

Dohányzás és alkoholfogyasztás az OC-betegek és a kontrollok körében

A férfi és női OC-betegek körében a dohányosok aránya szignifikánsan magasabb volt összehasonlítva a férfi és női kontrollokkal (2. táblázat). Az OC diagnózisa idején a dohányos férfi és nőbetegek átlagéletkora alacsonyabb volt (54,2 és 56,1 év) összehasonlítva a nem dohányzó férfi- és nőesetekkel (62,9 és 68,5 év). A női OC-csoportban a posztmenopauzális hormonhiány és a dohányzás együttesen alacsonyabb átlagéletkort eredményezett összehasonlítva a nem dohányzó posztmenopauzális esetekkel. A tumorlokalizációkat figyelembe véve (2. táblázat) a dohányosok aránya a sublingualis carcinomás esetekben volt a legmagasabb OC-s férfiak és nők körében egyaránt. A gingivacarcinomás esetekben a

dohányosok aránya jóval alacsonyabb volt, különösen nők körében.

Az OC-s férfiak között a betegek közel fele rendszeres alkoholfogyasztó volt, kisebb hányaduk mérsékelt, többségük túlzott mennyiségű italozásról számolt be (3. táblázat). A kontrollférfiak csoportjában szignifikánsan alacsonyabb volt az alkoholfogyasztók aránya, ezek nagy többsége azonban hatalmas mennyiséget vallott be. A férfiak körében az alkoholfogyasztás jelentős OC-rizikófaktornak bizonyult, ez azonban elsősorban a túlzott alkoholfogyasztással mutatott kapcsolatot.

Az OC-s nők csoportjában a rendszeres alkoholfogyasztók aránya szignifikánsan alacsonyabb volt a férfi OC-esetekkel összehasonlítva ($p < 0,01$). A rendszeresen alkoholizáló OC-s nők körében dominált a túlzott alkoholfogyasztás. A kontrollnők között a rendszeresen alkoholizálók aránya szignifikánsan alacsonyabb volt, és fele-fele arányban regisztráltunk mérsékelt és túlzott alkoholfogyasztókat. A rendszeres, túlzott alkoholizálás jelentős OC-rizikófaktornak bizonyult, míg a mérsékelt alkoholfogyasztás nem mutatott kapcsolatot a tumorok gyakoriságával.

A tumor intraorális lokalizációját tekintve az alkoholfogyasztás jelentős rizikófaktornak bizonyult sublingualis daganatok esetében, mindkét nemből (4. táblázat). A gingivarákos férfi betegek körében a rendszeres alkoholfogyasztók aránya hasonlóan alakult, mint az összes OC-s férfi betegnél. A női gingivacarcinomás esetekben az alkoholizálás némileg gyengébb rizikófaktornak bizonyult összehasonlítva a teljes női OC-csoporttal.

4. táblázat | Az alkoholfogyasztás és a szájüregi laphámrák lokalizációjának összefüggései

	Férfiak			Nők		
	Alkoholfogyasztók aránya	p	OR	Alkoholfogyasztók aránya	p	OR
Kontrollok	21,0%			5,5%		
Összes szájüregi laphámrák	47,7%	<0,01	3,26	12,0%	<0,05	2,36
Sublingualis rák	58,1%	<0,01	5,22	20,4%	<0,001	4,46
Gingivális rák	46,7%	<0,01	3,30	11,3%	>0,05	1,93

5. táblázat | A nem dohányzó–nem alkoholfogyasztók aránya a szájüregi laphámrákos és a kontrollesekben

	Férfiak			Nők		
	A nem dohányzó–nem alkoholfogyasztók aránya	p	OR	A nem dohányzó–nem alkoholfogyasztók aránya	p	OR
Kontrollok	44,1%			60,0%		
Összes szájüregi laphámrákos	20,1%	<0,01	0,33	42,8%	<0,05	0,48
Sublingualis rák	14,3%	<0,01	0,21	24,1%	<0,05	0,21
Gingivális rák	29,4%	<0,05	0,52	54,5%	>0,05	0,80

6. táblázat | Az emelkedett vércukorszint gyakorisága a szájüregi laphámrákos és kontrollesekben

