

Основные механизмы влияния метаболического синдрома на риск возникновения и прогноз течения рака молочной железы (обзор литературы)

И.Б. Щепотин¹, А.С. Зотов¹, Р.В. Любота¹, Н.Ф. Аникусько², И.И. Любота²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина;

²Киевский городской клинический онкологический центр, Украина

Контакты: Роман Викторович Любота lyubota@ukr.net

Рак молочной железы (РМЖ) и метаболический синдром остаются одними из наиболее актуальных проблем современной медицины во всем мире. В данной работе освещены молекулярные механизмы, которые лежат в основе негативного влияния метаболического синдрома на риск возникновения и прогноз течения РМЖ. Лучшее понимание этих механизмов поможет оптимизировать профилактику и лечение РМЖ у больных с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: рак молочной железы, метаболический синдром, риск возникновения, прогноз течения, молекулярные механизмы

The basic mechanisms the influence of metabolic syndrome on the risk and prognosis of breast cancer (review)

I.B. Schepotin¹, A.S. Zotov², R.V. Lyubota¹, N.F. Anikusko², I.I. Lyubota²

¹A.A. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine;

²Kiev Municipal Clinical Oncological Centre, Ukraine

Breast cancer and metabolic syndrome remains one of the most urgent problems of modern medicine worldwide. In this review, highlights the molecular pathways that underlie the negative impact of metabolic syndrome on the risk and prognosis of breast cancer. A better understanding of these pathways will help to optimize prevention and treatment of breast cancer in patients with metabolic syndrome.

Key words: breast cancer, metabolic syndrome, breast cancer risk and prognosis, the molecular mechanisms

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) и метаболический синдром (МС) остаются одними из наиболее актуальных проблем современной медицины, так как уменьшают продолжительность жизни населения.

Во всем мире РМЖ является наиболее распространенной (22,9 %) формой злокачественных новообразований у женщин. В 2008 г. в мире зарегистрировано 458 503 случая смерти от РМЖ, что составило 13,7 % летальных случаев от злокачественных опухолей среди женского населения [1].

МС (синдром Reaven, синдром резистентности к инсулину, метаболический синдром X) представляет собой сочетание абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления (Международная федерация диабета, 2005).

В 2005 г. Международная федерация диабета назвала МС одной из главных проблем современной медицины, так как он увеличивает общую смертность населения. Распространенность МС достигла масштабов пандемии. В экономически развитых странах от МС страдает 25–35 % населения всех возрастных групп, эта цифра увеличивается с возрастом и достигает 42–43,5 % среди лиц старше 60

лет [2]. Концепция влияния метаболических нарушений на риск возникновения злокачественных новообразований впервые была высказана немецким биохимиком Отто Варбургом более 80 лет назад. Однако эта концепция оставалась без внимания в течение многих десятилетий. Возобновление интереса к ней связано с внедрением молекулярных исследований в онкологическую практику. В настоящее время влияние метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением, гиперинсулинемией и МС, на риск возникновения и прогрессирования РМЖ доказано в ряде клинических исследований [3–5].

В нашей работе рассмотрены основные молекулярные механизмы, которые объясняют негативное влияние метаболических нарушений на риск возникновения и прогрессирования РМЖ у больных с МС.

Теоретическое обоснование связи метаболического синдрома и рака молочной железы

Существует несколько гипотез, объясняющих взаимосвязь МС и РМЖ. Первая гипотеза основывается на способности жировой ткани молочных желез увеличивать локальную концентрацию эстрогенов путем периферической ароматизации андрогенов. Вторая гипотеза базируется на митогенном воздействии инсулина и инсулиноподобного фактора роста (IGF) на эпителий молоч-

Экспрессия рецепторов и пептидов, ассоциированная с гормонами белой жировой ткани [6]

Роль гормонального дисбаланса при метаболическом синдроме в канцерогенезе рака молочной железы

Гиперэстрогенизация у женщин с метаболическим синдромом

Эстрогены играют ключевую роль в процессах пролиферации и дифференциации эпителия молочных желез, тем самым они не только регулируют нормальный рост и развитие последних, но и способствуют возникновению и прогрессированию РМЖ. Повышение концентрации эстрогенов и/или количества рецепторов к ним в эпителии молочных желез значительно увеличивает риск возникновения РМЖ. Наиболее убедительным, но косвенным доказательством роли эстрогенов в возникновении РМЖ у женщин с МС может служить прямая зависимость между повышением их концентрации в периферической крови и увеличением индекса массы тела в постменопаузе. Следует отметить, что данная зависимость наблюдается лишь после наступления менопаузы, так как гиперэстрогения как следствие ожирения не характерна для женщин в пременопаузе.

