

Az elhízás és a méhestrák

BŐSZE PÉTER DR.

Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Fővárosi Szent István Kórház Nőgyógyászati Osztály, Budapest

E-posta: bosze@eagc.eu

■ ÖSSZEFOGLALÁS

A méhestrák és a kövérség sokrétűen függ össze: lényeges a daganat kialakulása, de a túlélés szempontjából is. A kövéreknél jóval gyakrabban keletkezik méhestrák és másféle rák is, mint a szabályos testsúlyúaknál. Oka a kövérség okozta gyulladási állapot, a hosszú időn keresztül, progeszteronnal nem ellensúlyozott ösztrogénhatás, valamint a mozgásszegény életmód és a helytelen táplálkozás. Ugyanezekkel magyarázható, hogy a kövér nőkben gyakorta alakul ki inzulinérzékenység és cukorbetegség; ezek tovább fokozzák a méhestrák kialakulásának a veszélyét. Fogyasztással, életmód-változtatással elhárítható a veszély. A kövér nők megfelelő felvilágosítása tehát lényeges, ez része a nőgyógyászati rendelésnek. Hasonló megfontolások a kezelt kövér méhestrákos betegeknek is érvényesek. Az ellensúlyozatlan ösztrogénhatás időnkénti megszakítása progeszteronnal a méhestrák kivédésének leghatékonyabb módszere. A kövér méhestrákos betegek kezelése körülményes lehet, ellátásuk daganatkezelési központokba való.

Kulcsszavak: méhestrák, kockázat, kövérség, inzulinérzékenység, életmód

■ ABSTRACT

Obesity has long been recognized as a risk factor for many chronic diseases (diabetes, disorders of the cardiovascular system etc.) and several types of cancer. The International Agency for Research on Cancer (IARC) concluded there was adequate evidence for a link between obesity and the risk of cancer already in 2002.

Obesity is generally acknowledged as a risk factor for endometrial cancer, as accumulated adipocytes increasingly produce estrogens via conversion of androgens by aromatase, and this is involved in deregulated cell growth and metastasis in early endometrial carcinogenesis. However the exact mechanisms leading to the elevation in cancer risk are incompletely understood, although several plausible mechanisms have been proposed. These mechanisms center on derangements of metabolism and endocrine signalling.

Physical activity and weight loss reduce the risk of endometrial cancer and the protective effect of progesterone is well known.

Management of obese women with uterine cancer requires special considerations, therefore should be treated in cancer centers. They have a poorer outcome compared to lean women. The poorer outcomes in obese women probably reflect a true biological effect of adiposity on survival.

Keywords: endometrial cancer, obesity insulin resistance, quality of life

A dolgozatban előforduló gyakoribb rövidítések:

AKT	egértörzs neve, azonos a proteinkináz-B-vel, PKB
AMPK	adenozin-monofoszfát [AMP] által serkentett protein-kináz, AMP-függő kináz
BRCA-gén	breast cancer gene (emlőrákgén)
DHEA	dehidro-epi-androszteron
DHEAS	dehidro-epi-androszteron-szulfát
E ₁	ösztromon
E ₁ S	ösztromon-szulfát
E ₂	ösztrodiol
EGF	epidermal growth factor
EGFR	epidermal growth factor receptor (epidermalis növekedési tényező jelfogó)
EIF4E	eukarióta iniciációs faktor
ER	ösztrogénjelfogó/receptor
ERK	sejten kívüli jellel szabályozott kináz
ESS	endometrial stromal sarcoma
FTO-fehérje	fat mass and obesity associated protein
G	grade, daganatértétség
GAP	GTPáz serkentő fehérje, GTPase-activating protein
GLUT	glucose transporter type, glükózszállító
IGF	insulin-like growth factor (inzulinszerű növekedési tényező)
IGFR	insulin-like growth factor receptor (inzulinszerű növekedéstényező jelfogó)
IL6	interleukin-6
IRS	insulin receptor substrate
MAPK	mitogen activated protein kinase, más néven: MAP-kináz, illetőleg ERK
MEK	MAP/ERK-kináz, mitogénaktivátor fehérje-kináz
mTOR	mammalian target of rapamycin
PAR	proteázokkal aktiválható receptor
PCOS	soktömlős petefészekbántalom (policystic ovary syndrome)
PDK1	foszfatidil-inizitol-függő kináz-1 – foszfatidil-függő kináz
PI3K	foszfoinozid-3-kináz

PIP	foszfatidil-inozitol-4-foszfát
PR	progeszteronjelfogó/receptor
PTEN	foszfatáz-tenzin homológ, phosphatase and tensin homolog
RAS (p21 ^{RAS})	Rat sarcoma; fehérjekináz: a GDP-t cseréli GTP-re
SHBG	sex hormone-bindig globulin
SOS	son of sevenless
TNF α	tumor necrosis factor α
TSC	tuberous sclerosis complex

■ BEVEZETÉS

Meglehetősen tetemes irodalmi adat bizonyítja, hogy a kövérség elősegíti a vastagbélrák, a méhestrák, az időskori emlőrák, a világossejtes veserák és a nyelőcsőrák kialakulását, és nagyon is valószínű, hogy a petefészek-, pajzsmirigy-, tüdő-, hasnyálmirigy- és az epehólyagrák keletkezésében is van szerepe (1–3); kövéreknél ugyanis ezek a daganatok lényegesen gyakoribbak. A méhestrákban szenvedőknek például ~50%-a kövér. Az összefüggés fordítva is bizonyított: ezek a rákok ritkábban keletkeztek a lefogyott (testsúlyvesztés 15–30%) kövéreknél, szemben azokkal, akik nem adtak le a testsúlyukból – a fogyás rákcsökkentő előnyét különösen a nőknél figyelték meg (4).

A kövérség rákelőidéző hatása társadalmi jelentőségű, hiszen az elhízás népbetegség; az Egyesült Államokban már kövérségjárványról beszélnek: a 40–60 éves nők ~35%-a, a 60 év feletti ~40%-a túlsúlyos (6–7). Számítások szerint az Egyesült Államokban évente 90 000 halállal lenne kevesebb a kövérség megszüntetésével (8).

A KÖVÉRSÉG GYULLADÁSÁLLAPOT

A kövérség sejtes és molekuláris gyulladás állapotot tart fent, amelyet idült gyulladásállapotnak nevezhetünk – megkülönböztetésül a mikrobák okozta gyulladástól. A gyulladás állapot klinikailag nem nyilvánul meg, nincsenek tünetei, de a gyulladást jelző molekulák (például a CRP [C-reaktív protein]) már megszorodhatnak.

Az idült gyulladás hatására a zsírszövetekben gyulladáskeltő és más citokinek, különböző fehérjék stb. keletkeznek; a zsírszövetekhez falósejtek kapcsolódnak, és termelnek citokineket (TNF α , IL6 stb.). Ezek a molekulák a hámsejtekhez kötődve megzavarják azok működését: beindulnak a kóros kapcsolódások, gátlódnak a jelátvitel stb., és végül létrejöhet a ráksejt. A részletekre nem térhetek ki.

Testsúlycsökkenésre a gyulladáskeltő molekulák eltűnnek, és megszakadnak a rákképződéshez vezető molekuláris utak. Minden bizonnyal ez is közrejátszik abban, hogy a fogyás következtében csökkent a rákképződés veszélye (5.).

A KÖVÉRSÉGGEL KAPCSOLATOS FOGALMAK ÉS MUTATÓK

Kövérség A kövérség a bőr alatti (subcutan) és a zsigeri (visceralis) zsírszövet kóros felszaporodása; a kettő mértéke rendszerint különbözik. A bőr alatti zsírszaporulat a hasi

elhízási, a zsigerek körüli a zsigeri kövérség. Az anyagcsere szempontjából a zsigeri zsírszövet a sokkal jelentősebb: a hormonok, citokinek stb. többnyire ebben képződnek. A bőr alatti zsírszövet működése jóval visszafogottabb.

A kövérség nagyon ritka kivétellel az energiaegyensúly megbombolásának következménye, a betegség okozta elhízás kivétel. Az ok tehát: több az energiafelvétel, mint a -leadás; a különbség a zsírszövet szaporodásával raktározódik. A testsúly megtartása az energiafelvétel és -leadás egyensúlyával érhető el, a fogyáshoz pedig csökkenteni kell a felvételt és fokozni a leadást, önmagában egyik sem elégséges.

Zsírszövetek (adipocyták) A zsírszövet nemcsak energiaraktár; a zsírszövet számos, biológiailag hatásos molekulát is elválasztanak, amelyeket adipokineknek nevezünk. Használatos az adipocitokinek megnevezés is, talán, mert sokféle citokin képződik.

Az adipokinek a legkülönbözőbb szövetek sejteinek megannyi jelátvitelét elindítják; így vesznek részt helyi és általános gyulladásos folyamatokban, a sejtműködés szabályozásában. Hatásukat kifejezhetik a saját sejtjükben (autokrin), a szomszéd sejteken (parakrin) és a távoli sejteken (endokrin). Az adipokinek sokaságát nem sorolhatom fel, csupán kettőt emelek ki: ezek jelentősek a méhestrák szempontjából is.

Adiponektin (ACRP30, AdipoQ)

Az adiponektin kizárólag a zsírszövetekben képződő peptidhormon, a szérumban 3–30 mg/ml mennyiségben van jelen. Gátolja a gyulladáskeltő citokineket (TNF α), és serkenti a gyulladásgátlókat (IL10), így szorítja vissza a kövérséggel és a cukorbetegséggel összefüggő elváltozásokat. Fékezi továbbá a daganatok növekedését az érzékelés akadályozásával.

Leptin

Elsődlegesen a zsírszövetekben képződik, és a jelfogójához (OBR) kötődve hat. Legfőbb feladata a zsírraktárak szabályozása, de fokozza a sejtek burjánzását, gátolja a sejtvégzetet (apoptosis), és elősegíti az érzékelést; így sarkallja a daganatok növekedését.

Mutatók A testsúly egészséges vagy kóros voltát szokásosan a testméretekkel (testsúly, magasság, derék- és csípőkörfogat) határozzák meg, a vizsgálatok zömében is ezt alkalmazták. A zsírszövet mennyisége és elosztódása mérhető továbbá ultrahanggal, MR- és CT-vizsgálattal, bioelectrical impedance analysis (BIA) és a bőrredő (bőr alatti zsírszövet) vastagságának mérésével – a klinikai vizsgálatokban azonban csak elvétve alkalmazzák ezek a módszereket. A testméreti adatokkal az elhízásra és a zsírszövet elosztódására is következtetünk. Az előbbi az ún. testtömegmutatóval (BMI [body mass index]) határozzuk meg, amely a testsúly és a testmagasság aránya.

A BMI-t Quetelet írta le több mint két évtizeddel ezelőtt, és Quetelet-indexnek nevezték (9). Ennek alapján megkülönböztettek kövéreket ($>30 \text{ kg/m}^2$) és nem kövéreket (non obese) ($\leq 30 \text{ kg/m}^2$) (10). A Quetelet-indexet később BMI-re változtatták. Ma is ez a legelterjedtebben alkalmazott mutató a zsírszövet mennyiségének általános megítélésére. A BMI fajlagossága (specifitása) nagy: a nagyobb értékek jól jelzik az elhízást; ugyanakkor a módszer érzékenysége (szenzitivitás) kicsi: az élettani értékek között is vannak olyanok, akiknél a zsírszövet felszaporodott. Ezért is tartják fontos a zsírmennyiség elosztásának a meghatározását.

A ZSÍRSZÖVETI MUTATÓK MÉRÉSE, KISZÁMÍTÁSA

Testsúlymérés A testsúlymérés legmegfelelőbb módja, ha reggel, étkezés előtt, vizelés és lehetőleg székelés után mérjük; legfeljebb a fehérnemű viselése megengedett. Lényeges, hogy összehasonlításoknál ugyanolyan körülmények között végezzük a mérést. A mérés körülményeitől függően 1–2 kg eltérés is előfordulhat, de ennek nincs komoly gyakorlati jelentősége. A tudományos felméréseknel lényeges az előírt mérés betartása.

Testfelszín A testfelszín a testsúly és a testmagasság alapján az ún. testfelszín számítottákkal egyszerűen megállapíthatjuk.

Testtömegmutató Kiszámítása és értékei.

$$\text{Kiszámítás: } \frac{\text{testsúly kg-ban}}{\text{testmagasság méterben mért négyzete}}$$

WHO szerinti osztályozás (Organization WH, editor. World Health Organization BMI Classification. World Health Organization; 2013)

Élettani érték	18,5–24,9 kg/m ²
Enyhe elhízás (túlsúly, overweight)	25–29,9 kg/m ²
Közepes elhízás (kövérség, obese)	30–39,9 kg/m ²
I-es fokozat	30–34,9 kg/m ²
II-es fokozat	35–39,9 kg/m ²
Jelentős elhízás (beteges elhízás, morbid obese)	>40 kg/m ²
Soványág (underweight)	<18,5 kg/m ²

Derékkörfogat Az alsó borda és a csípőcsont közötti távolság közepén mért testkörfogat. Az élettani érték nőknél 80 cm alatt van.

Csípőkörfogat A fenék legszélesebb pontján mért testkörfogat.

Derék-csípő arány (waist-to-hip ratio, WHR)

Élettani érték	<0,7
Enyhe hízás	0,7–0,8
Kövérség	>0,8

Szakaszos hízás A felnőttkori (20 éves kor utáni) hízás-fogyás-hízás stb. A fogyásnak nincs nemzetközi meghatározása; általában a 9+ kg súlyleadást veszik fogyásnak.

