UNIVERSITY OF HELSINKI

https://helda.helsinki.fi

Naisen rasvakudoksen endokrinologiaa - steroidihormonimetabolian yhteys rintasyöpään

Savolainen-Peltonen, Hanna; Tikkanen, Matti J.; Mikkola, Tomi

2016
Suomen lääkäriliitto
http://hdl.handle.net/10138/230001
Savolainen-Peltonen, H, Tikkanen, M J & Mikkola, T 2016, 'Naisen rasvakudoksen endokrinologiaa - steroidihormonimetabolian yhteys rintasyöpään', Suomen lääkärilehti, Vuosikerta. 71, Nro 23, Sivut 1687-1693. < http://www.fimnet.fi/cl/laakarilehti/pdf/2016/SLL232016-1687.pdf >

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository. https://helda.helsinki.fi
This is an electronic reprint of the original article.
This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.
Please cite the original version.

HANNA SAVOLAINEN-PELTONEN
LT
HUS Naistenklinikka ja Helsingin yliopisto
Folkhälsanin tutkimuskeskus, Biomedicum Helsinki
hanna.savolainen-peltonen@hus.fi

MATTI J. TIKKANEN
LKT, prof. emeritus
Helsingin yliopisto
Folkhälsanin tutkimuskeskus, Biomedicum Helsinki

TOMI MIKKOLA
LT, dosentti
HUS Naistenklinikka ja Helsingin yliopisto
Folkhälsanin tutkimuskeskus, Biomedicum Helsinki

Naisen rasvakudoksen endokrinologiaa – steroidihormonimetabolian yhteys rintasyöpään

- Rasvakudos on elimistömme suurin endokriininen elin.
- Hormonaalinen säätely vaikuttaa rasvakudoksen toimintaan ja kertymiseen, joka on erilaista naisilla ja miehillä sekä kehon eri osissa. Rasvakudos on myös merkittävä steroidihormonien lähde, etenkin vaihdevuosien jälkeen.
- Lihavuus aiheuttaa rasvakudoksen toiminnassa muutoksia, muun muassa kroonisen tulehdusreaktion. Häiriöt rasvakudoksen toiminnassa voivat olla yhteydessä kroonisten sairauksien, kuten rintasyövän, diabeteksen sekä sydän- ja verisuonitautien syntyyn ja niiden pahenemiseen.
- Rasvakudoksen hormonitoiminnan ja rasvasolujen tuottamien välittäjäaineiden, adipokiinien, tutkiminen auttaa ymmärtämään paremmin lihavuuteen liittyvien sairauksien patofysiologiaa ja luo uusia hoitomahdollisuuksia.

Rasvakudosta on pidetty aikaisemmin pääasiassa lämmöneristeenä ja energiavarastona, mutta sen merkitys endokriinisesti aktiivisena kudoksena on viime vuosina käynyt ilmeiseksi. Rasvasolut erittävät lukuisia hormoneja ja muita välittäjäaineita, jotka säätelevät sekä parakriinisesti että endokriinisesti aineenvaihduntaa ja useiden kudosten toimintaa.

Rasvakudoksen toiminta on naisilla ja miehillä sekä kehon eri osissa erilaista ja muuttuu myös iän myötä. Lihavuus on maailmanlaajuisesti yksi merkittävimmistä terveysongelmista ja viidenneksi yleisin kuolinsyy. Maailman terveysjärjestön mukaan vuonna 2014 yli 1,9 miljardia (39 %) aikuista oli ylipainoisia (painoindeksi 25–29,9), ja heistä noin kolmannes oli lihavia (painoindeksi ≥ 30). Kun mitataan toimintakykyisiä elinvuosia (DALY, disability adjusted life years), on lihavuus riskitekijänä noussut maailmanlaajuisesti jo kolmannelle sijalle (1) ja Suomessa toiselle sijalle heti kohonneen verenpaineen jälkeen.

Suomalaisista naisista noin 46 % ja miehistä noin 66 % on ylipainoisia ja joka viides suomalainen on lihava (2). Lihavuuden riskejä tarkasteltaessa oleellista on myös rasvakudoksen jakautuminen: erityisesti vyötärölihavuuteen (naisilla vyötärönympärys yli 88 cm) liittyy metabolisia riskejä (3). Lihavuuteen liittyviä kroonisia sairauksia ovat diabetes, sydän- ja verisuonitaudit, tietyt syöpäsairaudet (kuten rintasyöpä), uniapnea, nivelrikko, kuukautishäiriöt ja lapsettomuus, kihti, syvä laskimotukos sekä keuhkoembolia. Rasvakudoksen endokrinologisten erityispiirteiden selvittäminen auttaa ymmärtämään paremmin näiden kroonisten sairauksien patofysiologiaa sekä mahdollisesti auttaa löytämään keinoja näiden sairauksien ennaltaehkäisyyn ja hoitoon.

Tässä katsauksessa käsittelemme erityisesti naisen rasvakudoksen toimintaa. Edellä mainituista kroonisista sairauksista keskitymme tarkemmin rintasyöpään, joka on naisten yleisin syöpäsairaus.