Биосинтез эстрогенов происходит при участии фермента ароматазы, изоформы цитохрома Р-450, который синтезируется главным образом в яичниках, надпочечниках, мышечной и жировой ткани. Схема синтеза эстрогенов в репродуктивном и постменопаузальном периодах показана на рис. 1. В постменопаузе, после затухания функции яичников, эстрогенсинтезирующую функцию выполняет жировая ткань, в том числе жировая ткань молочной железы [7]. Концентрация эстрогенов в ткани молочной железы после наступления менопаузы в 10 раз выше, чем в периферической крови [8]. Есть данные, свидетельствующие о прямой зависимости между избыточной ферментативной активностью ароматазы в определенных участках молочной железы и локальной гиперэстрогенизацией этих участков и развитием в них злокачественной опухоли [9].

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия

В возрасте 30–40 лет возникает и в дальнейшем прогрессирует процесс снижения чувствительности гипоталамических центров, регулирующих продукцию соматотропного гормона (СТГ), к торможению глюкозой. На определенном этапе это способствует гиперпродукции СТГ, что приводит к снижению использования глюкозы периферическими тканями и развитию инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулиемии. В условиях недостаточной утилизации глюкозы основным энергетическим субстратом становятся свободные жирные кислоты, избыточное использование (окисление) которых

Рецепторы	
Мембранные	
Гормонов	Инсулина, глюкагона, СТГ, тиреотропина, гастрина
Цитокинов	IL-6, TNF-α, лептина
Катехоламинов	α- и β-адренорецепторы
Ядерные	
Гормонов	Эстрогенов, андрогенов, глюко-кортикоидов, прогестерона
Пептиды	
Системы цитокинов	IL-6, TNF-α, лептин
Системы фибринолиза	Ингибитор-1 активатора плазминогена
Системы комплемента	Адипсин, APN
Системы регуляции артериального давления	Ангиотензиноген, ангиотензин I и II, ренин
Системы стероидогенеза	Ароматаза, 11β-стероиддегидрогеназа

приводит к вторичному угнетению секреции СТГ (соматопаузе) и развитию ожирения [10]. Механизм канцерогенеза в условиях гиперинсулинемии заключается в злокачественной трансформации клеток вследствие генетических мутаций, которые возникают на фоне гиперпролиферации и подавления апоптоза. Инсулин принимает участие не только в процессах возникновения опухолей, но и в процессах опухолевой прогрессии благодаря наличию инсулиновых рецепторов (IR) на мембранах нормальных и опухолевых клеток. После связывания инсулина с IR происходит активация субстрата IR (IRS), который запускает сигнальные пути митогенактивирован-



Рис. 1. Схема синтеза эстрогенов в репродуктивном и постменопаузальном периодах

ной протеинкиназы (МАРК) и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). В результате это приводит к переходу клеток из G1-периода в S-период клеточного цикла, пролиферации и ингибированию апоптоза [11–14].