A derékkörfogat elsősorban a zsigeri zsírszövet mutatója, jóllehet utal a bőr alatti zsírszövet mennyiségére is, és összhangban van a BMI-vel: a kétféle mérési mutatóval kielégítően megállapítható a tevékeny zsírszövet mennyisége (11). A derékkörfogat/testmagasság arány szintén megfelelően utal a zsírelosztásra, emelkedett értékek főleg az anyagcsere-betegségekkel társulnak.

Használatos még a derékkörfogat/csípőkörfogat arány, amely szintén a zsírelosztásról tájékoztat. Ez a mutató csupán méréselken cseng egybe a BMI-vel.

Összegezve: a klinikai gyakorlatban és a tudományos felmérésekben is szokványosan a BMI-t használjuk az elhízás megítélésére. A csípőkörfogat mérése szerencsésen egészíti ki, mert belőle képet alkothatunk a zsírszövet elosztódásáról is.

■ A MÉHTESTRÁKOK FELOSZTÁSA

A méhtestráknak más néven méhnyálkahártyaráknak, jellegzetességeik szerint két formáját különböztetjük meg: az I-es és a II-es formájú (type I és II) méhtestrákot/méhnyálkahártyarákot. Az I-es formájú méhtestrák a sokkal gyakoribb, az összes méhtestrák több mint 80%-ka tartozik közéjük.

- Az I-es formájú méhtestrák a méhnyálkahártya mirigyéből ered (méhnyálkahártya- [endometrioid] mirigyirák), és az ellensúlyozatlan ösztrogénhatásra kialakuló, kóros (atípusos) méhnyálkahártya-túltengésből képződik. Szövettanilag, a mirigyek elkülönülésének (differenciálódás) mértéke szerint megkülönböztetünk 1-es, 2-es és 3-as fokozatot (G1-3 [G = grade]); a jól elkülönültek (G1-2) a gyakoriak. Általában korai állapotban kórismézik, amikor a daganat nem vagy csak alig terjed a méhfalba, és kedvező kimenetelű. Szokványosan a PTEN, a KRAS, a PI3KCA, a CTNNB1 és a DNS-helyreállító (mismatch repair) gének hibái és mikroszatellita-bizonytalanság fordulnak elő, de gyakoriak az ER (ösztrogén jelfogó/receptor), a PR (progesteron jelfogó/receptor) és az EGFR (epidermal growth factor receptor, epidermalisnövekedéstényező-jelfogó) eltérései is. A betegek között sok a nem szült, a kövér és a cukorháztartás zavarában szenvedő. Leginkább a változókorú nők betegsége, de kialakul ivarérett korban és időseknél is.
- A II-es formájú méhtestrák a savós, a világossejtes (clear cell), a laphám és a differenciálatlan rákok, az ún. nem endometrioid rákok csoportja, és idesoroljuk a carcinosarcomát (mirigyszarkóma, korábbi néven: rosszindulatú, kevert Müller-daganat) és a méhnyálkahártya-stromasarcómát (ESS – endometrial stromal sarcoma). Az I-es formánál jóval ritkább (<20%), főleg időseknél fordul elő, és a kövérség, cukorbetegség sem olyan gyakori; kevésbé ösztrogénfüggő. Gyakran előrehaladott állapotban kórismézzük, leginkább éretlen daganat, mélyen beszúri a méhfalat, és nemegyszer szóródik szét a hasban, hasonlóan a petefészekrákhoz. Kórjósolata kedvezőtlen. Jellegzetes a P53-génhiba előfordulása. Egyéb génelterések: az E-cadherin és az EGFR2 túlműködése.

Ismeretes még az áttétes és az örökletes méhtestrák elnevezés. Egyik sem önálló egység. Az áttétes jelző arra utal, hogy a méhtestrákok zöme helyi-környéki elváltozás, vagyis nem ad áttétet. Az örökletes jelző pedig a kóreredetet különbözteti meg; jószerivel csak a Lynch-II-tünetegyüttesben fordul elő. A BRCA-hiba (breast cancer) minden bizonnyal nem társul a méhtestrákkal, mégis több I-es formájú méhtestrák fordult elő a BRCA1-hibás nőknél; ez minden bizonnyal a kiegészítő tamoxifenkezelés következménye (11.).

■ A MÉHETSRÁKRA VONATKOZÓ FONTOSABB JELÁTVITELEK

Az élő szervezet szabályozása kölcsönhatások eredménye, a kölcsönhatások pedig jelzésekkel, jelátvitellel valósulnak meg. A betegségek a jelzések kisiklásai; ezek megannyi ok (gyulladás, elfajulás, génhiba stb.) miatt jöhetnek létre.

A jelátvitel a molekulák egymásra hatása – szokványosan enzimek gerjesztik egymást láncszerű folyamatként: valamely bekapcsolt enzim élénkit egy másikat, az meg a következőt stb. A gerjesztés (aktiválás) általában foszforilálással (foszfátcsoport hozzákapcsolásával) megy végbe, jóllehet számos más formája is van, például a foszfátcsoport elvonása (defoszforilálás).

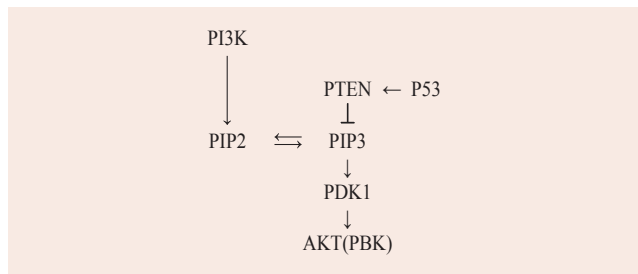
A jelátvitel a jeladó és a jelet végrehajtó molekula között valósul meg. Az előbbi szokványosan jelmolekulával üzen, ezt egy fehérje fogadja – jelfogó, receptor –, és átszállítja a jelzést a sejt plazmán a sejt magba a DNS-hez, beindítja az érintett géneket, és megindul a génátíródás, a fehérjeképződés. A továbbiak a keletkezett fehérjék hatása szerint alakulnak. A jelátvitel tehát több mozzanatból áll. Lényege: a jelvivő anyag képzése és kifejezése vagy kibocsátása, hogy a célsejt megkösse, és válaszoljon a küldött jelzésre. A biológiai jelátvitelben alapvetően megkülönböztetjük a sejten kívülről érkező és a sejtben keletkező jelek közvetítését.

A jelút (jelátviteli út) a jelátvitel útvonala: a jelfogótól a végrehajtó (átíró) molekuláig. A jelvonala jelátviteli szakasz, tehát csak része a jelútnak, amely szokványosan megy végbe, és beépülhet több jelútba is.

Az alábbiakban a méhetestrákkal kapcsolt, elsősorban a kialakulásában lényeges jelátviteli utakat/vonalakat ismertetem vázlatosan – csak annyira, hogy a kövértség és a méhetestrák összefüggése érthető legyen.

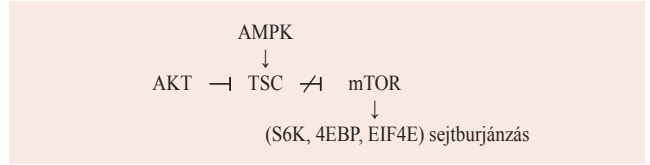
A PI3K-AKT JELVONAL

A PI3K serkenti az AKT-enzimet a PIP2 foszforilálásával, amelyből PIP3 keletkezik. A PIP3 egy másik enzim (PDK1) segítségével tevősíti az AKT-t. A PI3K-AKT jelvonala tehát a PI3K-től az AKT-enzim működésbe hozásáig tart. Ez a jelvonala nagyon sokféle jelátvitelnek a része: a PI3K többféle jelfogóhoz kapcsolódva gerjesztődhet; ugyanígy az AKT is megannyi molekulával léphet kapcsolatba, ekként a hatása is sokrétű; alapvetően attól függ, hogy PI3K melyik jelvivővel társul – részletezésük messzire vezetne. A PTEN defoszforilálja a PIP3-at PIP2-vé, és megállítja a folyamatot.



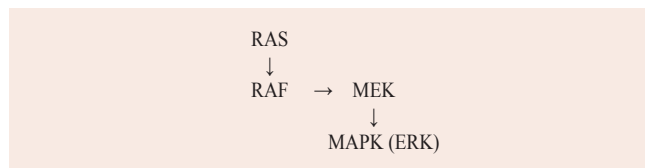
AKT-MTOR JELVONAL

Az AKT gátolja a TSC-t, amely fékezi a sejtnövekedést és osztódást serkentő mTOR-t. Az AKT ezt a gátlást szünteti meg; ennek következtében működésbe jön az mTOR. Az mTOR átíró fehérjék serkentésével fokozza a fehérjeképződést és a sejtburjánzást. Az AMPK helyreállítja a TSC működését.



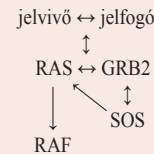
MAPK-JELVONAL / RAF-MAPK JELVONAL

Nevezik MAPK- (ERK-) jelvonálnak, és RAS-RAF-MEK-ERK jelvonálnak is. A MAPK és ERK ugyanaz a molekula: az ERK a régebbi név, de még használjuk. A bekapcsolt RAS köti és foszforilálja a RAF enzimet, ez pedig a MEK-et, a MEK meg a MAPK-ot. Ez az enzimsor a MAPK-jelvonala, amely sokféle jelút része: többféle jelfogó-jelvivő is gerjesztheti a RAS-t; ugyanígy a MAPK is számos végrehajtó molekulákat hozhat működésben – az indító jelzés szerint.



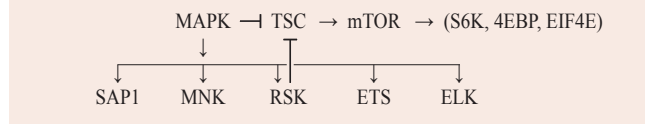
A RAS kötődése a jelfogóhoz

A jelfogó (tirozin-kináz) a jelvivő hatására magához köti a sejt plazmában egyesült kapcsoló- (GRB2) és cserélőfehérje (SOS) együttesét; a kapcsolófehérje pedig a RAS-t erősíti a jelfogó foszfortirozinjához. Az SOS cseréli a RAS GDP-jét GTP-re, és ezzel gerjeszti. A gerjesztett RAS elválik a jelfogótól, és serkenti a RAF-ot, vagyis elindítja MAPK-jelvonalt.



A MAPK kapcsolódási lehetőségei

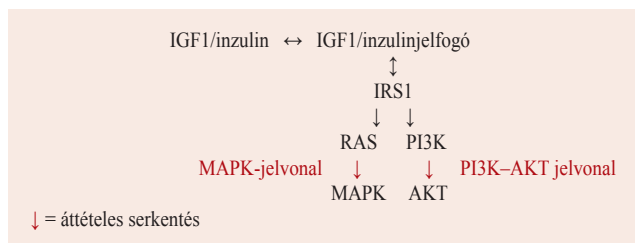
A MAPK többféle fehérjét is tevősít, köztük átírókat is (SAP1, ETS, ELK); így indít be géneket (FOS, MYC, JUN stb.), fokozza a fehérjeképződést és a sejtburjánzást. A sejtnövekedés, sejt szaporodás elősegítésének másik útja az mTOR bekapcsolása, az ún. MAPK-mTOR jelkövetítés; ez az AKT-mTOR jelvonallal egyezően zajlik le.



IGF1/INZULIN JELÚT

Az inzulinjelfogó, a hozzáfűződő inzulín hatására, megköti és foszforilálja az IRS1-t, ez pedig a PI3K-t és/vagy a RAS-t. A PI3K foszforilációjával beindul a PI3K-AKT jelvonala, tevősödik az AKT; a RAS foszforilálásával pedig a RAF-MAKT

jelvonalon. Ugyanez a folyamat játszódik le az IGF1 és az IGF1-jelfogó társulásakor, de akkor is, ha az inzulin az IGF1-jelfogóhoz vagy fordítva: az IGF1 az inzulinjelfogóhoz fűződik.



KIEGÉSZÍTŐ FOGALOMTÁR

AKT (egértörzs neve, azonos a proteinkináz-B-vel, PKB). Sokféle sejtfolyamatban vesz részt, elsődlegesen a sejtek megmaradását biztosítja, főleg a sejtvégtet gátlásával, de segíti a sejtszaporodást is. A TSC-t gátolva hozza működésbe az mTOR-t. Tevéssített formában bejut a sejtmagba is, a FOXO1-t például ott gátolja.

AMPK (adenozin-monofoszfát [AMP] által serkentett protein-kináz, AMP-függő kináz). Működését az AMP szabályozza: foszforilációval élénkíti. Legfőbb feladata a sejtek energiafolyamatainak a szabályozása; ez rendkívül sokrétű. Ha a sejtet behatás (ártalom, oxigénhiány stb.) éri, jelentősen fokozódik az AMPK működése.

GAP (GTPáz-serkentő fehérje, GTPase-activating protein). Nevezik még GTPase-accelerating proteinnek és RGS-proteinnek is. Szabályozó fehérjecsald; tagjai a G-fehérjéhez kötődve fokozzák azok GTPáz-működését. A GAP-család számos jelátvitelben működik közre, szokásosan lezárja a jelvitelt.

IGF1 (inzulinszerű növekedési tényező-1, insulin-like growth factor-1). Polipeptid növekedési tényező (azonos a szomatomedin-C-vel), az inzulinhoz hasonló szerkezetű és hatású – innen az elnevezése. Működését a növekedési hormon szabályozza. A legkülönbözőbb sejtekben képződik, de csak a májsejtekből származók jutnak a keringésbe, a többi a saját vagy a szomszédos sejtekre hat. A szérumban fehérjéhez kötődve (IGF-kötőfehérje; IGF binding proteins, IGF-BPs) kering, ez gátolja kijutását a keringésből – hatféle kötőfehérje ismert. A tartós inzulinhatásra mérséklődik az IGF1-kötőfehérjék képződése, több lesz a szabad IGF1-molekula. Az IGF1 a jelfogójához kötődve indítja el a jelátvitelt, és serkenti a sejtek növekedését, szaporodását; meghatározó a szövetszaporulatban, a magzati szervezet kifejlődésében és növekedésében.