	Férfiak			Nők		
	Az emelkedett vércukorszint aránya	p	OR	Az emelkedett vércukorszint aránya	p	OR
Kontroll	52,5%			43,5%		
Összes szájüregi laphámrák	51,9%	>0,05	0,33	55,4%	<0,05	1,61
Sublingualis rák	51,6%	>0,05	0,21	53,7%	<0,05	1,51
Gingivális rák	56,8%	>0,05	0,52	56,9%	<0,05	1,69

A férfi és női OC-csoportban a nem dohányzó, nem alkoholizáló (NDNA) betegek aránya szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollok körében (5. táblázat). A tumorlokalizációk függvényében vizsgálva, a legmagasabb NDNA-arányt a gingivacarcinomás férfi- és női csoportokban figyeltük meg. A gingivacarcinomás férfiak között az NDNA-esetek aránya közel egyharmad résznek bizonyult (29,4%), míg a gingivacarcinomás nők körében az esetek több mint fele (54,5%) NDNA-nak volt tekinthető.

Az emelkedett vércukorszint és az OC-incidencia összefüggései

A férfi OC-csoportban az emelkedett vércukorszint (EVC) előfordulása hasonlóan alakult, mint a kontrollcsoportban (6. táblázat). A női OC-esetek körében viszont az EVC aránya szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollnők között, vagyis az EVC kifejezetten magas OC-rizikófaktornak bizonyult. Sublingualis OC-s férfiak között az EVC-arány hasonlóan alakult, mint a kontrollférfiak és az összes OC-s férfi esetében, viszont az EVC-

arány mérsékelten emelkedett volt a gingivarákos férfi csoportjában. A vizsgálatok alapján az EVC férfiak körében nem bizonyult szignifikáns rizikófaktornak sem a sublingualis, sem a gingivális carcinomára vonatkozóan. Ezzel szemben nők körében a gingivacarcinomás csoportra vonatkozóan az EVC szignifikánsan gyakoribb volt a kontrollokkal összehasonlítva és mérsékelten gyakoribb volt az összes női OC-esethez viszonyítva. Összefoglalva: az EVC nők körében kifejezett rizikófaktornak bizonyult sublingualis carcinomákra vonatkozóan, és különösen jelentős rizikófaktor volt gingivacarcinomás esetekben.

A menopauza adatai a női OC-betegek és a kontrollok körében

Csaknem valamennyi női OC-beteg már túlelt a menopauzán, miközben az azonos korcsoportba tartozó kontroll nőbetegek negyed része még hormonálisan aktív periódusban volt (7. táblázat). A menopauza idején a női OC-betegek átlagéletkora szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollokkal összehasonlítva. A korai

7. táblázat | A szájiüregi laphámrákos és kontroll nőbetegek menopauzális adatai

	Kontrollesetek	Szájiüregi laphámrákos esetek	p	OR
Posztmenopauzális esetek	74,0%	98,0%	<0,001	
Menopauzális átlagéletkor	50,9 év	43,5 év	<0,01	
Korai menopauza (<45 éves kor)	16,0%	31,4%	<0,05	2,36
Késői menopauza (>51 éves kor)	23,1%	14,3%	<0,05	0,78
Hysterectomia és/vagy ovariectomia	18,4%	35,1%	<0,05	1,69

menopauza (<45 év) szignifikánsan nagyobb arányú volt az OC-s nők körében, mint a kontrolloknál. A női OC-betegek anamnézisében a hysterectomia és/vagy ovariectomia szignifikánsan gyakoribb volt a kontrollokkal összehasonlítva.