Кроме прямого, инсулин оказывает косвенное митогенное воздействие, которое реализуется путем стимуляции синтеза и активации IGF. IGF, или соматомедины, образуются в основном в печени, мышечной и жировой ткани под действием СТГ. Выделяют 2 вида IGF: IGF-I и IGF-II. Оба вида принимают участие в процессах роста и развития плода; в постэмбриональном периоде основное значение в регуляции роста имеет IGF-I. Физиологическая роль IGF-II в постэмбриональном периоде развития пока не установлена. IGF-I осуществляет эндо-, ауто- и паракринную регуляцию процессов роста и развития организма. Концентрация IGF-I в крови зависит не только от уровня СТГ, но и от ряда других гормонов. СТГ, инсулин, половые и тиреоидные гормоны стимулируют, а глюкокортикоиды подавляют продукцию IGF-I. Эта особенность определяет синергизм стимулирующего влияния СТГ, инсулина, половых и тиреоидных гормонов на процессы пролиферации и дифференциации клеток и тормозящее влияние глюкокортикоидов на упомянутые выше процессы. Механизм действия IGF, как и инсулина, реализуется через активацию MAPK- и PI3K-сигнальных путей. Инсулин и соматомедины имеют сходную молекулярную структуру, поэтому возможно перекрестное взаимодействие инсулина с IGF-рецепторами (IGF-R) и, наоборот, IGF с IR. Однако аффинность инсулина к собственным рецепторам в 100–1000 раз выше, чем к IGF-R. Поэтому инсулин может стимулировать пролиферацию и дифференциацию клеток, связываясь с IGF-R, только в высоких концентрациях, что характерно для гиперинсулинемии. Механизм митогенного действия инсулина и IGF-I схематично изображен на рис. 2. Также при гиперинсулинемии снижается синтез IGF-связывающего протеина гепатоцитами, что увеличивает биодоступность IGF, который в высоких концентрациях способен связываться с IR [11].

Влияние инсулина на риск развития и прогрессирования РМЖ доказано в нескольких клинических исследованиях [12]. Кроме того, гиперинсулинемия является независимым прогностическим фактором течения РМЖ, так как ее наличие при этом заболевании значительно уменьшает общую и безрецидивную выживаемость независимо от рецепторного статуса опухоли [13].

Синергическое действие инсулина и эстрогенов

Эстрогены, взаимодействуя с эстрогеновыми рецепторами (ЭР), стимулируют клеточную пролиферацию путем активации MAPK- и PI3K-сигнальных путей. Инсулин и IGF-I активируют рецепторы к эстрогенам в ядрах клеток РМЖ и способствуют росту и размножению ЭР-положительных клеточных линий человеческого РМЖ *in vitro* даже при отсутствии

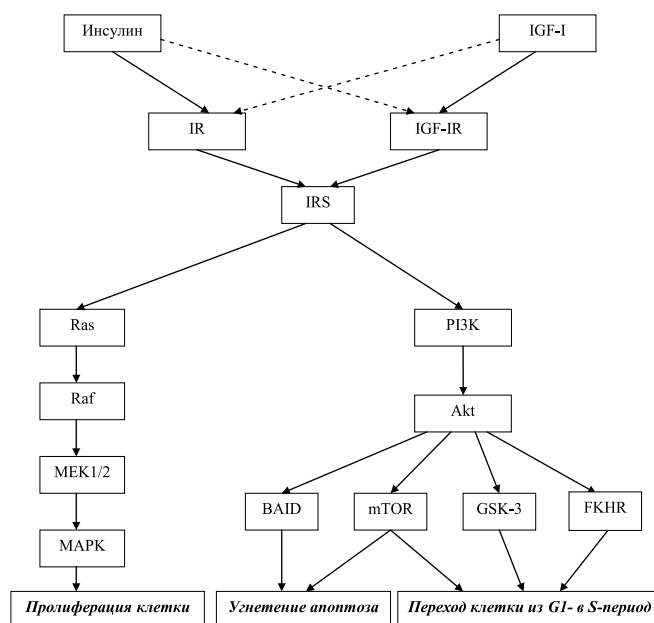


Рис. 2. Механизм митогенного действия инсулина и IGF-I. IGF-IR – рецептор к IGF-I; Ras, Raf, MEK1/2, Akt, BAID, mTOR, GSK-3, FKHR – сигнальные протеиды

эстрадиола [15, 16]. В ЭР-положительных клетках РМЖ линии MCF-7 IGF-I и эстрогены оказывают синергическое действие, увеличивая в несколько раз количество митозов по сравнению с действием одного из факторов, однако после потери ЭР клетки линии MCF-7 теряют способность к делению под влиянием эстрогенов и/или IGF-I [17]. Таким образом, инсулин, IGF-I и эстрогены синергично стимулируют пролиферативные процессы эпителиальных клеток молочных желез. С учетом того, что у женщин с МС наблюдаются гиперинсулинемия и гиперэстрогенизация, вполне логичным выглядит утверждение о наличии повышенного, по сравнению с женщинами без МС, риска развития и/или неблагоприятного течения РМЖ за счет синергического действия инсулина, IGF-I и эстрогенов. Тем не менее, данная гипотеза требует более детального изучения *in vivo*.

