

Stela Vudu, cercetător științific, laboratorul de endocrinologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”,  
Carolina Piperschi – cercetător științific, laboratorul de endocrinologie IP USMF „Nicolae  
Testemițanu”, Lorina Vudu, dr. șt. med., conf. univ., cercetător științific coordonator,  
laboratorul de endocrinologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”

## **OBEZITATEA – FACTOR DE RISC PENTRU CARCINOGENEZĂ (REVISTA LITERATURII)**

**The rising incidence of obesity and its comorbidities is a major global challenge. About 20% of cancers worldwide are due to overweight and a sedentary lifestyle [3]. Epidemiological data report an association of obesity and increased risk of cancer based on gender, tumor location, geographical situation etc.**

**Weight loss, physical activity, pharmacological strategies may be useful in the prevention and treatment of obesity and obesity-related cancer.**

**Key words: obesity, obesity-related cancer, therapeutic strategies.**

Ultimele decenii sunt caracterizate printr-o permanentă creștere a ratei persoanelor cu exces ponderal atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare. Morbiditatea și mortalitatea asociate excesului ponderal reprezintă o problemă de sănătate care a atins proporții epidemice la nivel mondial [1]. Astfel, incidența în creștere a obezității și comorbidităților asociate acesteia reprezintă o provocare globală majoră.

Noțiunea de exces ponderal se referă la o greutate a corpului peste limitele “normei”, fiind

determinat prin calcularea indicelui de masă corporală (IMC – reprezintă greutatea în kilograme împărțită la pătratul înălțimii în metri).

Excesul ponderal este definit atunci când IMC este cuprins între 25 și 29,9 kg/m<sup>2</sup>, iar în obezitate IMC >30 kg/m<sup>2</sup>. Obezitatea severă este definită ca un IMC >40kg/m<sup>2</sup> (sau e<sub>≥</sub>35 kg/m<sup>2</sup>, în prezența comorbidităților).

Prevalența obezității are o tendință de creștere mondială. Datele epidemiologice raportează atât o relație între obezitate și patologiiile cardiovasculare și diabet, dar și multiple tipuri de

cancer, deși mecanismele prin care obezitatea induce carcinogeneza variază în dependență de situsul tumoral [2]. Aproximativ 20% din cazurile de cancer la nivel global se datorează excesului de greutate și unui stil de viață sedentar [3]. Corelația puternică între cancer și obezitate, asociată extinderii epidemiei acesteia, sugerează creșterea numărului de cazuri noi de cancer în viitor. Se presupune că până în anul 2030 numărul adulților obezi în SUA va atinge 65 milioane, ceea ce va contribui la apariția a 492,000-669,000 cazuri suplimentare de cancer [4].

Pe parcursul ultimului deceniu, datele epidemiologice au relatat o asociere a obezității și riscului crescut de cancer în dependență de sex, localizarea tumorii, situația geografică, subtipul histologic și fenotipul molecular [5].

Aceste constatări indică mecanisme biologice specifice în dependență de sex, localizarea tumorii, etc care stau la baza asocierii între obezitate și cancer, și este puțin probabil că există un mecanism unic. Au fost studiate trei direcții principale în acest sens – insulina și insulin-like growth factor-I, steroizii sexuali și adipokinele [6].

Pentru a evalua gradul de asociere între obezitate și diferite tipuri de cancer, precum și deosebiri care survin în dependență de sex și etnie, Renehan AG și colegii au efectuat o meta-analiză a 221 seturi de date (141 articole), inclusiv 282,137 cazuri de boală. La bărbați, un IMC

crescut cu 5 kg/m<sup>2</sup> a fost intens asociat cu adenocarcinomul esofagian (RR 1.52, p<0.0001), cancerul tiroidian (1.33, p=0.02), de colon (1.24, p<0.0001) și renal (1.24, p <0.0001). La femei, un IMC crescut cu 5 kg/m<sup>2</sup>, a fost intens asociat cu cancerul endometrial (1.59, p<0.0001), al vezicii biliare (1.59, p=0.04), adenocarcinomul esofagian (1.51, p<0.0001), și renal (1.34, p<0.0001). S-a evidențiat o asociere mai puțin pronunțată (RR<1.20) între un IMC crescut și cancerul rectal, dar și melanomul malign la bărbați; cancerul mamar în perioada de menopauză, pancreatic, tiroidian și de colon la femei; leucemie, mielom multiplu, precum și limfom non-Hodgkin la ambele sexe. Asocierea a fost mai intensă la bărbați decât la femei în cazul cancerului de colon (p<0.0001). Aceste asocieri au fost, în general, similare cu datele studiilor din America de Nord, Europa și Australia, precum și regiunea Asia-Pacific, dar în rândul populației regiunii Asia-Pacific s-a observat o asociere mai puternică între un IMC crescut și cancerul mamar în perioada de premenopauză (p=0.009) și postmenopauză (p=0.06). Studiul a concluzionat că un IMC crescut este asociat cu un risc sporit de dezvoltare a tumorilor maligne frecvente, cât și mai rar întâlnite (tabel.1). Pentru unele tipuri de cancer, asociațiile diferă între sex și origine etnică [7].