Naisten ja miesten rasvakudoksen jakautuminen ja toiminta ovat erilaisia

Rasvakudos on elimistömme suurin ”rauhanen”, sillä sen osuus kehon suhteellisesta painosta on normaalipainoisilla naisilla noin 36 % ja miehillä noin 24 %, mutta osuus voi vaihdella huomattavasti (5–60 %) (4,5). Noin 80 % rasvakudoksesta sijaitsee ihonalaiskerroksessa, etenkin vyötärön, reisien ja pakaroiden alueella. Vatsapaidasta, suoliliepeen rasvasta sekä perirenaalisesta, epikardiaalisesta ja retroperitoneaalisesta rasvasta koostuvaa viskeraalirasvaa on naisilla noin 5–10 % ja miehillä noin 10–20 % koko kehon rasvamäärästä (5). Lisäksi tunnetaan kaksi histologisesti ja toiminnallisesti erilaista rasvakudostyyppiä: valkoinen ja ruskea rasva. Tässä katsauksessa keskitytään valkoiseen

KIRJALLISUUTTA
1 GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. Lancet 2015;386:2287–323.
2 Männistö S ym. Suomalaisten lihavuus ennen ja nyt. Tutkimuksesta tiiviisti. Helsinki: THL 2012;4.
3 Alberti KG ym. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention ym. Circulation 2009;120:1640–5.
4 Larsson I ym. Body composition in the SOS (Swedish Obese Subjects) reference study. Int J Obes 2004;28:1317–24.
5 Lee M ym. Adipose tissue heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. Mol Asp Med 2013;34:1–11.
6 Arner P ym. Expression of lipoprotein lipase in different human subcutaneous adipose tissue regions. J Lipid Res 1991;32:423–9.
7 Ramirez ME ym. Evidence for sex steroid inhibition of lipoprotein lipase in men: comparison of abdominal and femoral adipose tissue. Metab Clin Exp 1997;46:179–85.

VERTAISARVIOITU

Adipokiinit osallistuvat ruokahalun ja energiatasapainon säätelyyn sekä moneen muuhun aineenvaihdunnan toimintoon.

8 Richelsen B. Increased ß2- but similar ß-adrenergic receptor activities in subcutaneous gluteal adipocytes from females compared with males. Eur J Clin Invest 1986;16:302–9.
9 Richelsen B ym. Regional differences in triglyceride breakdown in human adipose tissue: Effects of catecholamines, insulin, and prostaglandin E2. Metab Clin Exp 1991;40:990–6.
10 Pedersen SB ym. Estrogen controls lipolysis by up-regulating α2A-adrenergic receptors directly in human adipose tissue through the estrogen receptor α. implications for the female fat distribution. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1869–78.
11 Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. Mol Cell Endocrinol 2015;402:113–19.
12 Dye L, Blundell JE. Menstrual cycle and appetite control: implications for weight regulation. Hum Reprod 1997;12:1142–51.
13 Davis SR ym. Understanding weight gain at menopause. Climacteric 2012;15:419–29.
14 Yüksel H ym. Effects of oral continuous 17ß-estradiol plus norethisterone acetate replacement therapy on abdominal subcutaneous fat, serum leptin levels and body composition. Gynecol Endocrinol 2006;22:381–7.
15 Crawford SL ym. A longitudinal study of weight and the menopause transition: results from the Massachusetts Women's Health Study. Menopause 2000;7:96–104.
16 Norman RJ ym. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: Weight and body fat distribution. Cochrane Database Syst Rev 2000:(2):CD001018.
17 Davis KE ym. The sexually dimorphic role of adipose and adipocyte estrogen receptors in modulating adipose tissue expansion, inflammation, and fibrosis. Mol Metab 2013;2:227–42.
18 Gavin KM ym. Estrogen receptor protein content is different in abdominal than gluteal subcutaneous adipose tissue of overweight-to-obese premenopausal women. Metab Clin Exp 2013;62:1180–8.
19 Xu Y ym. Distinct hypothalamic neurons mediate estrogenic effects on energy homeostasis and reproduction. Cell Metab 2011;14:453–65.

rasvakudokseen: se on löyhää sidekudosta, jonka yleisin solutyyppi on rasvasolu, adiposyytti. Lisäksi rasvakudoksessa on rasvasolujen esiasteita (preadiposyytteja), tulehdussoluja, endoteelisoluja ja epiteelisoluja.

Rasvakudoksen jakautuminen ja toiminta kehossa ovat naisilla ja miehillä erilaisia. Kun miehillä rasvakudosta on vyötärön seudussa ja vatsaontelon sisällä, naisilla rasva sijoittuu ihonalaiskerrokseen, etenkin lantion ja reisien alueelle. Rasvan varastoitumista säätelee lipoproteiinilipaasi (LPL) -entsyymi, jonka aktiivisuus on naisilla suurempi lantion ja reisien rasvakudoksessa kuin vyötärön alueella (6). Testosteroni sen sijaan vähentää LPL:n aktiivisuutta miehen reiden ihonalaisrasvakudoksessa (7). Rasvakudoksessa on myös lipolyyttisiä β1–2- ja antilipolyyttisiä α2-adrenergisiä reseptoreita (8,9). Nämä reseptorit jakautuvat eri tavalla naisen ja miehen ihonalais- ja viskeraalirasvakudoksessa. Estrogeeni lisää α2-adrenergisten reseptorien määrää ihonalaiskudoksessa (10).

Estrogeeni- ja progesteronitasojen muutokset kuukautiskierron aikana säätelevät ruokahalua ja energiansaantia (11). Nämä ovat matalimmillaan ovulaatiovaiheessa, kun verenkierron estrogeenitaso on korkea. Toisaalta energiansaannin on osoitettu lisääntyvän kuukautiskierron luteaalivaiheessa, kun estrogeenipitoisuus pienenee (11,12). Vaihdevuosien jälkeen, kun munasarjojen estrogeenituotanto loppuu, rasvakudoksen suhteellinen osuus kehon painosta kasvaa, ja rasvakudosta alkaa myös naisilla kerääntyä vyötärölle ja vatsaonteloon. Rasvakudoksen jakautumisen muutokset on yhdistetty pienentyneeseen estrogeenipitoisuuteen, sillä hormonikorvaushoitoa käyttävillä naisilla ei vyötärönympäryksen kasvua ole todettu (13,14). Myös eläinkokeiden tulokset tukevat olettamusta, että estrogeenin puutos johtaa viskeraalirasvan lisääntymiseen, mikä puolestaan on estettävissä estrogeenihoidolla (13). Pienen estrogeenipitoisuuden vaikutuksesta vaihdevuosissa usein havaittavaan painonnousuun ei sen sijaan ole näyttöä, vaan painonnousu yhdistetään ikääntymiseen yleensä (15,16). Hormonihoito ei vaikuta ikääntymiseen liittyvään painonnousuun (16).