Влияние гиперинсулинемии на концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны

Ассоциированное с МС повышение концентрации инсулина и IGF-I приводит к снижению в периферической крови уровня глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG) [18]. Основной функцией SHBG является связывание циркулирующих в крови эстрогенов и тестостерона, поэтому при снижении его концентрации возрастает количество биодоступных половых гормонов. У женщин в постменопаузе риск возникновения РМЖ прямо пропорционален концентрации биодоступных половых гормонов и обратно пропорционален уровню SHBG. Эта зависимость не прослеживается у женщин в пременопаузе [19].

SHBG может непосредственно воздействовать на клетки РМЖ путем угнетения эстрадиол-ассоциированной пролиферации клеток и нивелирует антиапоптотическое действие эстрогенов в клеточной линии MCF-7 человеческого РМЖ [20, 21]. Таким образом, SHBG, будучи регулятором биодоступности половых гормонов, играет одну из ключевых ролей в блокировании пролиферативного и антиапоптотического действия эстрогенов на эпителий молочной железы.

Роль адипокинов в канцерогенезе рака молочной железы

В исследованиях *in vitro* доказано, что добавление жировой ткани при культивировании клеточных линий человеческого РМЖ приводит к повышению пролиферации и инвазивного потенциала клеток, способствует ангиогенезу и подавляет апоптоз [22, 23]. Это влияние жировой ткани на клетки РМЖ реализуется благодаря ее способности продуцировать биологически активные вещества — адипокины.

Адипокины (адипоцитокينات, *adipose derived hormones*) — это биологически активные вещества, которые продуцируются клетками белой жировой ткани и принимают участие в регуляции клеточного метаболизма (см. таблицу). В настоящее время изучены биологические эффекты большинства адипоцитокитов и установлено, что в возникновении и прогрессировании РМЖ основную роль играют следующие: лептин, адипонектин (APN), фактор некроза опухоли α (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6).

Лептин — гормоноподобное вещество цитокинового класса, основной физиологической функцией которого является подавление аппетита (анорексигенное действие). Считается, что лептин действует на гипоталамус, блокируя синтез и секрецию нейропептида Y, который вызывает чувство голода. Врожденный дефицит лептина у человека приводит к развитию тяжелой формы алиментарного ожирения. Тем не менее, в большинстве случаев ожирение сопровождается снижением чувствительности гипоталамических рецепторов к анорексигенному действию гормона и тем самым вызывает компенсаторную гиперлептинемия. Лептин участвует и во многих других процессах, начиная с репродукции и лактации и заканчивая пролиферацией и дифференциацией клеток [6].

Экспериментально доказано, что добавление лептина при культивировании клеточных линий T47D [24, 25] и MCF-7 [26, 27] человеческого РМЖ стимулирует пролиферацию клеток. Активируя рецепторы к лептину (Lep-R), которые экспрессируют клетки РМЖ, данный адипокин стимулирует пролиферацию, миграцию и инвазию клеток, а также подавляет апоптоз через MAPK-, STAT3- и PI3K-сигнальные пути [24–28]. Кроме прямого митогенного действия на эпителий молочной железы леп-

тин стимулирует локальный синтез эстрогенов за счет ароматизации андрогенов; непосредственно активирует α -эстрогеновые рецепторы (ER α), блокирует их протеосомальную деградацию, индуцированную ICI 182780, снижая тем самым эффективность гормонотерапии РМЖ [29]. Механизм действия лептина на эпителий молочных желез схематически изображен на рис. 3.

В клинических исследованиях доказано, что присутствие Lep-R в клетках РМЖ ассоциируется с наличием неблагоприятных факторов прогноза течения последнего (большой размер опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах), что в свою очередь приводит к уменьшению общей и безрецидивной выживаемости больных [30, 31].