A menopauza és az OC diagnózisa között eltelt intervallum (M-OC) átlagosan 16,9 év volt (3–35 év). Az átlagos M-OC a korai menopauzálás OC-s nők csoportjában szignifikánsan rövidebb volt (13,4 év), a késői menopauza eseteiben viszont szignifikánsan hosszabb (23,5 év), összehasonlítva az OC-s nők összesített M-OC-értékével ($p < 0,05$ és $p < 0,01$). A dohányzó és nem dohányzó OC-s nőbetegek szeparált vizsgálata során az M-OC átlaga szignifikánsan alacsonyabb volt (11,9 év) a dohányosok körében összehasonlítva a nem dohányzók átlagos M-OC-értékével (19,2 év). A posztmenopauzális hormonterápia viszonylag ritka volt az OC- és a kontrollcsoportban egyaránt (6,5% és 8,4%), a különbség nem bizonyult szignifikánsnak ($p > 0,05$). A hormonterápia viszonylag rövid volt, az OC-csoportban átlagosan 1,6 év, a kontrollcsoportban pedig 1,9 év.

Megbeszélés

A jól ismert külső és a gyanítható szisztémás OC-rizikófaktorok szeparált elemzése férfiak és nők körében jelentős különbségeket eredményezett. A dohányzás és az alkohol jól ismert ártalmas hatásán kívül az emelkedett vércukorszint és a posztmenopauzális hormonhiány jelentős rizikófaktorok bizonyult OC-s nők körében.

Ellentmondó összefüggések

a női szexuáliszteroidok és a rákkockázat között

Manapság az uralkodó nézet szerint a női nemi hormonok kapcsolatot mutatnak az ovárium-, az emlő- és az endometriumcarcinoma kockázatával [16, 17, 18]. A hormonpótló terápia (HPT) a fejlett gazdaságú nyugati országokban igen elterjedt posztmenopauzális nők körében. A HPT-t a jelenlegi álláspont szerint a fokozott rákmorbilitás oki tényezőjének tekintik [18, 19].

Ennek ellenére a HPT-kezelés alatt álló posztmenopauzális nők klinikai vizsgálata váratlan és meglehetősen ellentmondásos eredményeket mutatott a hormon és a malignus tumorok kapcsolatára vonatkozóan [20]. A hormonkezelés jótékony, rákmegelőző hatásáról számoltak be száji-, nyelöcső-, gyomor-, vastagbél-, méh-

nyak-, tüdő- és májrákokra vonatkozóan [16, 21, 22, 23, 24, 25]. Hasonlóképpen felmerült a hormonkezelés jótékony hatása az úgynevezett hormonfüggő carcinómákra vonatkozóan is [20, 26, 27].

Dohányos posztmenopauzális nőbetegek körében azt találták, hogy a HPT védőhatást fejtett ki a dohányzással összefüggő rákok ellen, így például az OC ellen is [23]. A szerzők feltételezték, hogy a HPT késlelteti a dohányzással összefüggő rákok kialakulását azáltal, hogy átmenetileg megőrzi a fedőhám vastagságát és integritását a felső légutakban, továbbá a szájban.

Az ösztrogénhiány és a rákkockázat összefüggései

A jelen vizsgálatok eredményei alapján felmerül egy új koncepció az OC iniciációjára vonatkozóan. Meglehetősen szokatlan teória, hogy nem az ösztrogén, hanem annak hiánya provokálhatja a malignus transzformációt [28]. Ez az új elmélet megmagyarázza a női nemi hormonok és a malignus tumorok összefüggésének számos ellentmondását, és igazolja az ösztrogén szerepét a nők hosszabb élettartamában [29].

Számos irodalmi adat támasztja alá, hogy egészséges nők reproduktív periódusában a fiziológiás ösztrogénszint jelentős védelmet nyújt a cardiovascularis betegségek ellen és csökkenti az összesített mortalitást is [30, 31, 32]. Az ösztrogénhormonszint hirtelen csökkenése, akár természetes, akár művi menopauzát követően, génregulációs zavarokat okozhat [29]. Mivel a rákiniciációtól kezdve a tumor klinikai diagnózisa éveket vesz igénybe, minél hosszabb a posztmenopauzális ösztrogénhiányos periódus, annál nagyobb a valószínűsége a rák klinikai megjelenésének.