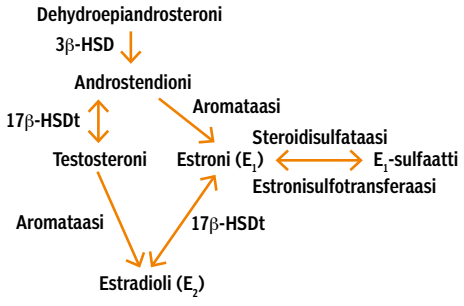
Rasvakudoksen estrogeenireseptorit (ERα ja ERβ) vaikuttavat kehon rasvan jakautumiseen. Tutkimukset poistogeenisillä hiirillä ovat osoittaneet, että ERα:n puuttuminen johtaa kehon rasvamäärän, erityisesti viskeraalirasvan, lisääntymiseen ja metabolisen oireyhtymän kehittymiseen (17). Estrogeenien lipolyyttiset vaikutukset välittyvät siis pääasiassa ERα:n kautta. ERβ sen sijaan saattaa vaimentaa ERα:n kautta välittyvää lipolyysiä (17). Ennen vaihdevuosia naisilla on viskeraalirasvassa enemmän ERα:aa kuin ERβ:aa, kun taas lantion alueella näiden reseptorien suhde on päinvastainen (18). Miehillä taas on todettu suhteellisesti vähemmän ERα:aa viskeraalirasvassa kuin naisilla. Myös aivojen hypotalamusalueen estrogeenireseptorit voivat vaikuttaa rasvakudoksen muodostumiseen kehon eri osissa säätelemällä viskeraalirasvan ja subkutaanirasvan sympaattista hermotusta ja edelleen lämmöntuotantoa (19).

Estrogeenit siis vaikuttavat rasvakudoksen jakautumiseen ja toimintaan, mutta rasvakudos on myös estrogeenien ja muiden steroidihormonien lähde. Ennen vaihdevuosi-ikää valtaosa elimistön estrogeeneista tuotetaan munasarjoissa. Vaihdevuosien aikana munasarjojen toiminta kuitenkin hiipuu, verenkierron estradiolipitoisuus pienenee ja toisaalta estronin ja est-

KUVIO 1.

Yksinkertaistettu kaavio estrogeenien synteesiin johtavasta steroidihormoniaineenvaihdunnasta rasvakudoksessa.

HSD = hydroksisteroididehydrogenaasi



20 Zhang Y ym. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372:425–32.
21 Clément K ym. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature 1998;392:398–401.
22 Yamauchi T ym. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med 2001;7:941–6.
23 Li S ym. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2009;302:179–88.
24 Karastergiou K, Mohamed-Ali V. The autocrine and paracrine roles of adipokines. Mol Cell Endocrinol 2010;318:69–78.
25 Liedtke S ym. Postmenopausal sex hormones in relation to body fat distribution. Obesity 2012;20:1088–95.
26 Macdiarmid F ym. Stimulation of aromatase activity in breast fibroblasts by tumor necrosis factor. Mol Cell Endocrinol 1994;106:17–21.
27 Wang X ym. Prostaglandin E2 inhibits p53 in human breast adipose stromal cells: a novel mechanism for the regulation of aromatase in obesity and breast cancer. Cancer Res 2015;75:645–55.
28 Wake DJ ym. Intra-adipose sex steroid metabolism and body fat distribution in idiopathic human obesity. Clin Endocrinol 2007;66:440–6.
29 Wang F ym. 17β-estradiol and estradiol fatty acyl esters and estrogen-converting enzyme expression in adipose tissue in obese men and women. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4923–31.
30 Karim R ym. Association of endogenous sex hormones with adipokines and ghrelin in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:508–15.
31 Ferlay J ym. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013;49:1374–403.
32 Neuhouser ML ym. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. JAMA Oncol 2015;1:611–21.
33 Robinson PJ ym. Obesity is associated with a poorer prognosis in women with hormone receptor positive breast cancer. Maturitas 2014;79:279–86.
34 Calle EE ym. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. New Engl J Med 2003;348:1625–38.
35 Lyytinen H, Ylikorkala O. Vaihdevuosi-iän hormonihoito ja rintasyöpäriski: uutta tietoa Suomesta. Duodecim 2011;127:235–42.

ronisulfaatin suhteelliset osuudet verenkierrossa kasvavat. Vaihdevuosien jälkeen aktiivisia estrogeeneja ja androgeeneja tuotetaan perifeerisissä kudoksissa, kuten rasvakudoksessa, aivoissa ja luussa. Ne muodostuvat verenkierrossa kiertävistä esiasteista, kuten dehydroepiandrosteronista ja estronisulfaatista (kuvio 1). Näiden steroidihormonien vaikutusten uskotaan välittyvän pääasiassa parakriinisesti kohdekudoksessa.

Adipokiinit ovat rasvakudoksen välittäjäaineita

Rasvasolujen erittämiä välittäjäaineita kutsutaan yhteisellä nimellä adipokiinit. Näitä molekyylejä tunnetaan nykyisin jo useita kymmeniä. Adipokiinit vaikuttavat rasvasolujen toimintaan parakriinisesti, mutta rasvakudoksen runsaan verisuonituksen vuoksi ne kulkeutuvat myös systeemiseen verenkiertoon. Adipokiinit osallistuvat ruokahalun ja energiatasapainon säätelyn lisäksi myös immuniteetin, insuliiniherkkyyden, angiogeneesin, verenpaineen, lipidimetabolian ja veren hyytymisen säätelyyn (kuvio 2).