APN — адипоцитокин, который синтезируется исключительно адипоцитами и обладает выраженным противовоспалительным и инсулинсенсбилизирующим

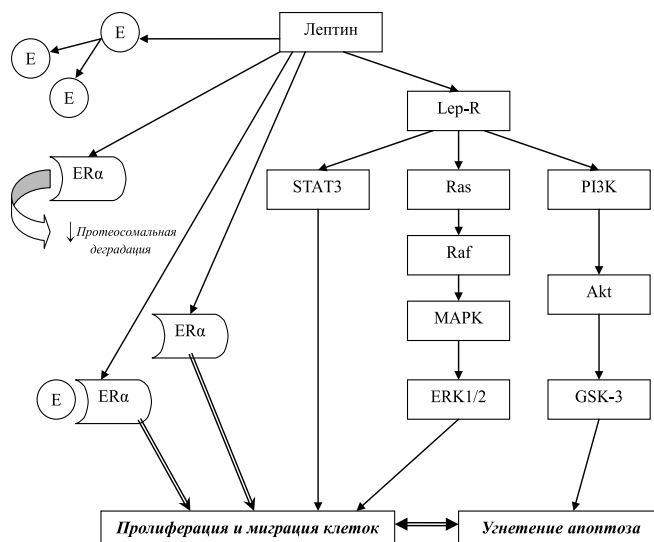


Рис. 3. Механизм действия лептина на эпителий молочных желез. E — эстрогены; STAT3 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3; Ras, Raf, ERK1/2, Akt, GSK-3 — сигнальные протеиды

тим действием [32]. В организме человека обнаружены 2 вида рецепторов к APN: AdipoR1 и AdipoR2. AdipoR1 экспрессируют клетки различных тканей, в том числе и эпителий молочных желез. Наибольшее количество AdipoR2 обнаружено в гепатоцитах [33]. Роль APN в канцерогенезе полностью не изучена, однако результаты клинических исследований указывают на увеличение риска возникновения РМЖ при снижении концентрации APN в плазме крови у больных с МС [34, 35]. Механизм антиканцерогенного действия связан с активацией аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы, что приводит к задержке клеток в G1-фазе клеточного цикла, подавлению пролиферации и активации апоптоза [36]. Кроме того, APN снижает продукцию активных форм кислорода, тормозит активацию MAPK, подавляет

клеточную пролиферацию [37] и ингибирует ангиогенез в опухоли *in vitro* [38].

TNF-α — провоспалительный цитокин, который синтезируется макрофагами, лимфоцитами, адипоцитами. Долгое время считалось, что секреция *TNF-α* макрофагами вызывает некроз опухолей [39]. Однако в последнее время роль *TNF-α* в канцерогенезе пересмотрена. Установлено, что этот цитокин принимает активное участие в индукции канцерогенеза и опухолевой прогрессии [40, 41]. *TNF-α* стимулирует образование циклооксигеназы-2 (COX-2) — фермента, участвующего в синтезе простагландинов. Последние активируют фактор роста эпителия, фактор роста эндотелия сосудов и IGF-I, которые стимулируют пролиферацию клеток [40, 42, 43]. Клинически доказано, что увеличение концентрации *TNF-α* в сыворотке крови ассоциируется со снижением общей выживаемости онкологических больных [44].

IL-6 — провоспалительный цитокин, который в физиологических условиях продуцируется макрофагами и Т-лимфоцитами и стимулирует созревание В-лимфоцитов. При ожирении уровень *IL-6* в периферической крови увеличивается за счет синтеза в адипоцитах [45]. После связывания *IL-6* с собственными рецепторами происходит активация MAPK-, STAT3- и PI3K-сигнальных путей [46], роль которых в канцерогенезе описана выше. Также *IL-6* стимулирует локальный синтез эстрогенов за счет ароматизации андрогенов [47]. Интересен тот факт, что на ранних стадиях *IL-6* тормозит прогрессирование РМЖ, однако увеличение его концентрации в сыворотке крови больных метастатическим РМЖ значительно ухудшает прогноз течения последнего [48].