IGF1R (inzulin-like growth factor receptor). Az IGF1 jelfogója, sejtfelszíni tirozinkináz jelfogó; szerkezete hasonló az inzulinjelfogóéhoz, ezért az inzulin is képes kapcsolódni hozzá; ez rendszerint csak akkor következik be, ha az inzulin a szérumban felszaporodik (hyperinsulinaemia).

IGF2/IGF2R. Ez a másik IGF és a jelfogója; mindenben hasonlóak az IGF1/IGF1R-hez, de más jelátviteli utakat mozgósítanak.

IRS (inzulinjelfogó szubsztrát, insulin receptor substrate). Kapcsolófehérje; IRS1- és IRS2-formában fordul elő – az előbbi a gyakori, az IRS2 a β -sejteknél fontos. Az IGF1/inzulin jelvonalon lényeges eleme: az inzulinjelfogóhoz kötődik a PTB (foszfortirozikkötő) részével, és itt foszforilálódik; a PH (pleckstrin homológia) része a sejt falhoz tapad. A TNF α fokozza a foszforilációját. A tevékeny IRS jelmolekulákat (PI3K, RAS) köt közvetlenül vagy kötőfehérjékkel (\rightarrow RAS).

MAPK (mitogen activated protein kinase), más néven: MAP-kináz, illetőleg ERK (extracellularis signal-regulated kinase). Szerin/reonin fehérjekináz; foszforilálással serkent átíró és közvetítő fehérjéket (l. ábra), és gátolja a TSC-t. Az átíráshatárjéket a sejtmagba jutva serkenti. Sokféle jelfogón keresztül kapcsolódik be, fontos szerepe van a sejtnövekedésben és a sejtek elkülönülésében (differenciatio).

mTOR (mammalian target of rapamycin). Szerin/reonin kináz; két külön formája van: mTORC1 és mTORC2.

- Az mTORC1 foszforilálja a S6K1 és a 4EBP1 átíró fehérjéket: fehérjéképződéshez, sejtnövekedéshez és sejtszaporodáshoz vezet. Tevéssíthetik az aminosavak, az AMPK-ák, az oxigén- és energiahiány viszont gátolja. A rapamycin ezt akadályozza.

- Az mTORC2 serkenti a PKC α , SGK1 és az AKT molekulákat, amelyek az aktint (sejtváz) és a sejtanycserét szabályozzák. A rapamycinre érzékenlen.

NfK β átírófehérje. Részt vesz számos sejtfolyamatban, köztük immun- és gyulladáscsökkentő folyamatok szabályozásában.

PKD1 (foszfatidil-inizitol-függő kináz-1). Az AKT-ot gerjsztő enzim.

PI3K (foszfoinozid-3-kináz). A PIP2-t PIP3-má alakító enzim.

PIP (foszfatidil-inizitol-4-foszfát) foszfolipid. A cukormolekula (inozitol) a foszfatidil foszfátcsoportjához kötődik, és egy másik foszfátot is tartalmaz, jellegzetes, hogy továbbiakat is képes megkötni: PIP2 (foszfatidil-inizitol-4,5-bifoszfát) és PIP3 (foszfatidil-inizitol-1,4,5-trifoszfát) keletkezik. A foszfatidil-inizitol-lipideket közösen inozitideknek is nevezik, javarészt a sejtthártya belső részén vannak, jelátvitelben (PI3K-AKT jelvonalon, Ca-anycgcsere) vesznek részt.

PTEN (foszfatáz-tenzin-homológ, phosphatase and tensin homolog). Daganatgátló fehérje, fehérje-tirozin-foszfatáz; van egy tenzinszerű része, innen kapta a nevét. Előszertettel defoszforilálja a foszfoinozidit-gyököket.

RAF szerin/reonin-kinázA MEK élénkítésével hozza működésbe a MAPK-ot.

RAS (*Rat sarcoma*) fehérjék (RAS-kinázok). GTP-áz tevékenységű fehérjék, a GTP-ázok nagy családjába tartozó enzimek. A jelfogó tirozin-kinázokon közvetve serkentődik (l. fent), és foszforilál fehérjéket (átírástényezőket, enzimeket stb.). A RAS képes hasítani a GTP-t GDP-re, vagyis leállítja önmagát. Ebben GTP-ázt serkentő fehérje, a GAP (*GTP-áz aktivátor protein*) segíti; ennek neve: RAS-GAP. Négyfajta RAS van, a h-, az n- és két fajta kRAS. Szerkezetük és működésük is hasonló.

SOS – son of sevenless. Cserélőfehérje, a sejt plazmában van. A GRB2-fehérjével kapcsolódva kötődik a sejtthártyához, így fér hozzá, és foszforilálja a RAS-fehérjét: a RAS ADP-jét ATP-vé alakítja.

TSC tuberous sclerosis complex

ÖSSZEZÉS

A kövérség és a méhtrák viszonyában a PI3K-AKT és a MAPK-jelvonalak a legjelentősebbek, ezek a meghatározók az IR és a cukorbetegség kialakulásában is, és bizonyos mértékig az ösztrogének szintén hatnak ezek révén. A fenti ismertetés vázlatos és egyszerűsített, hiszen a jelutak sokféle ágazódnak, más-más következménnyel. Ismertetésük a biokémiában, a kórbiokeiiai és a genetikában kevésbé jártas gyakorló orvosnak túl bonyolultnak tűnhet, összevisszasághoz vezet. Csupán a méhtrák megelőzése és a majdani kezelése szempontjából lényeges elemeket vázoltam, ismeretüket a nőgyógyászok sem nélkülözhetik. A megértéshez még szükséges a jelközvetítés módosulásának és kisiklásának néhány elemét is tárgyalni:

- A jelátvitel nemcsak a végrehajtó fehérjéket serkentő/gátló enzimeknél változtathat irányt, hanem a közteseknél is. Például a PI3K-AKT jelvonalon a PDK1 az AKT-on kívül más fehérjékre (PKC, p70) is hathat, és máris másfelé halad a jel.
- A jelátvitel meghiúsulhat vagy módosulhat az egyes enzimek változásai szerint. Ez lehet számbeli eltérés (keves vagy sok az enzim), szerkezeti eltérés (kóros enzim) vagy szerkezeti változat (sokalakúság, polimorfizmus) és a foszforilációs változások (fokozott, csökkent, más-más

hely) és végül a kapcsolódás erőssége (gyengén vagy erősen kötődik a célenzimmel). Jól példázza ezeket az IRS, amely több helyen is foszfolizálódhat, több alakban fordul elő valamelyest eltérő tulajdonsággal, csökkenhet a mennyisége, és laza a kötődése PI3K-val, az utóbbit könnyen kiszoríthatja más fehérje.

- Nem valósul meg a jelzés akkor sem, ha a működő gén nem képes ezt végrehajtani, például génhiba miatt. Ilyenkor a jelátvitel ugyan végbemegy, de a sejtválasz elmarad.

■ AZ ÖSZTROGÉNEK ÉS A MÉHTESTRÁK

Évtizedek óta ismert az ösztrogének méhnyálkahártyarákot keltő képessége; ez a tartós, progeszteronnal nem ellensúlyozott ösztrogénhatás következménye. Az ösztrogének serkentik a méhnyálkahártyasejtek burjánzását – a sejtnövekedést és a sejtek szaporodását is. A progeszteron ezt ellensúlyozza: elősegíti a mirigyek kialakulását (glandularis differentiatio) és a kötőszövet (stroma) hullóhártyásodását (decidualisatio). A tüszőrepedési zavarok következtében (változókorú és idősebb nőkben, nem szült nőknél, PCOS [soktömlős petefészek-bántalom] eseteiben és egyéb hormonzavaroknál) hiányos a progeszteronképződés, és az ösztrogének gátlás nélkül fokozzák a nyálkahártyasejtek burjánzását; ennek következtében és előbb-utóbb méhnyálkahártya-túltengés (hyperplasia endometrii) alakul ki. Ha a túlbujánzott méhnyálkahártya szabálytalanná válik (atípusos endometrialis hyperplasia, kóros méhnyálkahártya-túltengés) a sejtburjánzás szabályozatlansága miatt, létrejöhetnek a ráksejtek. Így keletkezik a mirigyos (endometrioid) méhnyálkahártyarákok java-része. A folyamatban tehát kétféle esemény zajlik: a szabályos méhnyálkahártya túlbujánzik (szabályos ösztrogénhatás), majd rendellenessé válik (rendhagyó ösztrogénhatás). Többé-kevésbé ismerjük a méhnyálkahártya-túlbujánzás és a kórossá válás molekuláris eseményeit, a részletezésük azonban túlmutat e munka keretein; csupán összegezve ismertetem:

- Az ösztrogének az ER-hez kapcsolódva bejutnak a sejt-magba, és közvetve vagy közvetlenül is bekapcsolnak különféle ösztrogénfüggő géneket: a képződött fehérjék indítják el a sejtburjánzást.
- Az ER-ek – az ösztrogénektől függően és függetlenül – maguk is kapcsolódnak átíró fehérjékhez, és más utakon is fokozzák a génátíródást (12–13).
- Az ösztrogén–ER társul sejtplazmái kinázokkal (PI3K, MAPK), és az ún. kinázutakon (cytoplasmic kinase signalling) sarkallják a sejtek növekedését, szaporodását (13–14).
- A megnövekedett ösztrogénképződés fokozza az IGF1 termelését (15–16); ekként az IGF1-jeluton is sarkantyúzza a sejtek felszaporodását.
- Az ösztrogének rákkeltő hatása az ösztroonszulfáton (E_1S), az ún. E_1S -úton szintén végbemegy. Az E_1S -ből kinonok

keletkeznek, és kötődnek a DNS-hez, ennek következtében génhibák, elsősorban a PTEN és KRAS daganatgátló gének károsodnak (17).

- Az ER-ek összekapcsolódhatnak még sejt felszíni jel-fogókkal is, köztük az IGF1R-rel vagy az EGFR-rel (epidermal growth factor receptor [epidermalis növekedésindítványzó-jelfogó]), és beindítva ezek jelútjait ösztön-zik a sejtburjánzást.

A rákos méhnyálkahártyában, ugyancsak E_1S -ből, különböző enzimmolekulákon keresztül bőven képződik ösztadiol (E_2), amely kötődik a ráksejtek alfa-jelfogójához ($ER\alpha$) és fokozza a ráksejtek burjánzását. A megsokszorozódott sejtszaporodás következtében további génhibák (CTN1, PIK3CA) keletkeznek, és a folyamat a súlyosabbá válik: a G3 irányába tolódik. Ilyenkor már a p53 hibái is előfordulnak. Az ösztrogének tehát a rákosodás fenntartásában és súlyosbodásában is részt vesznek. Hatásuk alapvetően az $ER\alpha$ -val bíró ráksejtekben érvényesül.

■ A KÖVÉRSÉG ÉS AZ ÖSZTROGÉN KÉPZŐDÉS

ÉLETTANI ÖSZTROGÉN KÉPZŐDÉS

Ivarérett korban az ösztrogének a petefészekben és bizonyos külső (perifériás) szövetekben (zsír-, csont-, agy- és az aortai simaizomszövet, valamint az érfal sejtjei [endothelium]) termelődnek; a változókor után többnyire csak az utóbbiakban (18–19). A külső szövetekben az E_2 a mellékvese-eredetű DHEA-ból (dehidro-epi-androszteron) és ennek szulfátjából (DHEAS), továbbá a mellékvesében és a petefészekben keletkező androsztendionból formálódik aromataz enzimek segítségével. Az aromatazt alapvetően a mesenchymalis sejtek, köztük az őszsírsejtek (adipocyte stem cells) hozzák létre, de termelik az érett zsírsejtek is. Jelentős mértékben képződnek ösztrogének még az E_1S -ből is (17).

Idős nők szérumban a DHEA (6,6 nm), a DHEAS (1,8 IM), az androsztendion (1,9 nm) és az E_1S (0,6 nM) viszonylag nagy mennyiségben van (20–21), az E_1 (70 pM) és az E_2 (30 pM) viszont nagyon kevés (20–21).

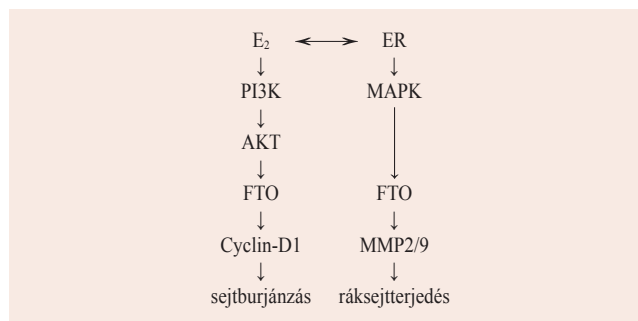
ÖSZTROGÉN KÉPZŐDÉS KÖVÉR NŐK BEN

A testsúlynövekedés fokozza az ösztrogének képződését: a zsírsejtek felszaporodásával több aromataz alakítja át az androsztendiont stb. ösztrogénné: több ösztrogén kerül a szérumba; ezért magasabb a kövér nők ösztrogénszintje (22). *Cauley és munkatársai* (23), a szabályos testsúlyú idős nőkhöz viszonyítva, 40%-kal mérték magasabbnak az idős kövér nők (BMI >30 kg/m²) szérumban az E_1 - és az E_2 -szintjét. A testes nők zsírszövetében az ösztrogének töménysége hétszerese a szérumban mértnek (24–25).