Vizsgálataink szerint az OC-s nőbetegek átlagéletkora szignifikánsan magasabb volt a férfi OC-betegekkel összehasonlítva. A férfi és nő OC-betegek százalékos megoszlása a kor függvényében arra utal, hogy a tumorosok derékhadra 40–60 év között körülbelül négyszeres férfituólsúlyt mutat. Jóval alacsonyabb a férfituólsúly a 30 év alatti fiatalok és a 60 év feletti idősök körében. Ez arra utal, hogy a ritka, fiatal OC-s nők esetében hormonzavarok, az idős nők esetében a posztmenopauzális állapot fokozza a rákrizikót. Mindezen adatok alapján valószínű, hogy az egészséges nők reproduktív periódusuk folyamán valamelyest védve vannak az OC ellen. Az OC-s nőbetegek csaknem kizárólag posztmenopauzális státusa és a hosszú átlagos intervallum (17 év) a menopauza

és az OC diagnózisa között szintén arra utalnak, hogy az ösztrogénszint jelentős csökkenése fontos szerepet játszhat a tumor epidemiológiájában. Az OC-s nőbetegek körében szignifikánsan fiatalabb korban jelentkezik a menopauza, és sokkal magasabb a hysterectomia és/vagy ovariectomia aránya a kontrollbetegekkel összehasonlítva. Ezek a megfigyelések mind alátámasztják az OC kialakulásának ösztrogénhiányos elméletét.

Eredményeinkhez hasonlóan statisztikailag szignifikáns összefüggést fedeztek fel a húgyhólyagrak és a nők posztmenopauzális állapota, valamint a korai menopauza között [33]. Fokozott veserákkockázatról számoltak be olyan nők körében, akik hysterectomián estek át ovariectomiával vagy nélküle [34]. Sajnos, ebben a vizsgálatban nem szerepelt a betegek menopauzális státusa. A hasonló nőgyógyászati műtétek szignifikánsan gyakoribbak voltak OC-s beteganyagunkban a kontrollokkal összehasonlítva. Ezek a megfigyelések szintén alátámasztják az ösztrogénhiány és a rák keletkezésének összefüggését.

Az ösztrogénhiány és az inzulinrezisztencia kapcsolata

A posztmenopauzális állapot egy fiziológias modellnek tekinthető annak tanulmányozására, hogy az ösztrogénmegvonás milyen hormonális és metabolikus következményekkel jár [31]. Ezzel ellentétben, férfiaknál az ösztrogénhiány rendkívül ritka [35]. Mindenesetre jól ismert tény, hogy az ösztrogénhiány szoros kapcsolatban áll az inzulinrezisztenciával férfiakban és nőkben egyaránt [35].

Az inzulinrezisztencia valamennyi fázisa (hyperinsulinaemia, hyperglycaemia, metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabétesz) igazolt rizikófaktora a pancreas-, a máj-, a vastagbél-, a húgyhólyag-, a prosztata- és a szájüregi ráknak [9, 10, 36, 37, 38, 39, 40]. Hasonlóképpen, az inzulinrezisztencia a nagyon ösztrogénfüggő szövetek malignus tumorainak is a rizikófaktora [41, 42, 43].

A szérum emelkedett glükózsztintje jól tükrözi a cukoranyagcsere rendellenességeinek különböző stádiumait. Vizsgálataink eredményei alátámasztják, hogy az EVC komoly rizikófaktor az OC-re vonatkozóan ösztrogénhiányos, posztmenopauzális nők körében, különösen a gingivacarcinomás esetekben. Ezzel ellentétben a férfi OC-betegek körében az EVC nem bizonyult kifejezett rizikófaktornak. A klinikai és kísérletes vizsgálatok eredményei azt tükrözik, hogy a női nemi hormonszint csökkenése pre- és posztmenopauzális nők körében egyaránt fokozza az inzulinrezisztens állapotok kockázatát [44, 45, 46, 47]. A polycystás ovárium szindróma (PCOS) fiatal premenopauzális nőknél a kombinált ösztrogénhiány és inzulinrezisztencia patológiás példája [44]. Fő tünetei az anovuláció, a fertilitás zavara, a hirsutismus és az obesitas, és megfigyelték a betegek fokozott hajlamát a 2-es típusú diabéteszre. A PCOS-esetekben a hyperinsulinaemia az ováriumban fokozott

androgéntermelést indukál az ösztrogénszintézis rovására [14].

