

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 vaihdevuosiensa 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.

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. Suomalaisen lihavuus ennen ja nyt. Tutkimuksesta tiivistä. 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.

Rasvakudosta on pidetty aikaisemmin pääasiasa lämmöneristeenä ja energiavarastona, mutta sen merkitys endokriinisesti aktiivisena kudoksena on viime vuosina käynyt ilmeiseksi. Rasvasolut erittävät lukuisia hormoneja ja muita välittäjäaineita, jotka säätelävät 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 vyötärön ympärys 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 ”rauhainen”, 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

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

- 8 Richelsen B. Increased β 2- but similar β -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 α 2A-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 17 β -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 solutyppi on rasvasolu, adiposyytti. Lisäksi rasvakudoksessa on rasvasolujen esiasiaiteita (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 lipolyttisiä β 1-2- ja antilipolyttisiä α 2-adrenergisiä reseptoreita (8,9). Nämä reseptorit jakautuvat eri tavalla naisen ja miehen ihonalais- ja viskeraalirasvakudoksessa. Estrogeeni lisää α 2-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 vyötärön ympäröivän 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).

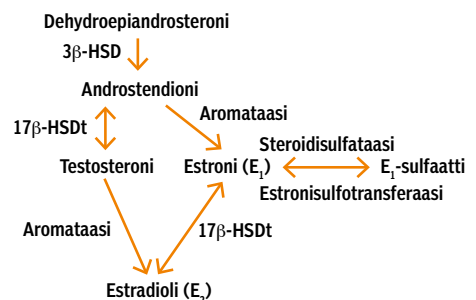
Rasvakudoksen estrogeenireseptorit (ER α ja ER β) vaikuttavat kehon rasvan jakautumiseen. Tutkimukset poistogeenisillä hiirillä ovat osoittaneet, että ER α :n puuttuminen johtaa kehon rasvamäärän, erityisesti viskeraalirasvan, lisääntymiseen ja metabolisen oireyhtymän kehittymiseen (17). Estrogeenien lipolyttiset vaikutukset välittyvät siis pääasiassa ER α :n kautta. ER β sen sijaan saattaa vaimentaa ER α :n kautta välittyvää lipolyysiä (17). Ennen vaihdevuosia naisilla on viskeraalirasvassa enemmän ER α :aa kuin ER β :aa, kun taas lantion alueella näiden reseptorien suhde on päinvastainen (18). Miehillä taas on todettu suhteellisesti vähemmän ER α :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 = hydroksisteroideidehydrogenaasi



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 lipotrophy 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. 17 β -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 Neuhauser 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-ikäen hormonihoito ja rintasyöpäriski: uutta tietoa Suomesta. *Duodecim* 2011;127:235–42.

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

Adipokiinit ovat rasvakudoksen välittäjäaineita

Rasvasolujen erittämää 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 säätelyyn lisäksi myös immunitettiin, 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 verenki-

toon, jonka kautta se vaikuttaa hypotalamuksen hilliten ruokahalua. Rasvakudoksen ja hypotalamuksen välillä on siis aktiivinen palautejärjestelmä, joka säätelee kehon painoa. Tätä ajatusta tukee havainto, että leptiiniin tai leptiinireseptorin puuttuminen johtaa jyrksijöllä lihavuuteen (20). Ihmisillä leptiiniin puutostila löytyy kuitenkin vain noin 5–10 %:lla vaikeasti lihavista (21), ja toisaalta lihavuuteen voi liittyä leptiiniresistenssi.

Leptiiniin 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 luurankolihasissa. 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).