A kövér nők ösztrogént kötő fehérjéinek (SHBG, sex hormone-binding globulin) képzése csökken, mennyiségük a szérumban kevesebb, következésképpen több a szabad, a hatékony ösztrogén, és ez még tovább fokozza ösztrogénhatást (26).

Jasonni és munkatársai (27) kövér nőknél – arányban a BMI-vel – emelkedett szérumban E_1S -értékeket mértek, és ez arra utal, hogy az E_1S -et a zsírszövetek termelik. Az E_1S -mennyisége a méhtrákos betegek szérumban meghaladja az egészséges nők szérumban lévőét (28). Az E_2/E_1S hányados nagyobb a méhtrákszövetben, mint az ép méhnyálkahártyában (29).

Feltételezhető továbbá, hogy az elhízott nőkben az ösztrogének az FTO-fehérjén (fat mass and obesity associated protein) keresztül is serkentik a sejtzaporodást és a ráksejteket. Az ösztrogén társul a jelfogójával, és serkenti az FTO működését a PI3K–AKT, illetőleg a MAPK-jelvonalon át. Az FTO pedig a cyclin-D1, illetőleg MMP2 és MMP9 molekulák segítségével fokozza a sejtek osztódását (31). Az FTO-t a zsírszövetek (adipocyták) termelik; gátolja az energia leadását. A méhnyálkahártyarak sejteiben sok FTO-fehérje mutatható ki (31).



Az ösztrogénképződés és -hatás általános erősödése mellett, a kövér nőknél helyileg, a szövetekben – az ép és a rákszövetben is – több ösztrogén képződik, feltételezhetően a TNF α és az IL6 hatására (30). Mindkét citokint, a gyulladási állapot folytán, a szövetekbe vándorolt nagy falósejtek termelik.

■ KÖVÉRSÉG SZEREPE A MÉHTRÁKBAN

A méhtrákos betegek ~80%-a túlsúlyos; az arány és a BMI is valamivel nagyobb (~40) az I-es formájában, mint a II-es formájú méhtrákos betegeknél (BMI: ~35) (6, 32). A kövérség és a méhtrák tehát szorosan összefügg. A méhtrákos betegeknél nagyjából az egynegyede szenved cukorbetegségben, és a felének magas a vérnyomása. A cukorbetegség a II-es formájú méhtrákos betegeknél általánosabb (32). A kövérség, a cukorbetegség és a magas vérnyomás együttes előfordulása arra utal, hogy a méhtrákos betegeknél nem ritka az ún. anyagcsere-tünetcsoport (metabolic syndrome); ez az I-es és a II-es formájú méhtrákos betegeknél hasonló arányú (6).

A kövérség és a méhtrák összefüggése öt szempontból tárgyalható:

- a kövérség és a méhtrák keletkezése,
- a kövérség és a méhtrák terjedése,
- a kövérség és a méhtrákos betegek kezelése,
- a kövérség és a méhtrák kiújulása,
- a kövérség és a méhtrákos betegek életkilátásai.

KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTRÁK KELETKEZÉSE

Az elhízás elősegíti a méhtrák keletkezését: a kövéreknél minden életkorban gyakoribb a méhtrák (33–35). A veszély a testsúlyfölsleg mértékével arányos: a kockázat a BMI egységenkénti (5 kg/m²) nagybodásával jelentősen (statisztikailag szignifikánsan) növekszik, a viszonyított kockázat (RR [relative risk]) 1,59 (36). A *Million Women Study* vizsgálatban az RR 2,89 volt 10 egységként (37). A súlyosan kövér nőknél a veszély akár kilencszeres is lehet (38). A hízás, különösen a változókori, önmagában is növeli a méhtrák veszélyét a nem kövér asszonyoknál is (39). A kövér nőknél a II-es formájú méhtrák is gyakoribb, jóllehet leginkább az I-es formájú fordul elő (32, 40–41). *Bjorge és munkatársai* (40) az I-es és a II-es formájú méhtrák előfordulását is a túlsúlyos nőknél 1,4-szer, a kövéreknél 2,5-ször találták gyakoribbnak.

Nem világos viszont, hogy a zsírelosztódásnak, illetve az ivarérett kor alatti szakaszos hízásnak van-e külön kockázati jelentősége. *Reeves és munkatársai* (42) a veszélyt a zsírelosztódástól függetlennek találták: az elhízás minden formájában fokozottabb volt a méhtrák kockázata. *Canchoa és munkatársai* (43) pedig éppen az ellenkező következtetést vonták le a felmérésükből, jóllehet ebben a tanulmányban az esetszám kicsi volt. Az ellentmondást némileg feloldja a *Million Women Study* (44), miszerint a késő felnőttkori hízás – a változókortól függetlenül – fokozza a veszélyt, a gyermekkorától meglévő kövérség pedig nem, miként a születési súlynak sincs jelentősége: nem több a méhtrák a nagy súllyal született lányoknál (45). Ezt erősítik meg *Nagle és munkatársai* (46): a 20 éves kor utáni hízás jelent veszélyt, RR 40+ kg hízásnál: 5,3 (összes méhtrák), 6,5 (I-es formájú méhtrák). Az időszakos fogyás (9+ kg) (hízás-fogyás-hízás stb.) nem változtat a kockázaton, de a megtartott fogyással megszűnik a veszély is.

A testsúlynövekedésnek a méhtrák keletkezését előidéző hatása a zsírszövetekben képződő hormonok és citokinek következménye. A hormonok közül az ellensúlyozatlan ösztrogénhatás a meghatározó – ebben egységes az irodalom, és a hormonkezeléssel szerzett megfigyelések is alátámasztják:

- Az ösztrogén–gesztagen hormonpótló kezelést kapott kövérek csoportjában nem volt gyakoribb a méhtrák (41), de akik csak ösztrogént kaptak, azoknál lényegesen több keletkezett: három év alatt a nők 62%-ban alakult ki méhtrák (47).
- A fogamzásgátló tablettákkal általában 50%-kal csökkenthető a méhtrákok száma (48). Nem tudjuk pontosan, hogy a kövéreknél mennyire hatásosak a hormontabletták; de hozzávetőlegesen hasonlóan (49).
- A progeszteront kibocsátó méhen belüli eszköz szintén alkalmazható a méhtrák megelőzésére (50), hatásosságát azonban nem vizsgálták külön az elhízott nőknél.

- A szakaszos progeszteronkezeléssel az ösztrogénfüggő méhtrák kivédhető, a kövér nőknél is (51).

Nagyon fontosak az inzulin- és a cukorháztartásban részt vevő más molekulák (1. lejjebb).

Tanulmányozták a leptin szerepét is (52); a szérumszintje a kövéreknél emelkedett. A leptin részt vesz a méhnyálkahártya sejteinek burjánzásában és valószínűleg a ráksejtek megmaradásában is, kapcsolata a méhtrákkal mégsem egyértelmű.

A méhnyálkahártya élettani változásaiban tevékenykednek a gyulladáscellák (NK-sejtek, falósejtek, fehérvérsejtek), a citokinek stb.; ezek állítják helyre a lelködött méhnyálkahártyát. Tehát élettani gyulladási állapot alakul ki. Ezt követi a nyálkahártya burjánzása (proliferatio endometrii), az ösztrogének hatására. Egyidejűleg citokinek is képződnek a gyulladási állapot megszüntetésére, a kettő – a gyulladási állapot és megszüntetése – egyensúlyban van. Ha felborul az egyensúly, megmarad a gyulladási állapot, a méhnyálkahártyasejtek növekedése, szaporodása zavarttá válik, és kialakulhat a kóros nyálkahártya-túlburjánzás, ebből pedig a rák. Ilyen idült gyulladási állapot jön létre kövérségben (1. feljebb).

A SZÉRUM HORMONSZINTJEI ÉS A MÉHTRÁK KOCKÁZATA

Többek közt *Potischman és munkatársai* (53), valamint *Lukanova és munkatársai* (20) igazoltak összefüggést a méhtrák kockázata és a szérum-DHEA-, -DHEAS- és -androsztendion-mennyiségek között: emelkedett értékeknél nagyobb a veszély a méhtrák kialakulására a változókor előtti és utáni nőknél is. Hasonló megfigyelésekről mások is adtak hírt (54). Méhtrákos beteg szérum-DHEA- és -androsztendionszintjei emelkedettek (21).

A MOZGÁS, A KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTRÁK KOCKÁZATA

A mozgás, még ha nem is rendszeres, 33%-kal, a kövéreknél talán még fokozottabban csökkenti a méhtrák keletkezését (55). Ebben szerepe van a rendszeres mozgással járó fogyásnak, de a fizikai tevékenység más módon is akadályozza a rákképződést, például önmagában is befolyásolja a hormonok termelését soványoknál és kövéreknél egyaránt (56, 57). A mozgás azonban nemcsak az ösztrogénérzékeny rákok előfordulását gátolja, de az ER-negatív rákokét is, például az időskori emlőrákok létrejöttét (57, 59), vagyis egyéb, még nem ismert módon is rákellenes.

A TÁPLÁLKOZÁS, A KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTRÁK KOCKÁZATA

A táplálkozás jelentősége a rákok kialakulásában régóta ismert: sokféle, ún. „civilizációs rák” (például a petefészekrák) a helytelen táplálkozás és a mozgásszegény életmód következménye. Rostdús, zsírszegény étrend visszaszorítja a méhtrákok előfordulását; ez a kövéreknél nyilván a fogyással is összefügg, ám független is attól. Hasonlóan a mozgáshoz, az étrendi szokások is hatnak a hormonok képződésére – csökkentik többek között a szérum ösztrogénszintjét (60) –, de más módon is

akadályozzák a rákképződést: a hormonokra érzéketlen daganatokat is gátolják (59).

FOGYÁS MŰTÉTI BEAVATKOZÁSSAL ÉS A MÉHTRÁK KOCKÁZATA

Az előzőekben láttuk, hogy az étrendmegtörés és a mozgás is leginkább a testsúlyvesztésen keresztül gátolja a méhtrák létrejöttét; jóllehet más folyamatoknak is van jelentősége. A fogyás meghatározó szerepét a műtétileg létrehozott testsúlyvesztés is bizonyítja: a méhtrák veszélye meglepően csökkent (RR: 0,22) az eredményes műtétek után (61). A fogyás (9+ kg) következtében lényegesen visszafejlődik a kövérségi molekuláris gyulladás – meghatározóan csökkent például az E-szelektin (62) vagy adiponektin (63) szérumszintje –, és megszűnik a méhnyálkahártya-túltengés is (64).

AZ INZULINELLENÁLLÁS (IR), A KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTRÁK KOCKÁZATA

Az inzulin és a sejtek glükózfelvétele. Az inzulin szabadon kering a szérumban (nem kötődik fehérjéhez); hatása az inzulinreceptorokon keresztül érvényesül: foszforilálja a jelfogót. Elsődlegesen a sejtek cukorfelvételét növeli a GLUT4 (glucose transporter type 4, glükózszállító-4) közreműködésével. A sejtek glükózfelvétele következtében csökken a vércukorszint. Az IGF1 képes foszforilálni az inzulinreceptorokat – így csökkenti a vércukor szintjét.

A GLUT4 glükózt szállító fehérje, leginkább a zsír- és izomsejtekben van, sejt-hólyagcsában (vesicula) elzárva a sejtplazmától. Az inzulin-inzulinreceptor komplexusok, a PI3K-AKT jelvonalon, hatékonyvá válik az AKT, és foszforilálja a TBC1D4-ferretjét; ez a RAB-fehérjéhez fűződve a hólyagcsát a sejt falhoz vezérli, miközben felszaporodik a GLUT4 a hólyagcsa falában. A hólyagcsa egyesül a sejt-hártyával, és a GLUT4 felveszi, és a sejtbe szállítja a glükózt.

Inzulinenellenállás (inzulinrezisztencia, IR). Cukorbetegség előtti állapot, amelyben a sejtek a szabálynál kevésbé érzékenyek az inzulinra az inzulin-GLUT4 jelvitel gátlása következtében. A jelvitelt a gyulladási állapot bénítja – a részletek ismertetése messzire vezetne. A visszafogott inzulinhatás miatt a sejtek kevesebb cukrot vesznek fel, a cukor mennyisége a szérumban nő, a vércukorszint emelkedik (hyperglycaemia). Ellensúlyozandó, a β -sejtek fokozzák az inzulinkepzést, és emelkedik az inzulinszint (hyperinsulinaemia). A folyamat önmagát gerjesztve a cukorbetegség (II-es formájú diabetes mellitus) kialakulásához vezet. A kövérség idült gyulladási állapotot tart fent, ezért társul gyakran IR-rel.

Adiponektin. Az adiponektin szérumszintjének mérését elterjedten alkalmazták az IR felismerésére; viszonya fordított az inzulinszinttel. Alacsony adiponektinszint utal IR-re; a csökkenés mértéke arányos az inzulinszint emelkedésével és az IR súlyosságával. Még kifejezettebb az összefüggés az IR és a leptin/adiponektin (L/A) hányados között (81); ez ugyanolyan biztonsággal alkalmazható az IR kórismézésére – vagy még érzékenyebb is –, mint a szokványos módszerek (82).