Tunnetuin adipokiini on leptiini, jota tuotetaan erityisesti rasvakudoksessa, ja sen määrä lisääntyy suhteessa rasvakudoksen määrään. Rasvakudoksesta leptiiniä erittyy verenkiertoon, jonka kautta se vaikuttaa hypotalamukseen hilliten ruokahalua. Rasvakudoksen ja hypotalamuksen välillä on siis aktiivinen palautejärjestelmä, joka säätelee kehon painoa. Tätä ajatusta tukee havainto, että leptiinin tai leptiinireseptorin puuttuminen johtaa jyrsijöillä lihavuuteen (20). Ihmisillä leptiinin puutostila löytyy kuitenkin vain noin 5–10 %:lla vaikeasti lihavista (21), ja toisaalta lihavuuteen voi liittyä leptiiniresistenssi.

Leptiinin ohella yksi tunnetuimmista adipokiineista on adiponektiini. Se on rasvasolujen erittämä peptidihormoni, jonka vaikutukset välittyvät adiponektiinireseptorien (AdipoR1 ja AdipoR2) kautta. Näitä reseptoreita on erityisesti maksassa, haimassa ja luurankolihaksissa. Adiponektiinipitoisuudet korreloivat negatiivisesti painoindeksiin ja kehon rasvamäärään. Adiponektiini lisää insuliiniherkkyyttä ja sillä on anti-inflammatorisia vaikutuksia (22). Suuret adiponektiinipitoisuudet assosioituvatkin pienentyneeseen tyypin 2 diabetesriskiin (23).

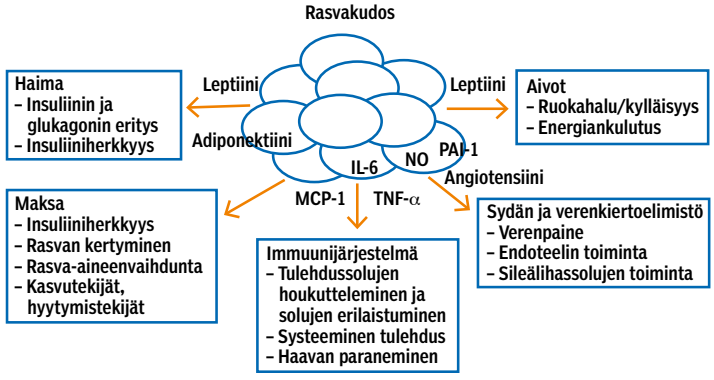
Lihavuuteen liittyy rasvakudoksen toiminnan häiriö

Kehon lisääntynyt rasvamäärä, erityisesti viskeraalitilassa, johtaa rasvakudoksen krooniseen tulehdustilaan. Liiallinen energiansaanti johtaa rasvasolujen turpoamiseen ja solukuolemaan,

KUVIO 2.

Rasvakudoksen erittämät adipokiinit säätelevät useita elimistön toimintoja.

IL = interleukiini, MCP = macrophage chemoattractant protein (monosyyttejä houkutteleva kemotaktinen proteiini, NO = typpioksidi, PAI = plasminogeenin aktivaattorin inhibiittori, TNF= tuumorinekroositekijä).



36 Falk RT ym. Sex steroid hormone levels in breast adipose tissue and serum in postmenopausal women. Breast Cancer Res Treat 2012;131:287–94.
37 Schairer C ym. Quantifying the role of circulating unconjugated estradiol in mediating the body mass index-breast cancer association. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016;25:105–13.
38 Haynes BP ym. Intratumoral estrogen disposition in breast cancer. Clin Cancer Res 2010;16:1790–801.
39 Van Landeghem AAJ ym. Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant human breast tissue. Cancer Res 1985;45:2900–6.
40 Chetrite GS ym. Comparison of estrogen concentrations, estrone sulfatase and aromatase activities in normal, and in cancerous, human breast tissues. J Steroid Biochem Mol Biol 2000;72:23–7.
41 Pasqualini JR, Chetrite GS. Recent insight on the control of enzymes involved in estrogen formation and transformation in human breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2005;93:221–36.
42 Labrie F. All sex steroids are made intracellularly in peripheral tissues by the mechanisms of intracrinology after menopause. J Steroid Biochem Mol Biol 2015;145:133–38.
43 Szymczak J ym. Concentration of sex steroids in adipose tissue after menopause. Steroids 1998;63:319–21.
44 Savolainen-Peltonen H ym. Breast adipose tissue estrogen metabolism in postmenopausal women with or without breast cancer. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:E2661–7.
45 Rosner W ym. Challenges to the measurement of estradiol: an endocrine society position statement. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:1376–87.
46 Wang YY ym. Adipose tissue and breast epithelial cells: a dangerous dynamic duo in breast cancer. Cancer Lett 2012;324:142–51.
47 Strong AL ym. Leptin produced by obese adipose stromal/stem cells enhances proliferation and metastasis of estrogen receptor positive breast cancers. Breast Cancer Res 2015;17:112.
48 Sierra-Honigmann MR ym. Biological action of leptin as an angiogenic factor. Science 1998;281:1683–6.
49 Cao R, Brakenhielm E ym. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:6390–5.
50 Garofalo C, Koda M, Cascio S ym. Increased expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: possible role of obesity-related stimuli. Clin Cancer Res 2006;12:1447–53.

mikä houkuttelee rasvakudokseen makrofageja (24). Muuttuneet rasvasolut ja aktivoituneet makrofagit tuottavat tulehduksenvälittäjäaineita ja muita adipokiineja, jotka muuttavat rasvakudoksen normaalia tasapainoa ja johtavat muun muassa insuliiniresistenssin, endoteelin toimintahäiriön ja hapenpuutteen kehittymiseen (kuvio 3). Nämä muutokset voivat häiritä myös rasvakudoksen normaalia steroidihormonimetaboliaa, ja vaihdevuodet ohittaneilla naisilla lihavuuteen onkin liitetty suurentuneita verenkierron estrogeenipitoisuuksia (25).