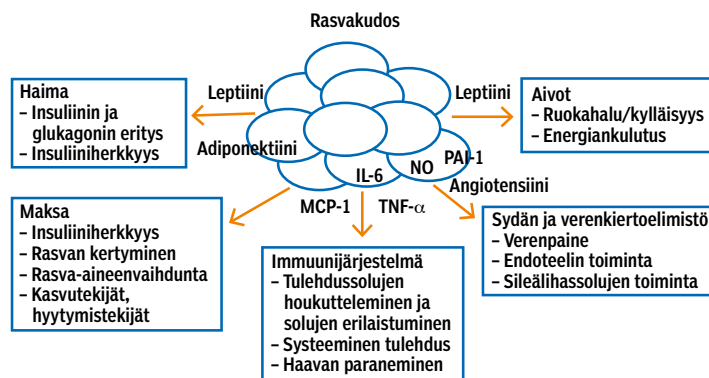
Lihavuuteen liittyy rasvakudoksen toiminnan häiriö

Kehon lisääntynyt rasvamäärä, erityisesti viskeeraalitalassa, 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 sytokiinin on todettu lisäävän aromataasi geenin ilmentymistä solumalleissa (26,27) ja rasvakudoksen aromataasiaktiivisuuden on todettu lisääntyvän suhteessa painoindeksiin (28,29). Myös 17 β -hydroksisteroidi dehydrogenaasin (17 β -HSD tyyppi 1) lähetti-RNA-pitoisuudet ovat lihaviin 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 estrogeeni-aineenvaihduntaan tunnetaan kuitenkin melko huonosti.

Rasvakudoksen ja sen hormoniaineen- vaihdunnan 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-ien jälkeen ilmaantuvan vyötärölihavuuden tiedetään lisäävän hormonireseptori-positiivisen rintasyövän riskiä (32). Riski on suurin, kun painoindeksi on yli 35 (riskisuhte 1,86; 95 %:n LV 1,60–2,17), ja jo viiden prosentin painonnousu normaalipainosta lisää rintasyövän riskiä.

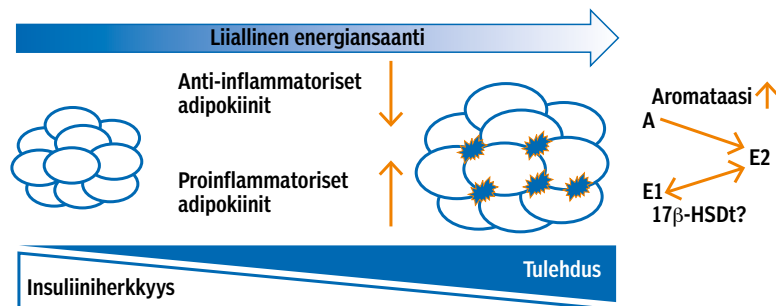
Lihavuuteen liittyy myös rintasyövän ennusteen huononeminen (32,33) sekä merkittävästi suurempi riski kuolla rintasyöpään verrattuna normaalipainoisiin naisiin (34). Tämä riski kasvaa suhteessa painoindeksiin: kun se on yli 40, suhteellinen kuolemanriski on 2,32 (95 %:n LV 1,54–3,50). Rintasyövän ja 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 Saarineen N, Mäkelä S. Lihavuuden vaikutus estrogeenisignalointiin ja rintasyöpärisäkiin. *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 hormonireseptoriposiitiivista rintasyöpää sairastavilla naisilla on mitattu suurentuneita seerumin estrogeenipitoisuuksia (36). Näiden on myös esitetty välittävän lihavuuden aiheuttamaa rintasyöpärisäkiä (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 rintasyöpäsolumen 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).

Useimmista tutkimuksista 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 massaspektrometriin menetelmiin perustuvat määritykset (45). Osoitimme äskettäin, että rintasyöpää sairastavien vaihdevuodet ohittaneiden naisten rinnan ihonalaisrasvakudoksen estradiolipitoisuudet olivat merkittävästi pienempiä kuin terveiden verrokkien, vaikka seerumin estradiolipitoisuuksissa ei ollut eroa (44). Samanaikaisesti rintasyöpäpotilaiden 17 β -HSD:n (tyyppi 12) lä-