Общая схема молекулярных механизмов, которые объясняют причинно-следственную связь между МС и РМЖ, представлена на рис. 4.

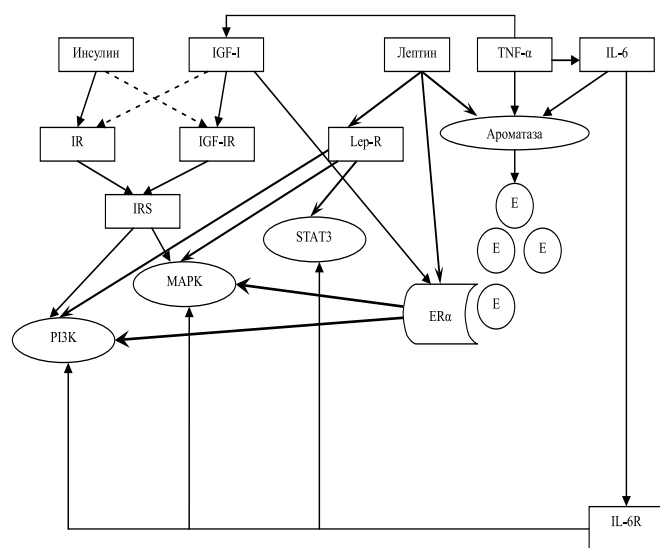


Рис. 4. Молекулярные механизмы связи между МС и РМЖ. IGF-IR — рецептор к IGF-I; STAT3 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3; E — эстрогены; IL-6R — рецептор к IL-6

Обсуждение

С учетом всего вышеизложенного, негативное влияние метаболических нарушений, обусловленных МС, на риск возникновения и прогноз течения РМЖ не вызывает сомнения. Поэтому адекватная коррекция МС может быть дополнительным направлением специального лечения, а также мерой первичной и вторичной профилактики РМЖ.

Как отмечалось выше, у женщин с МС в постменопаузе наблюдается локальная гиперэстрогенизация, которая является следствием избыточного синтеза фермента ароматазы жировой ткани. Поэтому возможным методом профилактики РМЖ у больных МС в постменопаузе является применение антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы. В настоящее время антиэстрогены, такие как тамоксифен, являются препаратами 1-й линии в лечении ЭР-положительного РМЖ. Прямой механизм действия тамоксифена обусловлен его способностью вызывать протеосомальную деградацию ERα. Кроме этого, антимиотогенный эффект тамоксифена реализуется путем снижения концентрации IGF-I в периферической крови [49]. Однако, поскольку лептин способен снижать эффективность антиэстрогенов, назначение ингибиторов ароматазы больным РМЖ с гиперлептинемией может оказаться более эффективным. Хотя клинических данных, подтверждающих данную гипотезу, в настоящее время нет.

В последнее время большой интерес у онкологов вызывает препарат метформин. Результаты нескольких ретроспективных клинических исследований указывают на более благоприятный прогноз течения РМЖ у больных сахарным диабетом 2-го типа, получавших метформин [50–52].

Лептин является потенциальной терапевтической мишенью для профилактики и лечения РМЖ. Разработан пегилированный антагонист лептиновых рецепторов (PEG-LPrA2), эффективность и безопасность которого испытывают на животных [53].

Применение ацетилсалициловой кислоты и других ингибиторов COX-2 является еще одним возможным методом профилактики, так как снижает риск возникновения РМЖ, что обусловлено нивелированием митогенного влияния провоспалительных цитокинов (*TNF-α*, *IL-6*) [54–57].

Данные о механизме влияния гиперинсулинемии и увеличения концентрации IGF-I на канцерогенез стали основой для разработки таргетных препаратов, которые блокируют рецепторы к IGF-I. Эти лекарственные средства в настоящее время проходят клинические испытания.

Кроме медикаментозного воздействия для уменьшения риска и улучшения прогноза течения РМЖ, у больных с МС важны нормализация массы тела, соблюдение диеты и увеличение физической активности [58, 59].