Estrogeenien uskotaan olevan peräisin juuri rasvakudoksesta, sillä leptiinin ja sytokiinien on todettu lisäävän aromataasigeenin ilmentymistä solumalleissa (26,27) ja rasvakudoksen aromataasiaktiivisuuden on todettu lisääntyvän suhteessa painoindeksiin (28,29). Myös 17β-hydroksisteroidi dehydrogenaasin (17β-HSD tyyppi 1) lähetti-RNA-pitoisuudet ovat lihavien naisten viskeraalirasvakudoksessa suurempia kuin normaalipainoisilla naisilla (29). Tämä entsyymi katalysoi estronin muuttumista aktiiviseksi estradioliksi. Äskettäin osoitettiin, että leptiini ja adiponektiini assosioituvat verenkierron estrogeenitasoihin vaihdevuodet ohittaneilla naisilla (30) painoindeksistä riippumatta. Ilmiö viittaa siihen, että menopaussi itsessään voisi vaikuttaa adipokiinitasoihin. Toistaiseksi eri adipokiinien yhteys estrogeeniaineenvaihduntaan tunnetaan kuitenkin melko huonosti.

Rasvakudoksen ja sen hormoniaineenvaihdunnan merkitys rintasyövässä

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpäsairaus ja sen ilmaantuvuus kasvaa merkittävästi vaihdevuosien jälkeen. Suomessa rintasyöpään sairastuu vuosittain yli 4 000 naista. Rintasyövän ilmaantuvuus on maailmanlaajuisesti kasvanut vuodesta 2008 noin 20 % (31). Tämän uskotaan ainakin osittain liittyvän lihavuusongelman lisääntymiseen. Ylipainon ja etenkin vaihdevuosi-iän jälkeen ilmaantuvan vyötärölihavuuden tiedetään lisäävän hormonireseptoripositiivisen rintasyövän riskiä (32). Riski on suurin, kun painoindeksi on yli 35 (riskisuhde 1,86; 95 %:n LV 1,60–2,17), ja jo viiden prosentin painonnousu normaalipainosta lisää rintasyövän riskiä.

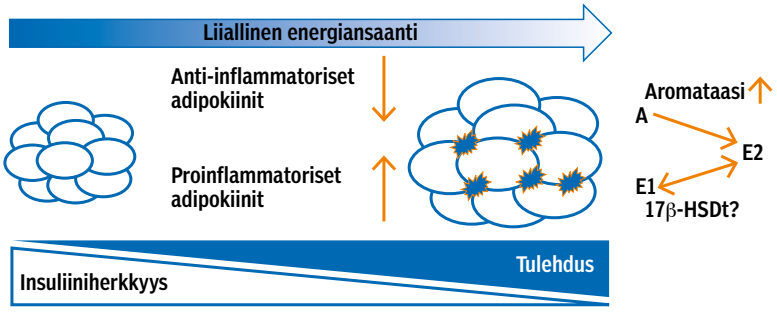
Lihavuuteen liittyy myös rintasyövän ennusteen huononeminen (32,33) sekä merkittävästi suurempi riski kuolla rintasyöpään verrattuna normaalipainoisiin naisiin (34). Tämä riski kasvaa suhteessa painoindeksiin: kun se on yli 40, suhteellinen kuolemanriski on 2,32 (95 %:n LV 1,54–3,50). Rintasyövän ja vaihdevuosien hormonikorvaushoidon yhteyttä on tutkittu paljon. Estrogeeni-progestiiniyhdistelmähoidon käyttöön liittyy suurempi rintasyövän riski kuin pelkän estrogeenihoidon käyttöön (35). Hormonikorvaushoito ei kuitenkaan lisää lihavuuden aiheuttamaa syöpäriskiä (32).

Rintasyövän etiologiaan liitetään yleisesti pitkäaikainen estrogeenialtistus, ja vaihdevuo-

KUVIO 3.

Rasvakudoksessa painonnousun myötä tapahtuvat muutokset.

A = androgeeni, E2 = estradioli, E1 = estroni; HSD = hydroksisteroididehydrogenaasi



51 Mantzoros C ym. Adiponectin and breast cancer risk. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1102–7.
52 Vona-Davis L ym. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. Obes Rev 2007;8:395–408.
53 Farooqi IS ym. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. New Engl J Med 1999;341:879–84.
54 Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. Metab Clin Exp 2015;64:131–45.
55 Onur I ym. Serum omentin 1 level is associated with coronary artery disease and its severity in postmenopausal women. Angiology 2014;65:896–900.
56 Campbell KL ym. Gene expression changes in adipose tissue with diet-and/or exercise-induced weight loss. Cancer Prev Res 2013;6:217–31.
57 You T ym. Regional adipose tissue hormone/cytokine production before and after weight loss in abdominally obese women. Obesity 2014;22:1679–84.
58 Saarinen N, Mäkelä S. Lihavuuden vaikutus estrogeenisignalointiin ja rintasyöpäriskiin. Suom Lääkäril 2014;69:1561–6.
59 Ioannides SJ ym. Effect of obesity on aromatase inhibitor efficacy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2014;147:237–48.
60 Schech A ym. A nude mouse model of obesity to study the mechanisms of resistance to aromatase inhibitors. Endocr Relat Cancer 2015;22:645–56.
61 Col NF ym. Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review. Breast Cancer Res Treat 2012;135:639–46.
62 Brown KA ym. Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase. Breast Cancer Res Treat 2010;123:591–96.
63 Rice S ym. Dual effect of metformin on growth inhibition and oestradiol production in breast cancer cells. Int J Mol Med 2015;35:1088–94.
64 Goodwin PJ, Stambolic V. Obesity and insulin resistance in breast cancer – chemoprevention strategies with a focus on metformin. Breast 2011;20(suppl 3):S31–S35.
65 Goodwin PJ ym. Effect of metformin vs placebo on and metabolic factors in NCIC CTG MA.32. J Natl Cancer Inst 2015;107(3). pii:djv006.
66 Purohit A, Foster PA. Steroid sulfatase inhibitors for estrogen- and androgen-dependent cancers. J Endocrinol 2012;212:99–110.