Un studiu realizat în anul 2015 de către un grup de cercetători europeni [8] și care a evaluat

Tabelul 1.

	<b>Bărbați</b>	<b>Femei</b>
<b>O asociere puternică între IMC și riscul de dezvoltare a cancerului</b>	Cancer colorectal	Cancer colorectal
	Adenocarcinom esofagian	Cancer endometrial
	Cancer renal	Adenocarcinom esofagian
	Cancer de pancreas	Cancer al vezicii biliare
	Cancer tiroidian	Cancer renal
		Cancer de pancreas
		Cancer mamar în postmenopauză (riscul cel mai crescut la femeile din regiunea Asia-Pacific)
<b>O asociere mai slabă între IMC și riscul de dezvoltare a cancerului</b>	Leucemie	Leucemie
	Melanom malign	Cancer tiroidian
	Mielom multiplu	Cancer mamar în premenopauză (doar pentru populația regiunii Asia-Pacific)
	Limfom non-Hodgkin	Limfom non-Hodgkin
	Cancer rectal	

incidența cazurilor de cancer ce pot fi atribuite unui IMC înalt, pentru anul 2012, la nivel global, a estimat că 481000 sau 3.6% din toate cazurile noi de cancer la adulți erau atribuite unui IMC înalt. Incidența a fost mai mare la femei decât la bărbați (5.4% vs 1.9%). Ponderea cazurilor ce pot fi atribuite obezității a fost mai mare în țările cu un indice foarte înalt și înalt de dezvoltare umană, decât în cele cu dezvoltare moderată și joasă. Cancerul de corp uterin, mamar în perioada de postmenopauză și de colon au constituit 63.6% din tumorile ce pot fi asociate unui IMC înalt. O pătrime (aproximativ 118000) din toate cazurile de cancer asociate unui IMC înalt în 2012, pot fi atribuite unei creșteri a IMC încă din 1982 [8].

Polednak a efectuat o meta-analiză în rezultatul căreia a estimat incidența cancerului care poate fi atribuit obezității în populația SUA în anul 2007. Conform datelor acestuia, 33966 cazuri noi de cancer la bărbați (4%) și 50355 la femei (7%) pot fi relaționate cu obezitatea [9]. Rata estimată în studiul lui Polednak a fost mai mare, comparativ cu datele constatate recent în 30 de țări europene, unde incidența a fost de 2,5% la bărbați și 4,1% la femei [10].

Obezitatea poate influența nu numai riscul de dezvoltare a cancerului, dar și rata de supraviețuire.

Într-un studiu prospectiv la care au participat mai mult de 900000 de adulți din SUA (404576 bărbați și 495477 femei), care nu aveau cancer la momentul înrolării, s-a demonstrat că printre persoanele cu masă corporală foarte mare (IMC<sup>2</sup> > 40) rata mortalității din cauza oricărui tip de cancer a fost cu 52% mai mare la bărbați și cu 62% mai mare la femei, comparativ cu rata mortalității la bărbați și femei cu greutate normală [11].

Mecanismele moleculare care explică cum obezitatea crește riscul de dezvoltare a cancerului nu sunt pe deplin înțelese.

Obezitatea este intens implicată în modificările funcției fiziologice a țesutului adipos, inducând insulinorezistență, inflamație cronică și dereglarea secreției de adipokine. Insulinorezistența, nivelul crescut de leptină, steroizii sexuali endogeni, nivelul scăzut de adiponectină și inflamația cronică sunt factori care influențează carcinogeneza și evoluția cancerului [12].

Obezitatea provoacă modificări secundare, care, diminuând sensibilitatea față de insulină și dereglând metabolismul lipidic, ar putea favoriza dezvoltarea cancerului [13].

Ipoteza *insulină – cancer* postulează că hiperinsulinemia cronică este asociată cu concentrații scăzute de insulin-like growth factor binding protein1 (IGFBP-1) și IGFBP-2, ceea ce duce la creșterea nivelului de IGF-1 și modificări concomitente în mediul celular, care favorizează formarea tumorii. Un alt factor care influențează nivelul de IGF-1 liber este insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3). De remarcat este faptul că, acumularea de grăsime viscerală duce la scăderea nivelului de IGFBP-3 în plasmă [14], ceea ce va duce la creșterea nivelului de IGF-1 liber. Mai mult decât atât, IGFBP-3 exercită efect protector direct împotriva dezvoltării cancerului, inducând apoptoza prin mecanisme dependente de p53 și proteinele din familia Bcl-2 [15]. Totuși, situația este probabil mult mai complexă, deoarece hiperinsulinemia este asociată și cu modificări la nivel de sisteme moleculare (de exemplu, steroizi sexuali și adipocitokine) [16, 17].