hetti-RNA-pitoisuudet rasvakudoksessa olivat merkittävästi pienemmät kuin verrokkien (kuvio 1). Toistaiseksi ei tiedetä, säätelevätkö esimerkiksi tuumorin erittämät tulehduksenvälittäjäaineet tai muut tekijät tämän entsyymien toimintaa, sillä joissakin tutkimuksissa syöpäsolumen on todettu muuttavan rasvasolumen toimintaa (46). Emme voi kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että estrogeenireseptoriposiitiivinen 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 rintasyöpärisäkin taustalla katsotaan kuitenkin olevan valkoisen rasvakudoksen häiriintynyt toiminta, joka johtaa adipokiinierityksen muuttumiseen. Rintasyöpärisäkiin liittyen adipokiineista eniten on tutkittu leptiiniä ja adiponektiiniä, 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 leptiini-proteiinia 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 rintasyöpäsolumen jakautumista ja angiogeneesia. Syöpärisäkiin on liitetty myös insuliiniresistenssi: suurentunut insuliinipitoisuus ja insuliinin kaltaisten kasvutekijöiden pitoisuudet lisäävät syöpäsolumen 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 leptiinianaloggilla (53). Yleisempää lihavuuden hoitokeinoa leptiiniä ei kuitenkaan ole tullut, sillä lihavuuteen liittyy usein leptiiniresistenssi. Alustavat tutkimukset leptiinierhokistävän

- 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.

ja leptiiniin analogin yhdistelmähoitosta olivat lupaavia, mutta satunnaistetut tutkimukset keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi (54). Tutkimustulokset leptiiniin ja adiponektiiniin ennustearvosta sydän- ja verisuonitapahtumien, diabeteksen ja kuolleisuuden suhteen ovat toistaiseksi olleet ristiriitaisia (54). Myös muiden adipokiinien yhteys kroonisiin sairauksiin on todettu, muun muassa omenttiin 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 syöpärisktiin on tätä kautta mahdollinen.

Noin 60–70 % estrogeenireseptoripositiivisista syövästä ilmentää aromataasigeeniä, ja aromataasinestäjiä on jo pitkään käytetty rintasyövän lii-

esimerkiksi syöpäsolujen jakautumiseen (64). Parhaillaan käynnissä olevassa seurantatutkimuksessa selvitetään, vaikuttaako metformiini varhaisvaiheen rintasyövän uusiutumisiin (65). Metformiiniin saaneiden rintasyöpöpotilaiden paino oli kuuden kuukauden hoidon jälkeen merkittävästi matalampi. Myös paastoverensokeri- ja insuliini- sekä leptiinitasot olivat matalammat kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (65).

Estrogeenien tuotantoa rasvakudoksessa säätelevät aromataasin lisäksi myös steroidisulfaatti (STS) sekä 17 β -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 painoindexiin (67). Estronisulfaatti saattaaakin 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). Steroidisulfaatin estäjät ovatkin aktiivisen lääkekehittelyn kohteena (66). Seerumin adipokiinipitoisuudet assosioituvat seerumin estrogeenipitoisuuksien kanssa, mutta adipokiinien vaikutuksesta STS:n ja 17 β -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 rintasyöpärisktiin tai rintasyövän ennusteeseen.

Yhteenveto

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

Rasvakudoksen estrogeenireseptorit vaikuttavat kehon rasvan jakautumiseen.

tännäishoitona. On kuitenkin esitetty, että lihavuus voi vähentää aromataasinestäjien tehoa (59). Selitykseksi on tarjottu lääkeannoksen riittämättömyyttä ylipainoisille naisille. Hiirimallissa osoitettiin myös, että hyperinsulinemia vähentää rintasyöpäsolujen herkkyttä letrotsolille (60). Mielenkiintoa on herättänyt diabeteksen hoidossa käytetyn metformiinin mahdollinen yhteys pienentyneeseen rintasyöpärisktiin (61). Metformiiniin 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

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).

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, dia-

beteksen sekä sydän- ja verisuonitautien syntyyn. Rintasyövän etiologiaan liitetään lisäksi pitkäaikainen estrogeenialtistus. Lihavuuden aiheuttamat muutokset rasvakudoksen toiminnassa voivat vaikuttaa rasvakudoksen steroidihormonituotantoon muuttamalla estrogeenien metabolia-rittejä niin, että paikallinen estradiolituotanto lisääntyy. Rasvakudoksen hormonitoiminnan, adipokiinien ja näiden vuorovaikutuksen tutkiminen auttaa ymmärtämään paremmin lihavuuteen liittyvien sairauksien patofysiologiaa ja luoda 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

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.