det ohittaneilla hormonireseptoripositiivista rintasyöpää sairastavilla naisilla on mitattu suurentuneita seerumin estrogeenipitoisuuksia (36). Näiden on myös esitetty välittävän lihavuuden aiheuttamaa rintasyöpäriskiä (37). Erään teorian mukaan kasvainkudoksen estrogeenireseptorit sitovat verenkierron kiertäviä estrogeeneja, jotka puolestaan stimuloivat rintasyövän kasvua (38). Vaihdevuosien jälkeen estrogeeneja tuotetaan lähinnä rasvakudoksessa ja muissa perifeerisissä kudoksissa. Lisäksi tuumorikudoksesta mitatut estrogeenipitoisuudet ovat jopa kymmenkertaisia verrattuna kasvainta ympäröivään normaaliin rintarauhaskudokseen tai seerumiin (39,40,41), ja kasvainkudoksessa paikallisesti tuotetun estrogeenin uskotaan stimuloivan rintasyöpäsolujen kasvua. Vaihdevuosien jälkeen seerumin estrogeenitasot ovat yleisesti erittäin matalia, ja jos estrogeeneja siirtyisi verenkierrosta rinnan rasvakudokseen tai rintarauhaseen, tämä tapahtuisi konsentraatiogradienttia vastaan. Todennäköistä onkin, että verenkierron suurentuneet estrogeenipitoisuudet heijastavat rasvakudoksen ja kasvainkudoksen aktiivista hormonituotantoa (42).

Rinnassa rasvakudos ympäröi laajalti rintarauhaskudosta ja maitorauhastiehyitä, tai rintasyöpäkudosta. Rasvasolut ja rintarauhasen solut ovat rinnassa siis läheisessä kontaktissa. Iän myötä rasvakudoksen suhteellinen osuus rinnassa kasvaa. Vaikka rasvakudoksen tiedetään olevan hormonaalisesti aktiivinen erityisesti vaihdevuosien jälkeen, rintatuumorin läheisyydessä olevan rasvakudoksen hormonipitoisuuksista ja -aineenvaihdunnasta on edelleen melko vähän tietoa (36,43,44).

Useimmissa tutkimuksissa on käytetty malignia tai benigniä rintakudosta, joka rasvakudoksen lisäksi koostuu muun muassa rintarauhaskudoksesta ja sidekudoksesta. Lisäksi vanhemmissa tutkimuksissa hormonimäärityksiin on käytetty immunologisia määritysmenetelmiä, jotka eivät ole niin tarkkoja kuin nykyiset massaspektrometrisiin menetelmiin perustuvat määritykset (45). Osoitimme äskettäin, että rintasyöpää sairastavien vaihdevuodet ohittaneiden naisten rinnan ihonalaisrasvakudoksen estradiolipitoisuudet olivat merkitsevästi pienempiä kuin terveiden verrokkien, vaikka seerumin estradiolipitoisuuksissa ei ollut eroa (44). Samanaikaisesti rintasyöpäpotilaiden 17β-HSD:n (tyyppi 12) lähetti-RNA-pitoisuudet rasvakudoksessa olivat merkitsevästi pienemmät kuin verrokkien (kuvio 1). Toistaiseksi ei tiedetä, säätelevätkö esimerkiksi tuumorin erittämät tulehduksenvälittäjäaineet tai muut tekijät tämän entsyymin toimintaa, sillä joissakin tutkimuksissa syöpäsolujen on todettu muuttavan rasvasolujen toimintaa (46). Emme voi kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että estrogeenireseptoripositiivinen rintasyöpäkasvain sitoisi rasvakudoksen syntetisoimaa tai varastoimaa estrogeenia (38), mikä puolestaan johtaisi rasvakudoksen estrogeenipitoisuuksien laskuun. Tätä teoriaa tukisi rintatuumorin koon ja rasvakudoksen estrogeenipitoisuuksien negatiivinen korrelaatio (44).

Lihavuuteen liittyvän rintasyöpäriskin taustalla katsotaan kuitenkin olevan valkoisen rasvakudoksen häiriintynyt toiminta, joka johtaa adipokiinierityksen muuttumiseen. Rintasyöpäriskiin liittyen adipokiineista eniten on tutkittu leptiiniä ja adiponektiinia, sillä nämä adipokiinit säätelevät proteiinikinaasien kautta muun muassa solujen jakautumista ja niiden tunkeutumista kasvainkudokseen sekä ohjelmoitua solukuolemaa (47). Leptiini lisää sytokiinien, kuten interleukiini-6:n, -12:n ja TNF-α:n, tuotantoa sekä verisuonten uudelleenmuodostumista (angiogeneesia) (48,49). Tutkimustulokset seerumin leptiinitasojen ja rintasyövän yhteydestä ovat ristiriitaisia, mutta sekä leptiiniproteiinia että leptiinireseptoreita on löydetty rintasyöpäsoluista (50). Rintasyöpää sairastavien, vaihdevuodet ohittaneiden naisten verenkierron adiponektiinipitoisuudet ovat merkittävästi pienemmät kuin terveiden naisten (51). Toisin kuin leptiini, adiponektiini estää rintasyöpäsolujen jakautumista ja angiogeneesia. Syöpäriskiin on liitetty myös insuliiniresistenssi: suurentunut insuliinipitoisuus ja insuliinin kaltaisten kasvutekijöiden pitoisuudet lisäävät syöpäsolujen jakautumista (52).