A méhtrák és az IR előfordulása

Az IR a méhtrákbetegek kétharmadában fordul elő, és nemcsak a kövéreknél; kétszer olyan gyakori, mint a cukorbetegség (65). Mindkettő elősegíti a méhtrák kialakulást (a cukorbetegségben szenvedők RR-értéke 2,1), a kövérségtől függetlenül hajlamosít a méhtrák képződésére (66-70), az I-es és a II-es formájúra egyaránt (71). Az IR-ben szenvedőknél sokszor korismézünk előrehaladott daganatot (72-73), vagyis náluk gyakoribb a kedvezőtlen kórjóslatú betegség, mint azoknál,

akiknek nincs cukorháztartási zavara. Az emelkedett inzulin-szint önmagában, vagyis amíg csak az érpályán belül van a többletinzulin, nem társul fokozott veszéllyel (74).

Az IR szerepe a méhestrák keletkezésében

Az IR és a cukorbetegség eseteiben lényegében a fokozott inzulinhatás mozdítja elő a rákképződést (75–77). A fokozott inzulinhatás csökkenti az IGF1-kötőfehérje keletkezését; így több IGF válik szabaddá, jut és kötődik a sejtekhez: hatványozódik az IGF1-jelátvitel és a sejtek növekedése, szaporodása (l. fent) (78). Az inzulinból is több kapcsolódik a sejtek inzulinjelfogóhoz; ez is serkenti a sejtnövekedést, de az inzulin társul az IGF1-jelfogóval is; ez pedig tovább sarkallja az IGF1-jelvonat.

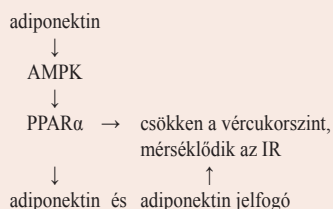
Az IGF1-jelvonalon keresztül felerősödik az ösztrogének hatása is: a felfokozott ösztrogénképződés ugyanis fokozza az IGF1 termelését (15–16); az IGF1 tehát ekként is serkenti a méhnyálkahártya sejteinek a burjánzását (38, 79). Ismeretes, hogy az inzulin növeli az androgének képződését a mellékvesében és a petefészekben is, így ha felerősödik az inzulinhatás, több androgén jut a zsírszövetekbe, és alakul át ösztrogénné.

Az IR és a kövérség

Kövér nőknél gyakorta emelkedett a széruminzulin-szint – alapvetően a fokozott ösztrogénhatás következtében, és soknál mutatható ki IR; többségük nem is tud róla, és csak a cukorbetegség kialakulásánál derül ki. A kövérség és a cukorbetegség társulása jól ismert. Az IR/cukorbetegségben szenvedő kövér nőknél hatványozott a méhestrák veszélye, náluk ugyanis nemcsak csökken az IGF1-kötőfehérjék képződése (tartós inzulinhatás), de fokozódik az IGF1-termelés is (ösztrogénhatás), következésképpen még kifejezettebb az IGF1-jelátvitel (80). A kövérség tehát a fokozott ösztrogénképződés mellett a cukorháztartás zavarán keresztül is előmozdítja a méhestrák kialakulását. Testsúlycsökkenéssel visszafordul az IR, csökken az inzulin-szint és az IGF1-hatás, és nem alakul ki a kövérséggel összefüggő cukorbetegség.

Az adiponektin, az IR és a méhestrák

Az adiponektin csökkenti a vércukorszintet, és ezáltal mérsékli a kövérségfüggő IR-t.



Az adiponektin előmozdítja az AMPK keletkezését, ez pedig PPAR α (l. fent) működését. A PPAR α (peroxiszómapiroliferátor-aktivált receptor) sejtmagi jelfogó. Ha egyesül a jelvivővel, mint átírási fehérje kapcsolódik a célgénhez. Szabályozza a sejttanyacsere folyamatait, előmozdítja a glükóz felvételét. A folyamat önmagát erősíti, hiszen a PPAR α fokozza az adiponektin és az adiponektinjelfogó képződését.

A szérum adiponektintöménysége szorosan összefügg a méhestrákkal is. *Soliman és munkatársai* (70) szerint az adiponektin alacsony szérumszintje független jelzője a méhestrák veszélyének; az emelkedett értékei pedig csökkent kockázatot jeleznek – függetlenül a kövérséggel kapcsolt más molekuláktól (83). *Ashizawa és munkatársai* (82) is független jelzőnek találtak az adiponektinszintet, de a leptin/adiponektin (L/A) arány még inkább (P < 0,0001, RR: 6) figyelmeztet a méhestrák veszélyére (méhestrákos nők: leptin 2,5 ng/ml, adiponektin 6,2 μ l/ml, L/A 8,2; ellenőrző csoport 0,98 ng/ml, 9,0 μ l/ml és 4,5).

Kövéreknél, az egészséges testsúlyúakhoz viszonyítva, az adiponektin szintje alacsonyabb, a leptiné magasabb, ennél fogva az L/A hányados is nagyobb (82). Soványaknál, kivált, akiknél a zsigeri zsírszövet csökken, emelkedett az adiponektinszint (84).

METFORMIN, KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHESTRÁK KOCKÁZATA

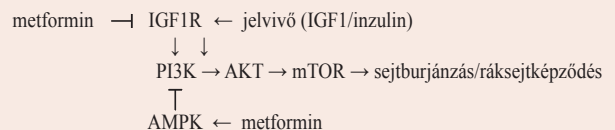
A metformin háromféleképpen (fogyás, az IR csökkentése és közvetlen hatás) is gátolja a daganatképződést. Jótékony hatását kövéreknél, cukor- és IR-ben szenvedő betegeknél is megfigyelték: hatásosan gátolta többféle rák (emlő, hasnyálmirigy stb.) keletkezését és kiújulását (85–90).

Metformin

A metformin hatóanyag az alapgyógyszere a 2-es formájú cukorbetegségnek:

- visszaszorítja a máj cukorképzését (glyconeogenesis),
- csökkenti a vércukor- és az inzulin-szintet,
- fokozza az inzulinérzékenységet, a sejtek cukorfelvételét,
- hátráltatja a bélben a cukorfelszívódást – ezzel is csökken vércukorszint,
- csökkenti továbbá a vérzsír szintjét.

Előnyösen hat a szív-ér rendszerre és az anyagcsere-szindrómára, testsúlycsökkentő, és gátolja bizonyos daganatok képződését. Ezekben mind lényeges, hogy a metformin gátolja az IGF1-jelut:



Vö. IGF1/inzulinjelút (fent)

Valószínűleg gátolja az ösztrogénhatást.

A metformin a méhestrák keletkezését és növekedését is több módon szorítja vissza:

- A testsúlyvesztéssel és az inzulinérzékenyítő hatásával akadályozza a kövérség és az IR méhestrákat keltő hatását; az utóbbival valószínűleg a kiújulását is. Hatására csökken az inzulin- és IGF1-szint is, a szénhidrátháztartás zavarai nem szenvedő méhestrákos nőkben is. Valószínűleg ez az egyik legfontosabb módja a metformin méhestrákat visszaszorító hatásának (91).
- Közvetlenül hat a méhestráksejtekre. Megfigyelték, hogy sejtenyészetekben a metformin gátolja a méhestráksejtek növekedését, (92), mérsékli a méhestráksejtek szövetbetörő

és áttétképző tulajdonságát (93), és érzékenyíti a méhtest-ráksejteket a cisplatin és a taxol hatásával szemben (94–95). A metformin sejtburjánzást gátló hatását méhtestrákos nőknél egy elő tanulmány is megerősítette: a gyógyszer az I-es és a II-es formájú méhtestrák eseteiben is fékezte a ráksejtek burjánzását (91).

- Serkenti az AMPK-t (96–97), amely többféle jelvonalat is szabályoz; köztük gátolja a rákképződésben jelentős mTOR-t (l. fent) (98).
- Valószínűleg visszaszorítja az ösztrogéneket. Ez kétféleképpen is lehetséges. *Brown és munkatársai* (99) számoltak be arról, hogy a metformin fékezte az aromataz képződését a zsírszövetekben; a vizsgálatokat emlőrák szövetmintáiban végezték. Ha ez a szervezetben is érvényesül, lehetséges, hogy visszaszorul az androsztendion stb. ösztrogénekké alakítása, és csökken az ösztrogének szintje. *Xie és munkatársai* (100) megfigyelték, hogy a metformin elősegíti a progeszteron-jelfogók (PR) megjelenését a méhnyálkahártyarák sejtjeiben; ennek következtében érvényesülhet a progeszteronoknak az ösztrogéneket ellensúlyozó hatása.

A SOKTÖMLŐS PETEFÉSZEK-BÁNTALOM, A KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTESTRÁK VESZÉLYE

A soktömlős petefészek-bántalomban (PCOS) szenvedők többsége kövér; a betegség összefüggése a kövérséggel mégsem egyértelmű. A PCOS a nőknél szokványosan az IR, a cukorbetegség 10%-ban fordul elő (101). Jellegzetes tünet a vérszavar, amely a tüszőrepedés-elmaradás és/vagy a sárgatest-elégtelenség következménye. A progeszteronképződés tehát hiányos, az ösztrogénhatás tartós és ellensúlyozatlan. Mindez elősegíti a méhtestrák kialakulását. Valóban a PCOS-ben a méhtestrák veszélye nagy, akár négyszerese is az egészséges nők kockázatának (102–103). *Schmeler és munkatársai* (104) megfigyelték, hogy a fiatal, szabályos testsúlyú méhtestrákos betegek közt gyakori a PCOS; ez arra utal, hogy a PCOS a kövérségtől függetlenül is hajlamosít a méhtestrákra.

A LYNCH-II-TÜNETEGYÜTTES, A KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTESTRÁK VESZÉLYE

Az örökletes, nem polipózisos vastagbélrák (HNPCC, hereditary non-poliposis colon cancer), más néven Lynch-II-tünetegyüttes a DNS-helyreállító gének (MSH2, MLH1, MSH6) valamelyikének örökletes hibája. A méhtestrák a betegek több mint a felében keletkezik, a kövéreknél gyakrabban. A fiatalkori méhtestrákos betegek közül a kövéreknél a Lynch-II-tünetegyüttes 12%-ban fordult elő, a szabályos testsúlyúaknál csak 4%-ban (104). *Wang és munkatársai* (105) hívták fel a figyelmet, hogy a Lynch-II-tünetegyüttessel társult méhtestrákos betegeknél több a kövér, mint a méhtestrák egyéb formáinál. A kövérség tehát az örökletes emlőrákoknál is lényeges kóroki tényező: elősegíti a kialakulását.

ÖSSZEGRÉS

A kövérséggel összetartozó méhtestrák keletkezésében a tartós ellensúlyozatlan ösztrogénhatás és az IGF1-inzulin-túlsúly a két legfontosabb tényező.

Az ösztrogéntöbblet a zsírszövetekben fokozottan termelődő ösztrogének és a tüszőrepedés/sárgatestképződés zavarainak a következménye; az utóbbiak miatt nem keletkezik az ösztrogéneket ellensúlyozó, elegendő progeszteron.

Az IGF1-inzulin-túlsúly sokrétűen keletkezik:

- Több IGF1 és/vagy inzulin képződik a fokozott ösztrogénhatásra.
- A megnövekedett inzulinhatás csökkenti az IGF1-t kötő fehérjék képződését, a szérumban kevesebb IGF kötődik meg, több hagyja el az érpályát, és kapcsolódik a sejtekhez.
- A gyulladási állapot miatt rendszerint csökken a sejtek inzulinérzékenysége, kialakul az IR, amely még inkább növeli az IGF1-inzulin-túlsúlyt.
- Csökken a vércukorszintet csökkentő adiponektin képződése.

Az IGF1-inzulin-túlsúly következtében megsokszorozódik a PI3K–AKT–mTOR, valamint a MAPK-jelátvitel, és a méhnyálkahártyasejtek fékezetlenül burjánoznak, amiből előbb-utóbb kialakul a ráksejt. Ezt csak tetőzi, hogy a PTEN gyakran meghibásodik: megszűnik a PI3K–AKT jelvonaltól fékezése.

KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTESTRÁK TERJEDÉSE

A méhtestrák már kezdetekor okoz rendellenes vérzést, ezért kórismézzük az esetek javarészában korai állapotában (STI–II >80%); így van ez a kövér betegnél is. *Reeves és munkatársai* (106) a méhfalba terjedés formáját, előfordulását és az áttétek gyakoriságát az elhízottaknál is olyanok találták, mint a szabályos testsúlyúaknál. Hasonló megfigyelést tettek az érettség (grade) megoszlásáról *McCullough és munkatársai* (41). Ugyanakkor az *MRC ASTEC* sebési tanulmány arról számol be, hogy a kövér betegeknél – arányban a BMI-értékkel – az I-es formájú méhtestrákban ritkábban és kevésbé terjedt a daganat a méhfalba, és több volt az érett (G1–2) rák; a daganatbiológia tehát kedvezőbb (107). Az ellentétes megfigyelést esetleg magyarázhatja az IR előfordulási aránya – erre a szerzők nem tértek ki. Az IR esetében ugyanis gyakoribb az előrehaladottabb daganat, a kövérséggel társultaknál is. Végeredményben nincs egységes álláspont, mégsem valószínű, hogy az elhízott nők méhtestrákja rosszabb körjóslatú lenne – ezt saját tapasztalatunk is alátámasztja.

KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTESTRÁKOS BETEGEK KEZELÉSE

Nagyon kövér nőknél, néha még a kismencede is bajosan társítható fel, körülményes hozzáférni a medencei szervekhez;

alkalmanként a méh- és függelékek kivétele csak különösen hosszú műszerekkel lehetséges. Ilyen esetekben a medencei és a fő erek (aorta, vena cava) körüli nyirokcsomók eltávolítása bizony meglehetősen nehéz; általában több a vérzés, nem ritkák a sérülések sem, a műtét elhúzódhat, és nagyobb a műtét utáni szövődmények (rossz sebgyógyulás stb.) veszélye. Éppen emiatt sokszor eltekintenek a nyirokcsomók kivételétől, vagy azokat csupán tessék-lássék távolítják el (108), pedig kellő gyakorlattal – a szerző tapasztalata szerint – megfelelően elvégezhető a műtét. Ezt a véleményt mások is osztják (109–110).