ЛИТЕРАТУРА

1. World Cancer Report. International Agency for Research on Cancer. 2008. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook7/index.php>. Retrieved 2011-02-26.
2. International Diabetes Federation Epidemiology Task Force Consensus Group. The IDF consensus world wide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. Brussels, 2005. (Available at: www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf).
3. Agnoli C., Berrino F., Abagnato C.A. et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20(1):41–8.
4. Lipscombe L.L., Goodwin P.J., Zinman B. et al. The impact of diabetes on survival following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109(2):389–95.
5. Pasanisi P., Berrino F., De Petris M. et al. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer* 2006;119(1):236–8.
6. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Любота И.И., Любота Р.В. Клинические и лабораторные показатели синдрома инсулинорезистентности как факторы прогноза течения рака молочной железы. *Научн вестн Нац мед ун-та им. А.А. Богомольца* 2007;(2):168–72.
7. Grodin J.M., Siiteri P.K., MacDonald P.C. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36(2):207–14.
8. van Landeghem A.A., Poortman J., Nabuurs M., Thijssen J.H. Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant human breast tissue. *Cancer Res* 1985;45(6):2900–6.
9. Bulun S.E., Simpson E.R. Breast cancer and expression of aromatase in breast adipose tissue. *Trends Endocrinol Metab* 1994;5(3):113–20.
10. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: Традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука, 2004. 343 с.
11. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin* 2010;60(4):207–21.
12. Michels K.B., Solomon C.G., Hu F.B. et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2003;26(6):1752–8.
13. Goodwin P.J., Ennis M., Pritchard K.I. et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002;20(1):42–51.
14. Grimberg A., Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol* 2000;183(1):1–9.
15. Moschos S.J., Mantzoros C.S. The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications. *Oncology* 2002;63(4):317–32.
16. Sachdev D., Yee D. The IGF system and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2001;8(3):197–209.
17. Clarke R.B., Howell A., Anderson E. Type I insulin-like growth factor receptor gene expression in normal human breast tissue treated with oestrogen and progesterone. *Br J Cancer* 1997;75(4):251–7.
18. McTiernan A., Rajan K.B., Tworoger S.S. et al. Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2003;21(10):1961–6.
19. Zeleniuch-Jacquotte A., Shore R.E., Koenig K.L. et al. Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. *Br J Cancer* 2004;90(1):153–9.
20. Fortunati N., Fissore F., Fazzari A. et al. Estradiol induction of cAMP in breast cancer cells is mediated by foetal calf serum (FCS) and sex hormone-binding globulin (SHBG). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;70(1–3):73–80.
21. Catalano M.G., Frairia R., Boccuzzi G., Fortunati N. Sex hormone-binding globulin antagonizes the anti-apoptotic effect of estradiol in breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 2005;230(1):31–7.
22. Manabe Y., Toda S., Miyazaki K., Sugihara H. Mature adipocytes, but not preadipocytes, promote the growth of breast carcinoma cells in collagen gel matrix culture through cancer-stromal cell interactions. *J Pathol* 2003;201(2):221–8.
23. Iyengar P., Combs T.P., Shah S.J. et al. Adipocyte-secreted factors synergistically promote mammary tumorigenesis through induction of anti-apoptotic transcriptional programs and proto-oncogene stabilization. *Oncogene* 2003;22(41):6408–23.
24. Hu X., Juneja S.C., Maihle N.J., Cleary M.P. Leptin – a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(22):1704–11.
25. Laud K., Gourdou I., Pesseme L. et al. Identification of leptin receptors in human breast cancer: functional activity in the T47-D breast cancer cell line. *Mol Cell Endocrinol* 2002;188(1–2):219–26.
26. Dieudonne M.N., Machinal-Quelin F., Serazin-Leroy V. et al. Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;293(1):622–8.
27. Okumura M., Yamamoto M., Sakuma H. et al. Leptin and high glucose stimulate cell proliferation in MCF-7 human breast cancer cells: reciprocal involvement of PKC- α and PPAR expression. *Biochim Biophys Acta* 2002;1592(2):107–16.
28. Bjorbaek C., Uotani S., da Silva B. et al. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997;272(27):32686–95.
29. Andò S., Catalano S. The multifactorial role of leptin in driving the breast cancer microenvironment. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(5):263–75.
30. Xia X.H., Gu J.C., Bai Q.Y. et al. Overexpression of leptin and leptin receptors in breast cancer positively correlates with clinicopathological features. *Chin Med J (Engl)* 2009;122(24):3078–81.
31. Jarde T., Caldefie-Chezet F., Damez M. et al. Leptin and leptin receptor involvement in cancer development: a study on human primary breast carcinoma. *Oncol Rep* 2008;19(4):905–11.
32. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T. et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107(5):671–4.
33. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7(8):941–6.
34. Mantzoros C., Petridou E., Dessypris N. et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1102–7.
35. Miyoshi Y., Funahashi T., Kihara S. et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2003;9(15):5699–704.
36. Igata M., Motoshima H., Tsuruzoe K. et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase suppresses vascular smooth muscle cell proliferation through the inhibition of cell cycle progression. *Circ Res* 2005;97(7):837–44.
37. Ouedraogo R., Wu X., Xu S.Q. et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes* 2006;55(6):1840–6.
38. Brakenhielm E., Veitonmäki N., Cao R. et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(8):2476–81.
39. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72(9):3666–70.
40. Kulbe H., Thompson R., Wilson J.L. et al. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2007;67(2):585–92.