Adipokiineista apu kroonisten sairauksien ehkäisyyn, diagnostiikkaan tai hoitoon?

Rasvakudoksen endokrinologisen toiminnan selvittäminen on avannut uusia mahdollisuuksia kroonisten sairauksien diagnostiikkaan ja hoitoon. Leptiinin kongenitaalista puutosta hoidetaan leptiinianalogilla (53). Yleisempää lihavuuden hoitokeinoa leptiinistä ei kuitenkaan ole tullut, sillä lihavuuteen liittyy usein leptiiniresistenssi. Alustavat tutkimukset leptiiniherkistäjän

67 Yang HP ym. Association of serum sex steroid hormone hemodilution and body mass index among healthy postmenopausal women. Ann Epidemiol 2011;21:466–71.
68 Santen RJ ym. Enzymatic control of estrogen production in human breast cancer: relative significance of aromatase versus sulfatase pathways. Ann NY Acad Sci 1986;464:126–37.
69 Evans TRJ ym. Prognostic significance of aromatase and estrone sulfatase enzymes in human breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 1993;44:583–7.
70 Suzuki T ym. Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in normal human tissue and breast carcinoma. J Steroid Biochem Mol Biol 2003;86:449–54.
71 Utsumi T ym. Steroid sulfatase expression is an independent predictor of recurrence in human breast cancer. Cancer Res 1999;59:377–81.
72 Miyoshi Y ym. High expression of steroid sulfatase mRNA predicts poor prognosis in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res 2003;9:2288–93.
73 Purohit A ym. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. Breast Cancer Res 2002;4:65–9.

SIDONNAISUUDET

Hanna Savolainen-Peltonen: matka-, majoitus tai kokouskulut (Mylan Oy). Matti J. Tikkanen: ei sidonnaisuuksia. Tomi Mikkola: konsultointi (Boston Scientific, Pfizer, Astellas Pharma, Contura), luentopalkkiot (Boston Scientific, Astellas Pharma), matka-, majoitus- tai kokouskulut (Boston Scientific, Astellas Pharma).

ja leptiinianalogin yhdistelmähoidosta olivat lupaavia, mutta satunnaistetut tutkimukset keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi (54). Tutkimustulokset leptiinin ja adiponektiinin ennustearvosta sydän- ja verisuonitapahtumien, diabeteksen ja kuolleisuuden suhteen ovat toistaiseksi olleet ristiriitaisia (54). Myös muiden adipokiinien yhteys kroonisiin sairauksiin on todettu, muun muassa omentiinin pieni pitoisuus seerumissa assosioituu sepelvaltimotautiin ja sen vaikeusasteeseen (55). Ainakin teoriassa voisi verenkierron adipokiinipitoisuuksia mittaamalla olla mahdollista erottaa rasvakudoksen normaali ja häiriintynyt toiminta. Täten adipokiinit voisivat toimia merkkiaineina painon- ja elämäntapamuutosten seurannassa (54,56,57).

Rintasyövän ennaltaehkäisyssä elintapojen merkitys on tärkeä. Tärkeimmät elintapoihin liittyvät rintasyövän riskitekijät ovat ylipaino ja alkoholin käyttö. Ravintoon ja elintapoihin liittyvät rintasyövän riskiin vaikuttavat tekijät on käyty kattavasti läpi äskettäin ilmestyneessä katsausartikkelissa (58). Elintapamuutosten ja niitä seuraavan painonlaskun on osoitettu vaikuttavan sekä insuliiniaineenvaihduntaan että seerumin adipokiinipitoisuuksiin (56), ja edullinen vaikutus syöpäriskiin on tätä kautta mahdollinen.

Noin 60–70 % estrogeenireseptoripositiivisista syövistä ilmentää aromataasigeeniä, ja aromataasinestäjiä on jo pitkään käytetty rintasyövän liitännäishoitona. On kuitenkin esitetty, että lihavuus voi vähentää aromataasinestäjien tehoa (59). Selitykseksi on tarjottu lääkeannoksen riittämättömyyttä ylipainoisille naisille. Hiirimallissa osoitettiin myös, että hyperinsulinemia vähentää rintasyöpäsolujen herkkyyttä letrotsolille (60). Mielenkiintoa on herättänyt diabeteksen hoidossa käytetyn metformiinin mahdollinen yhteys pienentyneeseen rintasyöpäriskiin (61). Metformiinin on osoitettu vähentävän aromataasin ilmentymistä rasvakudoksen stroomasoluissa (62) sekä sen aktiivisuutta rintasyöpäsoluissa (63). Toisaalta metformiini voi vaikuttaa rintasyöpäsoluihin myös muilla tavoilla, jotka eivät suoraan liity aromataasigeenin säätelyyn vaan esimerkiksi syöpäsolujen jakautumiseen (64). Parhaillaan käynnissä olevassa seurantatutkimuksessa selvitetään, vaikuttaako metformiini varhaisvaiheen rintasyövän uusiutumisriskiin (65). Metformiinia saaneiden rintasyöpäpotilaiden paino oli kuuden kuukauden hoidon jälkeen merkitsevästi matalampi. Myös paastoverensokeri- ja insuliini- sekä leptiinitasot olivat matalammat kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (65).