A pre- vagy posztmenopauzális ösztrogénszint-csökkenés, az androgének relatív túlsúlya, a hyperinsulinaemia és az emelkedett IGF-1-szint egy összetűzet jelent celluláris szinten, és súlyos génregulációs zavarokat okoz, ami malignus transzformációhoz vezethet.

Ösztrogénhiány, inzulinrezisztencia és rákkockázat az erősen hormondependens szervekben

Az endometrium és az ovárium carcinomája gyakori olyan fiatal nőkben, akik menstruációs zavarokban vagy tisztázatlan eredetű meddőségben szenvednek [43]. Fiatal PCOS-esetekben az ösztrogénhiány és inzulinrezisztencia kombinációja szoros kapcsolatot mutat a fokozottan hormondependens emlő-, endometrium- és ováriumrákkal [44, 48]. Az inzulinrezisztencia az emlőcarcinomák jól ismert rizikófaktora [42, 44], viszont az emlőrák és az ösztrogénhiány kapcsolatáról nincsenek irodalmi adatok. Beszámoltak egyidejűleg emelkedett inzulin- és ösztrogénszintű emlőrákos esetekben, ami elmentmondásosnak tűnik [41].

A szájüreg nyálkahártyája, különösen a gingiva, hormonális hatásokra meglehetősen érzékeny [11]. A 2-es típusú diabétesz gyakran társul gingiva- és fogágygyulladásal mindkét nemből. Posztmenopauzális asszonyokban a csökkent ösztrogénszint atrófiás, desquamatív gingivitisszel társul.

Jelen vizsgálataink során feltűnő különbséget mutatott a domináns OC-lokalizáció férfiak és nők között, amely további adatokat nyújthat annak tisztázására, hogy miért különböző az OC-rizikó a két nemből. Az OC-s nőbetegek körében a gingiva volt a leggyakoribb lokalizáció (28,3%), viszont az OC-s férfiak csoportjában a gingivarák aránya szignifikánsan alacsonyabb volt (13,0%). A női gingivarákos csoportban az EVC-szint szignifikánsan jelentősebb rizikófaktor volt, összehasonlítva az összes női OC-beteggel. Karcinogén környezeti ártalmak (alkohol és dohány) nem szerepeltek az anamnézisben a gingivarákos férfi betegek csaknem harmadánál és a nőbetegek több mint felénél!

A gingivarákos nőbetegek átlagéletkora magasabb volt az összes OC-s nőbeteghez viszonyítva. Ez arra utal, hogy a hosszú posztmenopauzális periódus a gingivarákra vonatkozóan jelenti a legnagyobb kockázatot. Ezzel szemben a gingivarákos és összes OC-s férfi beteg átlagéletkora nem különbözött jelentősen, vagyis náluk a nemihormon-szintek korfüggő változása nem bizonyult jelentős rizikófaktornak.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a dominánsan posztmenopauzális nőkben a csökkent ösztrogénszint és a társuló inzulinrezisztencia jelentős szerepet játszanak a gingivarák kialakulásában.

Alkoholfüggő metabolikus-hormonális változások és a szájüregi rák

A túlzott alkoholfogyasztás az OC jól ismert etiológiai faktora. Ennek ellenére, az alkohol ellentmondásos anyagcserehatásokat fejt ki [49]. A rendszeres, mértékletes alkoholfogyasztás rendszerint javuló inzulinérzékenységgel társul. Ezzel szemben a két véglet, a teljes abstinencia és a túlzott alkoholizálás mindkét nemben inzulinrezisztenciához vezet [15]. Posztmenopauzális nők körében a rendszeres, mérsékelt alkoholfogyasztás az ösztrogénszintet is növeli, mivel az alkohol fokozza az ösztrogénszintézist a perifériás zsírszövetben [50].

A mérsékelt alkoholfogyasztás Janus-arcú hatást gyakorol a szájnyálkahártyára. Előnyösen fokozza az inzulinérzékenységet és emeli az ösztrogénszintet a posztmenopauzális nőkben, és ezek az előnyös szisztémás hatások ellensúlyozzák a karcinogén metabolitok lokális toxicitását [12, 32].