A rendkívül kövér, logó hasú nőknél a hozzáférés nehézségeit megkísérelték a hasi zsírfelület egyidejű eltávolításával (hasplasztika, apronektomia) elhárítani. *Crosbie és munkatársai* (111) 21 betegről számoltak be, és áttekintették az irodalmi adatokat. A műtét átlagos ideje ~3 óra volt, a vérvesztés és a szövődmények lényegesen nem voltak gyakoribbak. Két évvel a műtét után a betegek kétharmadának testsúlya jelentősen (átlagosan 13 kg) volt kevesebb, egyharmaduk azonban az eredeti súlyukhoz képest is hízott. A szerzők megállapítják, hogy a műtét biztonsággal végezhető, megkönnyíti a hozzáférést. A testsúlyváltozás a műtét utáni életmódtól függ.

A társbetegségek (magas vérnyomás, cukorbetegség stb.) – elmentben a kövérséggel – viszont gátat szabhatnak a beavatkozásnak: a beteg rossz általános állapota korlátozhatja a műtét beavatkozást, időben és kiterjesztésben is, például túl kockázatos az aorta körüli nyirokcsomók kivétele. A korlátozott teherbírási betegknél elegendő a méh és a függelékek eltávolítása, nem szabad veszélyeztetni a betegek életét. Már csak azért sem, mert a daganatmentes túlélési adatok ezekben az esetekben is kedvezőek (112–114).

A hastükrözéssel (laparoszópiával) végzett műtéteket korábban nem javasolták a kövér méhtrákos nők kezelésére; ez az álláspont azonban vitatható. *Rabischong és munkatársai* (115) hastükrözéssel ugyanolyan eredményesen kezelték a kövér méhtrákos betegeket, mint a has megnyitásával – ugyanakkor a műtét megterhelés kisebb volt.

A kiegészítő sugárkezelés, a medence besugárzása a kövéreknek legtöbbször nem végezhető el megfelelően, és több a szövődmény is, különösen a késői károsodások. A fő erek területének besugárzásánál ez még inkább így van (110). A hüvelyi sugárkezelés az elhízottaknál is megoldható.

KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTRÁK KIÚJULÁSA

A kövérség és a rákhalálozás vonatkozását sokan vizsgálták, és vélték összefüggést (116–117). A méhtrákra vonatkozó tanulmányokat *Ko és munkatársai* (6) elemezték, és megállapították, hogy az adatok meglehetősen szórak, ennek ellenére nem bizonyítható, hogy az elhízott I-es vagy a II-es formájú méhtrákban szenvedő nőknél a betegség gyakrabban újulna ki. Több kiújulást a korai méhtrákos esetekben mások sem

figyeltek meg (107, 118). Nem tért vissza a betegség többször a fogamzást méhmegtartó kezelésben részesülőknél sem (119).

Mindazonáltal *Calle és munkatársai* (8) előretékintő vizsgálatban, 495 méhtrákos beteg, 16 éves időszakban összegyűjtött adatait közölték; a kövéreknek rákkal kapcsolatos (cancer related) halálozást és az egyéb okok miatt is lényegesen gyakoribbnak találták. A méhtrákkal kapcsolt halálozás viszonyított értéke a kövéreknek (BMI 30–35 kg/m²) 2,53, a kórosan elhízottaknak (BMI >40 kg/m²) 6,25 volt. A magyarázat bizonytalan, nem tudjuk, hogy a zsírszövet zavarok vezet-e a ráksejtek újbóli megjelenéséhez, vagy például a műtét nem volt megfelelő a kövérség miatt.

A daganat kiújulását a szokásos kórjósati jelek (érettség, méhfalba terjedés, áttét stb.) a kövéreknek is meghatározzák, és a kiújulás helye is hasonló.

Az adatok értékelését a társbetegségek a kiújulás szempontjából is befolyásolhatják, jóllehet nem közöltek olyan megfigyeléseket, miszerint a cukorbeteg és/vagy a magas vérnyomásban szenvedő méhtrákos betegeknek gyakrabban újulna ki a daganat. A mozgásnak azonban már van jelentősége a rák kiújulás szempontjából is, legalábbis a vastagbél- és az emlőrákban: a mozgásszegény életűeknél többször újult ki a daganat (120–122). A méhtrák eseteiben nem tudunk a mozgás és a kiújulás kapcsolatát felmérő tanulmányról, ennek ellenére feltehető az összefüggés, ennek jelentősége lehet, hiszen a kövér méhtrákos betegek többsége nem végez rendszeres fizikai tevékenységet, életük mozgásszegény (123).

A cukorbetegség – *Ko és munkatársainak* (6) felmérése szerint – hátrányosan befolyásolja a méhtrákos betegek daganatmentes túlélését a G1–2-es I-es formájú méhtrákos esetekben; a G3 és a II-es formáknál azonban nem. Ez az egyetlen ilyen vizsgálat, és a hibalehetőség (más tényezők közrejátszása) sem zárható ki; következésképpen további megerősítés szükséges. Befolyásolhatja az eredményt például a gyógyszeres kezelés formája: a cukorbetegség egyes gyógyszereinek van daganatellenes hatása is, mások éppen ellenkezőleg hatnak (124). *Ko és munkatársainak* (6) eseteiben az általános túlélés (OS, overall survival) és a kiújulásmentes túlélés (RFS, recurrence free survival) a metforminnal kezeltéknél lényegesen kedvezőbb volt, a nem metforminnal kezelt cukorbeteg méhtrákos betegekénél (OS 2,3-szor, RFS 1,8-szor volt rosszabb), de nem különbözött a kiújulás időpontja. Ennek alapján úgy vélik, hogy a metformin hatását a méhtrák kiújulására nem lehet megítélni egyértelműen.

KÖVÉRSÉG ÉS A MÉHTRÁKOS BETEGEK ÉLETKILÁTÁSAI

Túlélés. Sokbeteges felmérések szerint a kövérség rontja a méhtrákos betegek túlélését a szervezet egészét érintő hátrányai, főleg a szív- és érrendszeri betegségek miatt (116, 125–126). Ezzel ellentétben a *MRC ASTEC* tanulmány szerzői nem figyeltek meg különbséget: a kövérség nem befolyásolta az I-es

formájú méhtrákos betegeknek a daganatmentes és az általános túlélést sem (107). Hozzáteszik: ez jól példázta, hogy az a tényező, amely elősegíti a rák kialakulását, nem feltétlenül rontja is annak kimenetelét. A betegeket azonban csak három évig (átlagosan 34,3 hónapig) követték; ez magyarázhatja az ellentétes megfigyeléseiket: a műtét utáni első három évben a kövérség és a következményes társbetegségek még kevésbé vezetnek halálhoz.

Arem és Irwin (127) az irodalomban fellelhető adatok elemzésével azt kutatta, hogy miként befolyásolja a betegség felismerésénél lévő elhízottság a betegek életkilátását. Négy vizsgálatban pozitív, nyolcban negatív volt az összefüggés. A szerzők úgy vélik, hogy kevés az adat érdemleges következtetésre, vagy a metaelemzés elvégzésére. Más daganatoknál (emlőrák [128–130], vastag- és végbélrák [131–133], petefészekrák [134–135] és dűlmirigyrák [136]) egységesen hátrányosnak állapították meg a kórismézéskori kövérséget.

A testsúly és a túlélés összefüggésének megállapításánál a tanulmányok zömében számoltak a társuló betegségekkel, a fizikai tevékenységgel azonban már nem. Ismeretes ugyanakkor, hogy a rendszeres mozgás nemcsak az életminőséget javítja, hanem a túlélést is (137). A kövér méhtrákos betegek nagy többsége nem mozog eleget (137), a fizikai tevékenység figyelmen kívül hagyása tehát hibalehetőség.

A fogamzásmegtartó (fertility sparing) kezelésben részesülő méhtrákos és a kóros (atípusos) méhnyálkahártya-túltengésben szenvedő betegek túlélési adatai nem különböztek a kövérségtől függően, de a kövéreknél kevesebb volt a fogamzás (119).

Életminőség (quality of life). Szemben a túlélési adatokkal, a kövérség és az életminőség viszonya egyértelmű: a kövér betegeknek sokkal több a panaszuk, az életminőségük lényegesen elmarad a nem kövér méhtrákos betegektől (138). Az életminőség arányosan romlik a túlsúlyosság mértékével: a kórosan elhízottaknál a legrosszabb (139). A fogyás a kövér méhtrákos betegek életminőségét is meghatározóan javítja (140).

Figyelemre méltó *Nevadunsky és munkatársainak* (141) a vizsgálata, akik intézetük tízéves anyagát dolgozták fel, összesen 985 méhtrákos beteg adatait elemezték abból a szempontból, hogy befolyásolja-e a metforminkezelés a méhtrákos betegek túlélését. Megállapították, hogy a II-es formájú méhtrákosban szenvedő asszonyok életkilátásai jóval kedvezőbbé váltak; az I-es formájú méhtrákos esetekben azonban nem volt különbség a túlélési adatokban a metforminnal kezelt és nem kezelt között. Lényeges, hogy a metforminnal kezelt cukorbeteg méhtrákos nők általános túlélési mutatója jobb volt a nem cukorbeteg méhtrákos betegekhez viszonyítva is. Nem világos, hogy a metformin kedvező tulajdonsága a hormonhatás (az inzulinszint csökkenése stb.) vagy közvetlen, a vegyület ráksejtek elleni hatásának a következménye. Meglepő, hogy miért nem csökkent a metforminnal kezelt, I-es formájú

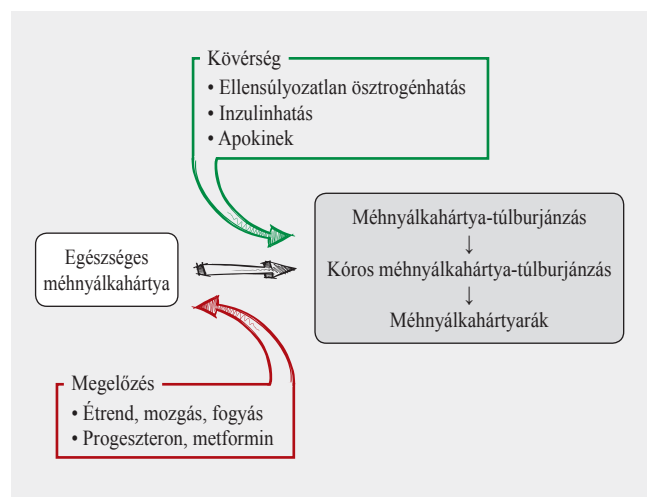
méhtrákos betegek halálozása, hiszen a metformin hatásának náluk is érvényesülni kellett volna. Valószínű, hogy érvényesült is, csak a kis esetszám miatt és mert ebben a csoportban az ötéves túlélés >90%, számszerűen nem jutott kifejezésre; további vizsgálatok szükségesek. A szerzők nem vizsgálták a metformin hatékonyságát a kövérséggel összevetve.

■ MEGBESZÉLÉS

A kövérség, mégpedig arányban a súlyfölösleggel, nemcsak a keringés és az anyagcsere betegségeit, főképpen a cukorbetegséget idézi elő, de lényeges sokféle rák keletkezésében is; közöttük a legjelentősebb a méhtrákos. A cukorbetegség és az IR független kockázati tényezője a méhtrákosnak; mindkettő sokszor fordul elő a kövéreknél, és fokozza a veszélyeztetettségét. Ennek óriási a társadalmi jelentősége, mert a népességben fenyegetően terjed a kövérség és a cukorbetegség is – már-már „kövérségjárványról” beszélnek.

A méhtrákos és a kövérség viszonya sokrétű; az 1. ábra vázlatosan szemlélteti. A kórfolyamat lényege a sejtburjánzás, amelyet a zsírs sejtekben képzett molekulák (ösztrogenek, citokinek stb.) serkentenek, nemegyszer, például az IR-nél, más molekulákkal együttesen. Közrejátszik még a mozgásszegény életmód és a helytelen táplálkozás.

A kövérek fogyása bizonyítottan csökkenti a méhtrákos és sok másféle rák keletkezését, és javítja a betegek életkilátásait. A kövérek testsúlyának 5–10%-os (9+ kg) leadása javasolt étrendi megszorításokkal és sok-sok mozgással. A fogyás mindig lassan történjék; a hirtelen súlyvesztés hátrányos, és



1. ábra. A méhtrákos és a kövérség kapcsolata és a megelőzés lehetőségei – *Schmandt és munkatársainak* módosított ábrája (142). A kövérség háromféleképpen is serkenti a méhnyálkahártya rákosodását, nevezetesen a fokozott ösztrogén- és inzulinhatás révén, valamint közvetlenül, a sejtek működését zavaró molekulák (apokinek) képzésével. Jóllehet mindegynek van szerepe, a legjelentősebb mégis az ösztrogéntúlsúly, ezért illetik az angol irodalomban hyper-estrogenic obesity-induced type of endometrial carcinogenesis elnevezéssel. A túlzott ösztrogénhatás a méhnyálkahártya túlbujánzásához, majd kóros túlbujánzáshoz vezet, a rák ebből keletkezik a sejtek genetikai egyensúlyozatlansága következtében. A megelőzésben a fogyásnak, életmódváltozásnak és a progeszteronnak van a legnagyobb jelentősége

előbb-utóbb visszajön. Ha nem sikerül fogyni az életmód-változtatásokkal, fordulhatunk gyógyszeres kezeléshez és/vagy sebészi módszerekhez. A fogyasztó műtétek mindegyikével mérsékelhető a rákképződés, és javítható a betegek életkilátása, kivált a nőknél (61, 143). Gyógyszeres kezelésre a metformin ajánlott. Ám nemcsak a betegek életkilátása, hanem az életminősége is javul a fogyás (étrendváltás, mozgás stb.) eredményeként (140); a javulás számottevő, és kiterjed a fizikai állapotra, a lelki tudatra, az önbecsülésre, az egészségtudatra stb. (144).