Rasvakudoksen estrogeenireseptorit vaikuttavat kehon rasvan jakautumiseen.

Estrogeenien tuotantoa rasvakudoksessa säätelevät aromataasin lisäksi myös steroidisulfataasi (STS) sekä 17β-hydroksisteroidi dehydrogenaasiperheen entsyymit (kuvio 1). Vaihdevuodet ohittaneilla naisilla estronisulfaatti on verenkierron merkittävin estrogeeni, ja sen puoliintumisaika on selvästi pidempi kuin estradiolin ja estronin (66). Verenkierron estronisulfaattipitoisuus kasvaa suhteessa painoindeksiin (67). Estronisulfaatti saattaakin toimia aktiivisen estrogeenin varastomuotona, josta rasvakudoksessa voidaan tuottaa estronia ja edelleen estradiolia rintasyöpäsolujen käyttöön.

Jopa 80–90 % rintasyöpäkasvaimista ilmentää STS-geeniä (68,69,70), ja STS-geenin lähetti-RNA:n suuri pitoisuus voi liittyä rintasyövän huonompaan ennusteeseen (71,72). Steroidisulfataasin estäjät ovatkin aktiivisen lääkekehittelyn kohteena (66). Seerumin adipokiinipitoisuudet assosioituvat seerumin estrogeenipitoisuuksien kanssa, mutta adipokiinien vaikutuksesta STS:n ja 17β-HSD:en toimintaan rasvakudoksessa on vain niukasti tietoa (73).

Kun tieto rasvakudoksen endokrinologisesta toiminnasta etenkin vaihdevuosien jälkeen lisääntyy, voidaan ymmärtää paremmin myös näiden metaboliareittien tuottamien estrogeenien sekä rasvasolujen, niiden tuottamien adipokiinien ja rintasyöpäsolujen, vuorovaikutusta. Uusi tutkimustieto voi tarjota keinoja rintasyövän ennaltaehkäisyyn ja uusien hoitojen kehittämiseen. Metformiini on jo lupaava esimerkki siitä, miten rasvakudoksen endokrinologista toimintaa parantamalla voidaan mahdollisesti vaikuttaa edullisesti muun muassa rintasyöpäriskiin tai rintasyövän ennusteeseen.

Yhteenveto

Rasvakudos on endokriinisesti aktiivinen elin, joka säätelee tuottamiensa välittäjäaineiden, adipokiinien, ja steroidihormonien, avulla useiden eri kudosten toimintaa. Hormonaalinen säätely vaikuttaa myös rasvakudoksen toimin-

taan ja sen jakautumiseen, joka on erilaista naisilla ja miehillä. Rasvakudoksen merkitys steroidihormonien lähteenä korostuu naisilla erityisesti vaihdevuosien jälkeen, kun munasarjojen estradiolituotanto loppuu.

Kehon liialliseen rasvapitoisuuteen, lihavuuteen – ja erityisesti vyötärölihavuuteen – liittyy rasvakudoksen krooninen tulehdustila, joka muuttaa rasvasolujen normaalia tasapainoa ja johtaa muun muassa insuliiniresistenssin, endoteelin toimintahäiriön ja hapenpuutteen kehittymiseen. Tämä häiriötila on yhdistetty useiden kroonisten sairauksien, kuten rintasyövän, diabeteksen sekä sydän- ja verisuonitautien syntyyn. Rintasyövän etiologiaan liitetään lisäksi pitkäaikainen estrogeenialtistus. Lihavuuden aiheuttamat muutokset rasvakudoksen toiminnassa voivat vaikuttaa rasvakudoksen steroidihormonituotantoon muuttamalla estrogeenien metaboliareittejä niin, että paikallinen estradiolituotanto lisääntyy. Rasvakudoksen hormonitoiminnan, adipokiinien ja näiden vuorovaikutuksen tutkiminen auttaa ymmärtämään paremmin lihavuuteen liittyvien sairauksien patofysiologiaa ja luo uusia hoitomahdollisuuksia. ●

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Adipose tissue endocrinology in postmenopausal women
– the role of adipose tissue steroid hormone metabolism in breast cancer

English summary

HANNA SAVOLAINEN-PELTONEN
M.D., Ph.D., Consultant in Obstetrics and Gynaecology
Department of Obstetrics and Gynaecology, Helsinki University Hospital
hanna.savolainen-peltonen@hus.fi

MATTI J. TIKKANEN
TOMI MIKKOLA

Adipose tissue endocrinology in postmenopausal women – the role of adipose tissue steroid hormone metabolism in breast cancer

Adipose tissue is an active endocrine organ, not a mere energy storage. Steroid hormones regulate the distribution and function of adipose tissue leading to differences between women and men. On the other hand, adipose tissue is an important source of steroid hormones, especially in the postmenopausal phase when ovaries cease to produce oestradiol. Adipocytes also mediate active paracrine signalling through molecules called adipokines, and these are involved in a number of pathological processes, including carcinogenesis, cardiovascular disease, and diabetes.

Obesity, especially visceral obesity, is known to be associated with adipose tissue dysfunction, which is characterized by chronic inflammation, ischaemia, and endothelial dysfunction. Obesity-induced adipose tissue dysfunction may also disrupt adipose tissue steroid hormone metabolism and lead to increased local concentrations of active oestradiol. These changes may play a role in the development of breast cancer, as it has been associated with both obesity and prolonged oestrogen exposure. The role of adipocytes in tumour development and progression as well as the link between adipokines and steroid hormones is incompletely understood. Thus, studying the regulation of steroid hormone metabolism in adipose tissue may shed a light on the development of breast cancer, the most common cancer in women. Understanding the interaction between adipokines and steroid hormone metabolism may also help to create new preventive and treatment measures for obesity-associated chronic diseases.