Vizsgálataink során a túlzott alkoholfogyasztás jelentős szájrak-rizikófaktornak bizonyult férfiak és nők körében egyaránt. A férfiak körében a mérsékelt alkoholfogyasztás már jóval gyengébb rizikófaktor volt. A dominálón posztmenopauzális nők között a mérsékelt alkoholfogyasztás egyáltalán nem bizonyult szájrak-rizikófaktornak, ami arra utal, hogy a lokális toxikus hatásokat ellensúlyozta az inzulinérzékenység fokozódása és az ösztrogénszint emelkedése.

A dohányzás lokális és szisztémás hatásainak szerepe a szájüregi rák kialakulásában

A dohányzás dupla rizikófaktort jelent a szájnyálkahártya-daganatok tekintetében, mivel helyileg toxikus, szisztémásan pedig hátrányos metabolikus hatásai vannak [13]. A mediterrán diéta, amely bőséges gyümölcs-, zöldség-, hal- és vörösborfogyasztással jár, jelentősen csökkenti az OC-kockázatot még az erős dohányosokban is [51]. A diéta védőhatását dohányosokban megfigyelték emlő-, nőgyógyászati, húgyúti és más hámreredetű daganatok ellen, amit az előnyös táplálkozás szisztémás antioxidáns hatásának tulajdonítanak.

Férfi OC-betegek körében a domináló sublingualis tumor azzal magyarázható, hogy a külső ártalmak (dohányzás és alkoholizálás) jóval gyakoribbak a nőekkel összehasonlítva. Ezek a jól ismert karcinogén anyagok feloldódnak és koncentrálnak a szájfenéken összegyűlő nyálban, és itt fejtik ki jelentős kártékony hatásukat [3].

Vizsgálataink során a dohányzás az OC jelentős rizikófaktornak bizonyult férfiak és nők körében egyaránt, ami egyezik a korábbi irodalmi adatokkal [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Ugyanakkor a dohányzás előrehozza az OC kialakulását a férfi és női betegek körében egyaránt, mivel a dohányzó OC-s páciensek átlagéletkora jóval alacsonyabb volt, mint a nem dohányzók esetében. Korábbi rákepidemiológiai vizsgálatok igazolták, hogy az NDNA-esetek többsége idős nőbeteg [1, 4]. Jelen vizsgálataink

alapján kitűnt, hogy a posztmenopauzális ösztrogénhiány, kombinálódva a dohányzás lokális és szisztémás toxikus hatásával, jelentős karcinogén hatást fejt ki a szájnyálkahártyára, és így a daganatok korábban jelentkeznek.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az ösztrogénhiányos rákteória és a két nem közötti nemihormon-különbségek megmagyarázzák a nagyon alacsony női morbiditást a középkorú OC-betegek körében, és az OC-s nőbetegek szignifikánsan magasabb átlagéletkorát. Ez az új hipotézis, amely szerint az ösztrogénhiány és az emelkedett éhomi vércukorszint OC-rizikófaktornak bizonyult, új lehetőségeket nyújt a szájüregi daganatok etiológiájának tisztázására, és a rákprevenció területén új stratégiákhoz vezet.