Mindebből következik, hogy a megfelelő étrend, a sok mozgás és kövéreknél a fölös testsúly leadása a méhtrák megelőzésének hatásos formája, jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni. Lényeges a népesség megfelelő tájékoztatása, hiszen a nők többsége nincs tisztában azzal, hogy a kövérség elősegíti a méhtrák keletkezését is (145).

Hasonlóan számottevő a méhtrákkal kezelt kövér betegek életmódjának megváltoztatása (megfelelő étrend, sok mozgás, fogyás); minden esetben javasolt a szokványos kezelés kiegészítéseként. Nagyon is megfontolandó, hogy adjunk kiegészítő kezelésként metformint a kövér méhtrákos betegeknek, akkor is, ha náluk nem mutatható ki a cukorháztartás zavara (142). Ez azért is mérlegelendő, mert a metformin sok másféle rákos beteg életkilátását is kedvezően befolyásolta. Az átlagos testsúlyú méhtrákos nők kezelése metforminnal legfeljebb a kedvezőtlen kórjóslatú esetekben jön szóba – lehetőleg klinikai vizsgálat keretében.

Jóllehet, utalnak megfigyelések arra, hogy a kövéreknél a méhtrák hajlamos a kiújulásra, mégsem valószínű, hogy a zsírszövet felszaporodása fokozná a kiújulás veszélyét, legalábbis nehéz elméleti érvekkel alátámasztani. A magyarázat inkább az lehet, hogy a kövérség miatt a betegek kezelése nem volt megfelelő. A kövérségnek az örökletes méhtrákok keletkezésében is fontos szerepe van; a kövér Lynch-II-tünetegyüttesben szenvedők az igazán veszélyeztetettek.

GYAKORLATI KÖVETKEZTETÉSEK

A méhtrák kialakulásának megakadályozása

A gyakorló nőgyógyászok feladata a kövér nők megfelelő felvilágosítása a kövérség és a méhtrák vonatkozásairól, arról, hogy a kövérség jelentősen növeli a méhtrák kialakulását, előbb-utóbb társul IR-rel, amelyből cukorbetegség fejlődik, és ez nemcsak az egészséget rontja, de még inkább fokozza a méhtrák veszélyét. Továbbá, hogy a kövér méhtrákos betegek életkilátásai rosszabbak, néha nem kezelhetők megfelelően, és hogy mindez fogyással, helyes étrenddel és mozgással megelőzhető. Ez része a nőgyógyászati rendelésnek, és nem kisebb a jelentősége, mint a méhnyakrák szűrésének, sőt az egyénre vonatkozóan még jóval nagyobb. A kövér nők testsúlyának csökkenése legalább 9 kg-mal (a kövérség mértékétől függően többel) a méhtrák és a cukorbetegség megelőzésének hatékony módszere.

A fogyás lehetőségeinek megbeszélése a felvilágosítás további része, például a PCOS-betegek tartós kezelése metforminnal, a műteti lehetőségek a fogyásra, ám mindenekelőtt az életmód-változtatás: étrendi szabályozás és sok-sok mozgás. Természetesen a fizikai megterhelés a szív-ér vagy anyagcsere-betegségben szenvedőknél csak orvosi felügyelettel javasolt.

Az ellensúlyozatlan ösztrogénhatás megszakítása progeszteron adásával a méhtrák megelőzésének leghatékonyabb módszere a kövér nőknél is. Erre a szakaszos progeszteronkezelés ajánlott (51).

Kezelési megfontolások

A műteti nehézségek miatt a kövér méhtrákos betegeket is célszerű daganatközpontokba utalni; ez egyébként mindegyik nőgyógyászati rákra vonatkozik. A gyakorlatlanság nem mentesít a felelősségtől. A lógó hasfali zsírtömeg egyidejű eltávolítása lehetséges, mindig egyedi döntés. Kockáztatni a beteg életét mindazonáltal nem szabad: veszély esetén elegendő a méh és függelékeinek az eltávolítása.

A kövér betegek műtét utáni külső besugárzása jószerivel értelmetlen, csak bajt okoz; a hüvelyboltozat helyi sugárkezelése viszont minden további nélkül végezhető, javallatai sem különböznek.

A kezelt kövér méhtrákos betegek ellenőrzése

A fogyást sok mozgással, és ésszerű táplálkozással a kezelt kövér méhtrákos betegeknek is szorgalmazni kell – a betegek egészsége és a kiújulás, sőt másféle rák keletkezésének megakadályozására is lényeges (146). Különös jelentősége lehet a fogyásnak a fogamzásmegtartó kezelések után: növelhető a fogamzás esélye. A méhtrákban szenvedőket kezelő és ellenőrző orvos kötelessége az életmód-változtatásra, a fogyásra vonatkozó előírás; ez része a beteg kezelésének. Sajnos a tapasztalat nem biztató: a kövér méhtrákos betegek fogyókúrái rendre sikertelenek, sokan meg sem kísérelnek lefogyni (147). A helyzetet szervezett foglalkozásokkal lehetne segíteni; a National Cancer Institute (NCI) és a Society of Gynecologic Oncology (SGO) meg is fogalmazott javaslatokat (148). Célszerű figyelembe venni a nemzetközi ajánlásokat, de a szervezés mindig helyi: igazodik a körülményekhez.

IRODALOM

- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083–1096.
- IARC Working Group on the evaluation of cancer-preventive strategies-Weight control and physical activity. Lyon: IARC Press, 2002.
- Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep* 2011;13:71–6. [http:// dx.doi.org/10.1007/s11912-010-0139-7](http://dx.doi.org/10.1007/s11912-010-0139-7).
- Byers T & Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13:1063–1072.

5. Pendyala S, Neff LM, Suarez-Farinas M, et al. Diet-induced weight loss reduces colorectal inflammation: implications for colorectal carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 2011;93:234-42.
6. Ko EM, Walter P, Jackson A, et al. Metformin is associated with improved survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;132:438-42.
7. Fader A, Arriba L, Frasure H, Von Gruenigen V. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol* 2009;114:121-7.
8. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
9. Quetelet LA. A treatise on man and the development of his faculties. *Obesity Research* 1994;2: 72-85.
10. Garrow J, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985;9:147-53.
11. Heiner B. Obesity and cancer – The update 2013 Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2013;27:219-27.
11. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, et al. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: An international prospective cohort study *Gynecol Oncol* 2013;130:127-31.
12. O'Lone R, Frith MC, Karlsson EK, et al. Genomic targets of nuclear estrogen receptors. *Mol Endocrinol* 2004;18:1859-75.
13. Marino M, Galluzzo P, Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription. *Curr Genomics* 2006;7:497-508.
14. Marino M, Ascenzi P, Acconcia F. S-palmitoylation modulates estrogen receptor alpha localization and functions. *Steroids* 2006;71:298-303.
15. Klotz DM, Hewitt SC, Ciana P, et al. Requirement of estrogen receptor-alpha in insulinlike growth factor-1 (IGF-1)-induced uterine responses and in vivo evidence for IGF-1/estrogen receptor cross-talk. *J Biol Chem* 2002;277:8531-7.
16. Hewitt SC, Li Y, Li L, Korach KS. Estrogen-mediated regulation of Igf1 transcription and uterine growth involves direct binding of estrogen receptor alpha to estrogen-responsive elements. *J Biol Chem* 2010;285:2676-85.
17. Rizner TL. Estrogen biosynthesis, phase I and phase II metabolism, and action in endometrial cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2013;381:124-39.
18. Tseng L, Mazella J, Mann WJ, et al. Estrogen synthesis in normal and malignant human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:1029-31.
19. Simpson ER. Aromatization of androgens in women: current concepts and findings. *Fertil Steril* 2002;77(Suppl4):S6-S10.
20. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004;108:425-32.
21. Audet-Walsh E, Lepine J, Gregoire J, et al. Profiling of endogenous estrogens, their precursors, and metabolites in endometrial cancer patients: association with risk and relationship to clinical characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E330-E339.
22. Jensen H. relationship of premordid state of nutrition to endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65:301-6.
23. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, et al. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989;129:1120-31.
24. Simpson ER, Mendelson CR. Effect of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *Am J Clin Nutr* 1987;45:290-5.
25. Szymczak J, Milewicz A, Thijssen JH, et al. Concentration of sex steroids in adipose tissue after menopause. *Steroids* 1998;63:319-21.
26. Morisset AS, Blouin K, Tchernof A. Impact of diet and adiposity on circulating levels of sex hormone-binding globulin and androgens. *Nutr Rev* 2008;66:506-16.
27. Jasonni VM, Bulletti C, Franceschetti F, et al. Analysis of estrone sulphate levels in post-menopausal women with and without endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1982;3, 206-209.
28. Jasonni VM, Bulletti C, Franceschetti F, et al. Estrone sulphate plasma levels in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Cancer* 1984;53:26698-700.
29. Naitoh K, Honjo H, Yamamoto T, et al. Estrone sulfate and sulfatase activity in human breast cancer and endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1989;33:1049-54.
30. Purohit A, Newman SP, Reed MJ. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002;4:65-9.
31. Zhang Z, Zhou D, Lai Y, et al. Estrogen induces endometrial cancer cell proliferation and invasion by regulating the fat mass and obesity-associated gene via PI3K/AKT and MAPK signaling pathways *Cancer Letters* 2012;319:89-97.
32. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013;31:2607-18.
33. Swanson CA, Potischman N, Wilbanks GD, Twigg LB, Mortel R, Bertram ML, et al. Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body size and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2(4):321-7.
34. Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, Lyu LC, McDuffie K, Liu LQ, et al. Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 1997;57(22):5077-85.
35. Kabat GC, Heo M, Miller AB et al. Scaling of weight for height in relation to risk of cancer at different sites in a cohort of Canadian women. *American Journal of Epidemiology* 2013;177: 93-101.
36. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
37. Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335:1134.
38. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev* 2002;11:1531-43.
39. Xu WH, Xiang YB, Zheng W, et al. Weight history and risk of endometrial cancer among Chinese women. *Int J Epidemiol* 2006;35:159-66.
40. Bjorge T, Engeland A, Tretli S, Weiderpass E. Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. *Int J Cancer* 2007;120:378-83.
41. McCullough ML, Patel AV, Patel R, et al. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2008; 17: 73-9.
42. Reeves KW, Carter GC, Rodabough RJ, et al. Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative. *Gynecologic Oncology* 2011;121:376-82.
43. Canchola AJ, Anton-Culver H, Bernstein L et al. Body size and the risk of postmenopausal breast cancer subtypes in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control* 2012 [Epub ahead of print].
44. Yang TY, Cairns BJ, Allen N, et al. Postmenopausal endometrial cancer risk and body size in early life and middle age: prospective cohort study. *British Journal of Cancer* 2012; 107: 169-75.
45. Xue F, Hilakivi-Clarke L, Maxwell G, et al. Longitudinal study on birthweight and the incidence of endometrial cancer. *British Journal of Cancer* 2008;98:1288-91.
46. Nagle CM, Marquart L, Bain CJ, et al. Impact of weight change and weight cycling on risk of different subtypes of endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:2717-26.
47. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1996;275:370-5.

48. Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract: results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception study. *Lancet* 1988;2:1331–5.
49. Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD008452.
50. Beining RM, Dennis LK, Smith EM, et al. Meta-analysis of intrauterine device use and risk of endometrial cancer. *Ann Epidemiol* 2008;18:492–9.
51. Bösze P. A szakaszos progeszteronkezelés jelentősége a méhnyálkahártya rákjának kivédésében *Nőgyógy Onkol* 2013;3–4:51–6.
52. Cymbaluk L, Chudecka-Gláz A, Rzepka-Górska I. Leptin levels in serum depending on body mass index in patients with endometrial hyperplasia and cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:74–7.
53. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1127–35.
54. Lacey Jr JV, Ioffe OB, Ronnett BM, Rush BB, Richesson DA, Chatterjee N, et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer* 2008;98:45–53.
55. Patel AV, Feigelson HS, Talbot JT, et al. The role of bodyweight in the relationship between physical activity and endometrial cancer: results from a large cohort of US women. *Int J Cancer* 2008;123:1877–82.
56. McTiernan A, Wu L, Chen C, et al. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1662–77.
57. Friedenreich CM, Woolcott CG, McTiernan A, et al. Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2010;28:1458–66.
59. McTiernan A, Irwin M, Vongruenigen V. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *J Clin Oncol* 2010;28:4074–80.
60. Rock CL, Flatt SW, Thomson CA, et al. Effects of a high-fiber, low-fat diet intervention on serum concentrations of reproductive steroid hormones in women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2379–87.
61. Adams TD, Stroup AM, Gress RE, et al. Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:796–802.
62. Vazquez LA, Pazos F, Berrazueta JR, et al. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:316–22.
63. Kotidis EV, Koliakos GG, Baltzopoulos VG, et al. Serum ghrelin, leptin and adiponectin levels before and after weight loss: comparison of three methods of treatment – a prospective study. *Obes Surg* 2006;16:1425–32.
64. Linkov F, Elishaev E, Edwards R, et al. Bariatric surgery-induced weight loss changes immune markers in the endometrium of morbidly obese women. *Surg Obes Relat Dis* 2014. (In press).
65. Burzawa JK, Schmeler KM, Soliman PT, et al. Prospective evaluation of insulin resistance among endometrial cancer patients. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:355.e1–7.
66. Weiderpass E, Gridley G, Persson I, Nyren O, Ekblom A, Adami HO. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer* 1997;71(3):360–3.
67. Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:276–80.
68. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007;50:1365–74. Czyzyk A, Szczepanik Z. Diabetes mellitus and cancer. *Eur J Intern Med* 2000;11:245–52.
69. Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, et al. Plasma adiponectin levels and endometrial cancer risk in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:255–63.
70. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006;106:2376–81.
71. Setiawan VW, Yang HP, Noto H, Osame K, Sasuzuki T, et al. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications* 2010;24:345.
72. Berstein LM, Kvatchevskaya JO, Poroshina TE, et al. Insulin resistance, its consequences for the clinical course of the disease, and possibilities of correction in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:687–93.
73. Mu N, Zhu Y, Wang Y, et al. Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:751–7.
74. Troisi R, Potischman N, Hoover RN, et al. Insulin and endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1997;146:476–82.
75. Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:87–95.
76. Gunter M, Hoover D, Yu H, Wassertheil-Smolter S, Manson J, Li J, et al. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(4):921–9.
77. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res* 2003;35:694.
78. Schmandt RE, Iglesias DA, Ngai Na Co NN, et al. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *Am j obstet Gynecol* doi: 10.1016/j.ajog.2011.05.042.
79. Zhang Q, Shen Q, Celestino J, et al. Enhanced estrogen-induced proliferation in obese rat endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:186.e1–8.
80. Cust AE, Allen NE, Rinaldi S, et al. Serum levels of C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and endometrial cancer risk; results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2007;120:2656–64.
81. Inoue M, Maehata E, Yano M, et al. Correlation between the adiponectin–leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005;54:281–6.
82. Ashizawa N, Yahata T, Quan J, et al. Serum leptin–adiponectin ratio and endometrial cancer risk in postmenopausal female subjects. *Gynecol Oncol* 2010;119:65–9.
83. Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, et al. Metabolic syndrome, plasma lipid, lipoprotein and glucose levels, and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 2007;14:755–67.
84. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459–69.
85. Li D, Yeung SC, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482–8.
86. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3297–302.
87. Chlebowski R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, et al. Diabetes, metformin, and breast cancer in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2012;30(23):2844–52.
88. Bodmer M, Becker C, Meier C, et al. Use of metformin and the risk of ovarian cancer: a case–control analysis. *Gynecol Oncol* 2011;123:200–4.
89. Sadeghi N, Abbruzzese J, Yeung S, et al. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:2905–12.

90. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer* 2012;12:159–69.
91. Laskov I, Drudi L, Beauchamp MC, et al. Anti-diabetic doses of metformin decrease proliferation markers in tumors of patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.06.014>.
92. Cantrell L, Zhou C, Mendivil A, et al. Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation—implications for a novel treatment strategy. *Gynecol Oncol* 2010;116(1):92–8.
93. Tan B, Adya R, Chen J, et al. Metformin treatment exerts antiinvasive and antimetastatic effects in human endometrial carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;96(3):808.
94. Dong L, Zhou Q, Zhang Z, et al. Metformin sensitizes endometrial cancer cells to chemotherapy by repressing glyoxalase I expression. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:1077–85.
95. Hanna R, Zhou C, Malloy K, et al. Metformin potentiates the effects of paclitaxel in endometrial cancer cells through inhibition of cell proliferation and modulation of the mTOR pathway. *Gynecol Oncol* 2012;125:458–69.
96. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167–74.
97. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer* 2010;46:2369–80.
98. Violet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* 2012;122:253–70.
99. Brown KA, Hunger NI, Docanto M, et al. Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:591–6.
100. Xie Y, Wang YL, Yu L, et al. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;126:113–20.
101. Obesity and LRS. PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med* 2012;30:496–506.
102. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, et al. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)* 2000;3:101–5.
103. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control* 2010;21:2303–8.
104. Schmeler KM, Soliman PT, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Endometrial cancer in young, normal-weight women. *Gynecol Oncol* 2005;99:388–92.
105. Wang Y, Xue F, Broadus RR, Tao X, Xie SS, Zhu Y. Clinicopathological features in endometrial carcinoma associated with Lynch syndrome in China. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:651–6.
106. Reeves KW, Carter GC, Rodabough RJ, et al. Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative. *Gynecol Oncol* 2011;121:376–82.
107. Crosbie EJ, Roberts C, Qian W, et al. Body mass index does not influence post-treatment survival in early stage endometrial cancer: Results from the MRC ASTEC trial *Eur J Cancer* 2012;48:853–64.
108. Giugale LE, DiSanto N, Smokin ME, et al. Beyond mere obesity: Effect of increasing obesity classifications on hysterectomy outcomes for uterine cancer/hyperplasia. *Gynecol. Oncol.* 2012;127:326–31.
109. Pavelka JC, Ben-Shachar I, Fowler JM, et al. Morbid obesity and endometrial cancer: surgical, clinical, and pathologic outcomes in surgically managed patients. *Gynecol Oncol* 2004;95:588–92.
110. Martra F, Kunos C, Gibbons H, et al. Adjuvant treatment and survival in obese women with endometrial cancer: An international collaborative study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:89.e1–89.e8.
111. Crosbie EJ, Estabragh ZR, Murphy J, et al. Apronectomy combined with laparotomy for morbidly obese endometrial cancer patients *Surg Oncol* 2011;20:187–93.
112. Everett E, Tamimi H, Greer B, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:150–7.
113. Fader AN, Michener CM, Giannios N, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy in endometrial cancer: surgical and survival outcomes. *J Min Inv Gynecol* 2009;16(3):333–9.
114. Gehrig PA, Cantrell LA, Shafer A, et al. What is the optimal minimally invasive surgical procedure for endometrial cancer staging in the obese and morbidly obese woman? *Gynecol Oncol* 2008;111:41–5.
115. Rabischong B, Larrain D, Canis M, et al. Long-Term Follow-Up After Laparoscopic Management of Endometrial Cancer in the Obese: A Fifteen-Year Cohort Study. *J Min Inv Gynecol* 2011;18: 589–96.
116. Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335:1134.
117. Bessonova L, Marshall SF, Ziogas A, et al. The association of body mass index with mortality in the California teachers study. *Int J Cancer* 2011. Epub ahead of print.
118. von Gruenigen VE, Tian C, Frasure H, Waggoner S, Keys H, Barakat RR. Treatment effects, disease recurrence, and survival in obese women with early endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;107:2786–91.
119. Gadducci A, Spirito N, Baroni E, et al. The fertility-sparing treatment in patients with endometrial atypical hyperplasia and early endometrial cancer: a debated therapeutic option. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:683–91.
120. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005;293:2479–86.
121. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:3527–34.
122. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006;24:3535–41.
123. Basen-Engquist K, Scruggs S, Jhingran A, et al. Physical activity and obesity in endometrial cancer survivors: associations with pain, fatigue, and physical functioning. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:288.e1–288.e8.
124. Johnson JA, Carstensen B, Witte D, et al. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia* 2012;55:1607–18.
125. Chia VM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM. Obesity, diabetes, and other factors in relation to survival after endometrial cancer diagnosis. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:441–6.
126. Ward KK, Shah NR, Saenz CC, McHale MT, Alvarez EA, Plaxe SC. Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2012;126:176–9.
127. Arem H & Irwin ML. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review. *International Journal of Obesity (London)* 2012 [Epub ahead of print].
128. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and metaanalysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123(3):627–35.
129. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(1):25–31.
130. Sestak I, Distler W, Forbes JF, et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol* 2010;28(21):3411–5.
131. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(22):1647–54.

132. Haydon AM, Macinnis RJ, English DR, Morris H, Giles GG. Physical activity, insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3, and survival from colorectal cancer. *Gut* 2006;55(5):689–94.
133. Sinicrope FA, Foster NR, Sargent DJ, O'Connell MJ, Rankin C. Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin Cancer Res* 2010;16(6):1884–93.
134. Kjaerbye-Thygesen A, Frederiksen K, Hogdall EV, et al. Smoking and overweight: negative prognostic factors in stage III epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(4):798–803.
135. Pavelka JC, Brown RS, Karlan BY, et al. Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2006;107(7):1520–4.
136. Gong Z, Agalliu I, Lin DW, Stanford JL, Kristal AR. Obesity is associated with increased risks of prostate cancer metastasis and death after initial cancer diagnosis in middle-aged men. *Cancer* 2007;109(6):1192–202.
137. Modesitt SC, Geffell DL, Via J, et al. Morbidly obese women with and without endometrial cancer: Are there differences in measured physical fitness, body composition, or hormones? *Gynecol Oncol* 2012; 124:431–6.
138. Oldenburg CS, Boll D, Nicolajje KAH, et al. The relationship of body mass index with quality of life among endometrial cancer survivors: A study from the population-based PROFILES registry. *Gynecol Oncol* 2013;129:216–21.
139. Smits A, Lopes A, Das N, et al. The impact of BMI on quality of life in obese endometrial cancer survivors: Does size matter? *Gynecol Oncol* 2014;132:137–41.
140. McCarroll ML, Armbruster S, Frasure HE, et al. Self-efficacy, quality of life, and weight loss in overweight/obese endometrial cancer survivors (SUCCEED): A randomized controlled trial *Gynecol Oncol* 2014;132:397–402.
141. Nevadunsky NS, Van Arsdale A, Strickler HD, et al. Metformin use and endometrial cancer survival. *Gynecol Oncol* 2014;132:236–40.
142. Schmandt RE, Iglesias DA; Ngai Na Co NN, et al. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *Am j obstet Gynecol* doi: 10.1016/j.ajog.2011.05.042.
143. Sjostrom L, Gummesson A, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol* 2009;10:653–62.
144. Basen-Engquist K, Carmack C, Brown J, et al. Response to an exercise intervention after endometrial cancer: Differences between obese and non-obese survivors. *Gynecol Oncol* 2014;133:48–55.
145. Soliman PT, Bassett RL Jr, Wilson EB, et al. Limited public knowledge of obesity and endometrial cancer risk: what women know. *Obstet Gynecol* 2008;112:835–42.
146. Hawkes AL, Quinn M, Gebiski V, et al, Improving treatment for obese women with early stage cancer of the uterus: Rationale and design of the levonorgestrel intrauterine device ± Metformin ± weight loss in endometrial cancer (feMME) trial, *Contemp Clin Trials* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2014.06.014>.
147. Blanchard CM, Courneya KS, Stein K. American Cancer Society's SCS-II. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J Clin Oncol* 2008;26:2198–204.
148. National Cancer Institute. Research-Tested Intervention Program (RTIPs). Moving Science Into Programs For People. <<http://Rtips.Cancer.Gov/Rtips/>>. Retrieved 19 February 2013. The Society of Gynecologic Oncology (SGO) recently developed recommendations for physical activity for cancer survivors to help guide survivorship treatment.

MEGHÍVÓ

Orvosi nyelv az ókorban

Tudományos rendezvény az ókori keleti és a görög orvosi nyelvről

2014. november 28., MTA Székház

Orvosi nyelv az ókorban

Tudományos rendezvény az ókori keleti és a görög orvosi nyelvről

az MTA Nyelv- és Irodalomtudományok Osztálya, az Orvosi Tudományok Osztálya, a PPKE BTK Mezőpotámiai orvosi szövegek kutatócsoport, a Magyar Orvosi Nyelv című folyóirat és az Európai Négyógyászati Rák Akadémia szervezésében

Időpont 2014. november 28. 9.00–15.00
Helyszín MTA Székház
Elnökök *Bácskay András, Bősze Péter*

Program

<p>Bevezető 9.00–9.15 <i>Bősze Péter</i> Gondolatok az egyetemes orvosi nyelvről</p> <p>Mezőpotámiai orvoslás 9.15–9.45 <i>Bácskay András, PPKE</i> A „gyógyító kezelés” (<i>bultu</i>) fogalma a mezőpotámiai orvosi szövegekben</p> <p>9.45–10.15 <i>Esztári Réka, PPKE</i> A női bajok terminológiája az ókori Mezőpotámiai orvosi szövegekben</p> <p>10.15–11.45 Kávészünet</p> <p>Egyiptomi orvoslás 11.45–12.15 <i>Györy Hedvig,</i> Szépművészeti Múzeum Egyiptomi orvosi szövegek</p>	<p>Zsidó orvoslás 12.15–12.45 <i>Fröhlich Ida, PPKE</i> Félelem, szorongás (<i>pahad</i>) az ókori zsidó forrásokban</p> <p>12.45–13.15 Kávészünet</p> <p>Görög orvoslás 13.15–13.45 <i>Úradvohl Edina, SOTE</i> Delphys, hystera, métra. Hol lakik a magzat?</p> <p>13.45–14.15 <i>Németh György, ELTE</i> Mivel gondolkodunk, mivel érzünk? Ez frenetikus!</p> <p>Kínai orvoslás 14.15–14.45 <i>Földi Attila, buddhista tanító</i> Farmakognózia az ősi Kínában gyógyszerkönyvi példák alapján</p> <p>Zárszó <i>Bácskay András</i></p>
--	--

TOVÁBBI TUDNIVALÓK
A részvétel ingyenes, de a szervezők előzetes jelentkezést kérnek.

JELENTKEZÉS
Bácskay András – bacsokay.andras@btk.ppke.hu