Obezitatea dereglează rolul dinamic al adipocitelor în homeostazia energiei, ceea ce duce la inflamație și alterarea semnalizării adipokinelor (de exemplu, leptina și adiponectina) [13]. Rolul primar al adipokinelor este de a contribui la menținerea homeostaziei metabolice, dar s-a demonstrat și capacitatea lor de a modula inflamația, angiogeneza, proliferarea și apoptoza [18]. Leptina este o proteină bioactivă secretată de adipocite, dar și de alte țesuturi, și are rolul de reglator energetic în controlul sațietății, stimulând sistemul nervos central, dar și modularea nivelului de glucoză și insulină prin activare în țesuturile periferice [19]. Leptina stimulează un set specific de receptori din familia clasei I de citokine. Adiponectina face parte din familia de proteine complement-1q, secretate în mare parte de adipocite [20]. Adiponectina prezintă o corelație negativă cu indicele de masă corporală, precum și cu procentajul de grăsime corporală [21, 22, 23].

Leptina și adiponectina afectează comportamentul celular într-un mod invers. Nivelul crescut de leptină și nivelul scăzut de adiponectină s-au dovedit a fi asociate cu obezitatea și cu un risc considerabil crescut pentru diabet, boli cardiovasculare și unele tipuri de cancer. Receptori către adiponectină au fost depistați la nivel de formațiuni tumorale gastrice, de colon, prostată, mamar, pancreatice, ș.a. [24, 25, 26, 27]. Studiile sugerează că adiponectina stimulează apoptoza prin inducerea expresiei p53 și Bax și prin diminuarea expresiei Bcl-2 [28],

inhibă angiogeneza și migrarea celulară [29, 30], exercită un rol antiinflamator [31]. Leptina stimulează proliferarea, migrarea și invazia celulelor tumorale [32]. Valori crescute de leptină (comparativ cu valorile normale sau preoperatorii) s-au determinat la pacienții cu cancer hepatocelular [33], cancer de prostată [34] și cancer mamar [35, 36].

Leptina eliberată de țesutul adipos adiacent poate induce și o stimulare tumorală locală [37], sugerând că prezența țesutului adipos adiacent tumorii, influențează considerabil micromediul.

Totuși, mecanismele moleculare prin care adiponectina și leptina afectează comportamentul celulei canceroase necesită cercetări ulterioare (fig. 1).

Cele mai frecvente tipuri de cancer asociate obezității au o bază hormonală și includ cancerul mamar, de prostată, endometrial, de colon și a vezicii biliare. [12, 38, 39].

Conversia androstendionului, secretat de glandele suprarenale, în estronă de către aromataza țesutului adipos servește o sursă importantă de estrogeni pentru femei în perioada de postmenopauză. Acești estrogeni au un rol important în dezvoltarea cancerului endometrial și mamar [40].

Studiul EPIC, dar și alte studii epidemiologice au demonstrat că valorile plasmatice crescute de androgeni sunt asociate cu un risc mai mare de cancer mamar la femei, atât în perioada premenopauzală cât și în cea postmenopauzală, astfel sugerând că androgenii pot influența relația

*obezitate – cancer mamar* [41, 42]. Nivelul plasmatic crescut al androstendionului și al testosteronului de asemenea poate corela cu riscul cancerului endometrial la femei în perioada pre- și postmenopauzală. [39, 41, 42].

Sunt suficiente dovezi care confirmă că legătura între IMC crescut și cancer este cauzală, iată de ce continuarea paternelor curente care contribuie la creșterea masei corporale, va duce la mărirea numărului de cazuri noi de cancer în societate [8]. Consecințele pentru sănătatea publică din SUA sunt profunde: mai mult de 90000 decesuri pe an din cauza cancerului ar putea fi evitate, dacă IMC-ul populației adulte ar putea fi menținut sub 25, pe tot parcursul vieții [11]. Aceste constatări accentuează necesitatea unui efort global pentru reducerea numărului persoanelor cu IMC mare. Cea mai bună cale de a obține o masă corporală sănătoasă este de a echilibra aportul de energie și consumul acesteia. Excesul de grăsimi poate fi redus prin diminuarea aportului caloric și sporirea activității fizice. Activitatea fizică poate diminua riscul diferitor tipuri de cancer prin mai multe mecanisme, inclusiv scăderea nivelului de hormoni sexuali și a inflamației, precum și prin ameliorarea funcției imune [43]. Există mai multe studii care relatează beneficiile activității fizice atât pentru starea fizică, cât și psihică a pacienților [44].