Irodalom

- [1] *Krolls, S. O., Hoffman, S.*: Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex and race of patients. *J. Am. Dent. Assoc.*, 1976, 92, 571–574.
- [2] *La Vecchia, C., Lucchini, F., Negri, E. és mtsai*: Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral. Oncol.*, 2004, 40, 433–439.
- [3] *Neville, B. W., Day, T. A.*: Tumors and precancerous lesions of the oral cavity. *CA Cancer J. Clin.*, 2002, 52, 195–215.
- [4] *Rich, A. M., Radden, B. G.*: Squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a review of 244 cases in Australia. *J. Oral Pathol.*, 1984, 13, 459–471.
- [5] *Levi, F., Lucchini, F., Negri, E. és mtsai*: Trends in cancer mortality in the European Union and accession countries, 1980–2000. *Annals of Oncology*, 2004, 15, 1425–1431.
- [6] *Johnson, N. W.*: Etiology and risk factors for oral cancers and their correlations with smoking and alcohol consumption. *Hung. Oncology (in Hungarian)*, 2001, 45, 115–122.
- [7] *Suba Zs., Barabás J.*: A szájüregi rák megelőzése. *Medicina Kiadó Zrt.*, Budapest, 2007.
- [8] *Suba, Zs.*: Gender-related hormonal risk factors for oral cancer. *Pathol. Oncol. Res.*, 2007, 13, 195–202.
- [9] *Suba, Zs., Barabás, J., Szabó, Gy. és mtsai*: Increased prevalence of diabetes and obesity in patients with salivary gland tumors. *Diabetes Care*, 2005, 28, 228.
- [10] *Ujjál M., Matos O., Bibok Gy.*: Diabetes and oral tumors in Hungary: Epidemiological correlations. *Diabetes Care*, 2004, 27, 770–774.
- [11] *Mealey, B. L., Moritz, A. J.*: Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodont.*, 2000, 2003, 32, 59–81.
- [12] *Beulens, J. W., Stolk, R. P., van der Schouw, Y. T. és mtsai*: Alcohol consumption and risk of type-2 diabetes among older women. *Diabetes Care*, 2005, 28, 2933–2938.
- [13] *Eliasson, B., Attval, S., Taskinen, M. R. és mtsai*: The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler. & Thromb.*, 1994, 14, 1946–1950.
- [14] *Nestler, J. E.*: Obesity, insulin, sex steroids and ovulation. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: J. Internat. Assoc. for the Study of Obesity*, 2000, 24, 571–573.
- [15] *Sierksma, A., Patel, H., Ouchi, N. és mtsai*: Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor alpha and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2004, 24, 184–189.
- [16] *Fernandez, E., Gallus, S., Bosetti, C. és mtsai*: Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Internat. J. Cancer*, 2003, 105, 408–412.