41. Davies F.E., Rollinson S.J., Rawstron A.C. et al. High-producer haplotypes of tumor necrosis factor α and lymphotoxin α are associated with an increased risk of myeloma and have an improved progression-free survival after treatment. *J Clin Oncol* 2000;18(4):2843–51.
42. Chen G., Goeddel D.V. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science* 2002;296(5573):1634–5.
43. Balkwill F. TNF- α in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25(3):409–16.
44. Il'yasova D., Colbert L.H., Harris T.B. et al. Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(10):2413–8.
45. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine – 40 years in immunology. *Annu Rev Immunol* 2005;23(1):1–21.
46. Schafer Z.T., Brugge J.S. IL-6 involvement in epithelial cancers. *J Clin Invest* 2007;117(12):3660–3.
47. Purohit A., Newman S.P., Reed M.J. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002;4(2):65–9.
48. Bachelot T., Ray-Coquard I., Menetrier-Caux C. et al. Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormone-refractory metastatic breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003;88(11):1721–6.
49. Helle S.I., Holly J.M., Tally M. et al. Influence of treatment with tamoxifen and change in tumor burden on the IGF-system in breast cancer patients. *Int J Cancer* 1996;69(4):335–9.
50. Wolf I., Sadetzki S., Catane R. et al. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol* 2005;6(2):103–11.
51. Goodwin P.J., Stambolic V., Lemieux J. et al. Evaluation of metformin in early breast cancer: a modification of the traditional paradigm for clinical testing of anti-cancer agents. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(1):215–20.
52. Jalving M., Gietema J.A., Lefrandt J.D. et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer* 2010;46(13):2369–80.
53. Otvos L.J., Kovalszky I., Scolaro L. et al. Peptide-based leptin receptor antagonists for cancer treatment and appetite regulation. *Biopolymers* 2011;96(2):117–25.
54. Terry M.B., Gammon M.D., Zhang F.F. et al. Association of frequency and duration of aspirin use and hormone receptor status with breast cancer risk. *JAMA* 2004;291(20):2433–40.
55. Zhang Y., Coogan P.F., Palmer J.R. et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of breast cancer: the Case-Control Surveillance Study revisited. *Am J Epidemiol* 2005;162(2):165–70.
56. Garcia Rodriguez L.A., Gonzalez-Perez A. Risk of breast cancer among users of aspirin and other anti-inflammatory drugs. *Br J Cancer* 2004;91(3):525–9.
57. DuBois R.N. Aspirin and breast cancer prevention: the estrogen connection. *JAMA* 2004;291(20):2488–9.
58. McTiernan A., Irwin M., Von Gruenigen V. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *J Clin Oncol* 2010;28(26):4074–80.
59. Maeso Fortuny M.C., Brito Díaz B., Cabrera de León A. Leptin, estrogens and cancer. *Mini Rev Med Chem* 2006;6(8):897–907.