- [17] Huber, J. C., Schneeberger, C., Tempfer, C. B.: Genetic modelling of the estrogen metabolism as risk factor of hormone-dependent disorders. *Maturitas*, 2002, 42, 1–12.
- [18] Liehr, J. G.: Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocrine Reviews*, 2000, 21, 40–54.
- [19] Diamanti-Kandarakis, E.: Hormone replacement therapy and risk of malignancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2004, 16, 73–78.
- [20] Ettinger, B., Friedman, G. D., Bush, T. és mtsai: Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet. Gynecol.*, 1996, 87, 6–12.
- [21] Gallus, S., Bosetti, C., Franceschi, S. és mtsai: Oesophageal cancer in women: tobacco, alcohol, nutritional and hormonal factors. *Br. J. Cancer*, 2001, 85, 341–345.
- [22] La Vecchia, C., D'Avanzo, B., Franceschi, S. és mtsai: Menstrual and reproductive factors and gastric-cancer risk in women. *Int. J. Cancer*, 1994, 59, 761–764.
- [23] Olsson, H., Bladström, A. M., Ingvar, C.: Are smoking-associated cancers prevented or postponed in women using hormone replacement therapy? *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2003, 102, 565–570.
- [24] Parazzini, F., La Vecchia, C., Negri, E. és mtsai: Case-control study of estrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *British Medical Journal*, 1997, 315, 85–88.
- [25] Rodriguez, C., Feigelson, H. S., DeKa, A. és mtsai: Postmenopausal hormone therapy and lung cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol. Biomark. & Prev.* 2008, 17, 655–660.
- [26] Anderson, G. L., Limacher, M., Asaf, A. R. és mtsai: Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291, 1701–1712.
- [27] Grodstein, F., Clarkson, T., Manson, J.: Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N. Eng. J. Med.*, 2003, 348, 645–650.
- [28] Suba, Zs.: Systemic risk factors for oral cancer: Estrogen deficiency and insulin resistance. Chapter VIII. In Nielsen, F. L. (ed.): *Progress in oral cancer research*. Nova Science Publishers, Inc., 2008, New York.
- [29] Suba, Zs.: Estrogen deficiency as cancer risk factor. Chapter V. In Suba, Zs.: *Estrogen versus cancer*. Nova Science Publishers, Inc., 2009, New York. (In press.)
- [30] Austad, S. N.: Why women live longer than men: Sex differences in longevity. *Gender Medicine*, 2006, 3, 79–92.
- [31] Reckelhoff, J. F.: Sex steroids, cardiovascular disease, and hypertension. *Hypertension*, 2005, 45, 170–180.
- [32] Ebbert, J. O., Janney, C. A., Sellers, T. A. és mtsai: The association of alcohol consumption with coronary heart disease mortality and cancer incidence varies by smoking history. *J. General Internal Medicine*, 2005, 20, 14–20.
- [33] McGrath, M., Michaud, D. S., De Vivo, I.: Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am. J. Epidemiol.*, 2006, 163, 236–244.
- [34] Gago-Dominguez, M., Castela, J. E., Yuan, J. M. és mtsai: Increased risk of renal cell carcinoma subsequent to hysterectomy. *Cancer Epidemiol. Biomark. & Prevencion*, 1999, 8, 999–1003.
- [35] Faustini-Fustini, M., Rochira, V., Carani, C.: Oestrogen deficiency in men: where are we today? *Eur. J. Endocrinol.*, 1999, 140, 111–129.
- [36] Balkau, B., Kahn, H., Courbon, D. és mtsai: Hyperinsulinemia predicts fatal liver cancer but is inversely associated with fatal cancer at some other sites: The Paris Prospective Study. *Diabetes Care*, 2001, 24, 843–849.
- [37] Barnard, R. J., Aronson, W. J., Tymchuk, C. N. és mtsai: Prostate cancer: another aspect of the insulin-resistance syndrome. *Obesity Reviews*, 2002, 3, 303–308.
- [38] Everhart, J., Wright, D.: Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: a meta-analysis. *JAMA*, 1995, 273, 1605–1609.
- [39] McKeown-Eyssen, G.: Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol. Biomark. & Prev.*, 1994, 3, 687–695.
- [40] Yeung, N. G., Husain, I., Waterfall, N.: Diabetes mellitus and bladder cancer – An epidemiological relationship? *Pathol. Oncol. Res.*, 2003, 9, 30–31.
- [41] Key, T. J., Applyby, P. N., Reeves, G. K.: Body mass index, serum sex hormones and breast cancer risk in postmenopausal women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, 95, 1218–1226.
- [42] Muti, P., Quattrin, T., Grant, B. J. B. és mtsai: Fasting glucose is a risk factor for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark & Prev.*, 2002, 11, 1361–1368.
- [43] Soliman, P. T., Oh, J. C., Schmeler, K. M. és mtsai: Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.*, 2005, 105, 575–580.
- [44] Bloomgarden, Z. T.: Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: Mediators, pediatric insulin resistance, the polycystic ovary syndrome, and malignancy. *Diabetes Care*, 2005, 28, 1821–1830.
- [45] Godsland, I. F.: Oestrogens and insulin secretion. *Diabetologia*, 2005, 48, 2213–2220.
- [46] Jones, M. E., Thorburn, A. W., Britt, K. L. és mtsai: Aromatase-deficient (ArKO) mice have a phenotype of increased adiposity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, 12735–12740.
- [47] Solomon, C. G., Hu, F. B., Dunai, A. és mtsai: Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type-2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2001, 286, 2421–2426.
- [48] Gadducci, A., Gargini, A., Palla, E. és mtsai: Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? *Gynecol. Endocrinol.*, 2005, 20, 200–208.
- [49] Freiberg, M. S., Cabral, H. J., Heeren, T. C.: Alcohol consumption and the prevalence of the metabolic syndrome in the U. S.: A cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*, 2004, 27, 2954–2959.
- [50] Onland-Moret, N. C., Peeters, P. H. M., van der Schouw, Y. T. és mtsai: Alcohol and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women: A Cross-Sectional Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 1414–1419.
- [51] Tavani, A., Gallus, S., La Vecchia, C. és mtsai: Diet and risk of oral and pharyngeal cancer. An Italian case-control study. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2001, 10, 191–195.

(Suba Zsuzsanna dr.,
Budapest, Mária u. 52., 1085
e-mail: suba@fok.usn.hu)

„Jobb megállni, mint a sötétségben továbbmenni.”

(Albrecht von Haller)