Studiile epidemiologice sugerează că modificarea aportului caloric sau a calității regimului alimentar poate influența semnificativ riscul de dezvoltare sau progresare a cancerului [6]. Echilibrul energetic negativ poate fi un factor

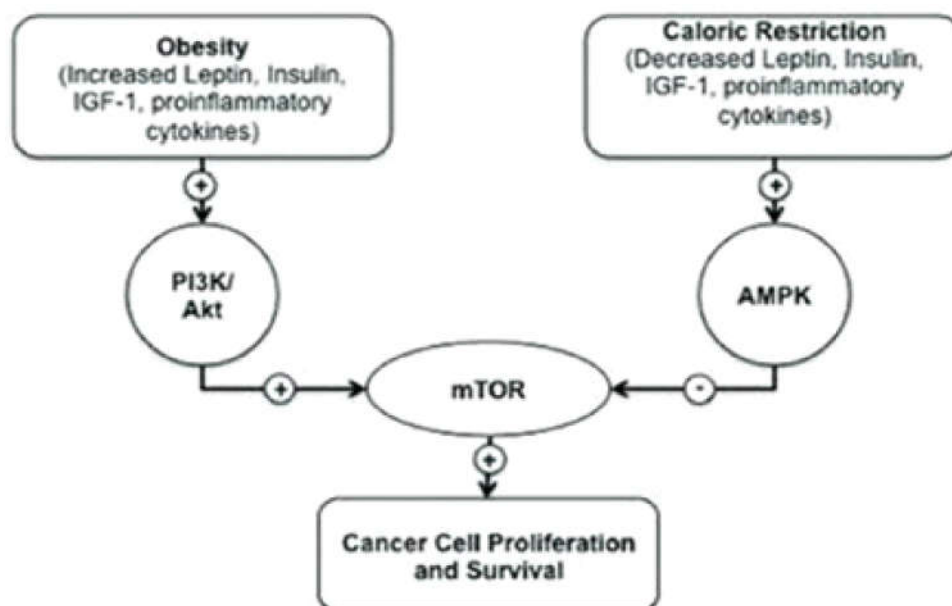


Fig. 1. Obezitatea – factor de risc pentru carcinogeneză

important în diminuarea susceptibilității pentru cancer, datorită efectelor directe sau indirecte asupra nivelului de insulină, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) [45] și biomarkerilor inflamației [46]. Un argument important în favoarea acestei abordări a fost relatat într-un studiu clinic, care a demonstrat că pierderea ponderală la persoanele obeze, prin respectarea unei diete cu aport caloric foarte redus pe parcursul a 28 zile, a contribuit la ameliorarea profilului expresiei genelor inflamatorii la nivel de țesut adipos subcutan, cu efecte evidente la nivelul stromei vasculare [47]. Deci, pierderea ponderală și activitate fizică pot fi considerate ca strategii în prevenirea cancerului și ameliorarea supraviețuirii, în special în caz de cancer mamar și colorectal [48, 49].

Pentru ameliorarea statutului metabolic și inhibarea procesului canceros tot mai pe larg este discutată implicarea metforminei. Siguranța clinică, profilul farmacodinamic bine determinat, precum și prețul accesibil al metforminei, îi permite să devină un candidat potrivit pentru dezvoltare ca și agent antitumoral [50].

Efectele anticanceroase ale metforminei sunt explicate prin mai multe mecanisme: cel

indirect – inhibă gluconeogeneza la nivel hepatic, stimulează utilizarea glucozei la nivel muscular, crește sensibilitatea către insulină, scade nivelul glicemiei și insulinemiei, care are un efect mitogen; și cel direct – activarea proteinkinazei AMPK, implicată în reglarea metabolismului energetic celular, cu reducerea semnalului mTOR („ținta rapamicinei,”) și blocarea sintezei celulelor canceroase (fig. II) [51].

În concluzie, pierderea ponderală, activitatea fizică, strategiile farmacologice pot fi utile în prevenirea și tratamentul obezității, precum și a cancerului asociat acesteia.

La nivel populațional, creșterea gradului de educare și conștientizare, precum și promovarea schimbărilor politice, vor diminua ponderea obezității și impactul acesteia asupra sănătății publice, în special, asupra riscului de dezvoltare și evoluție a cancerului. Organizațiile guvernamentale și non-guvernamentale, industria alimentară, mass-media, școlile, profesioniștii din domeniul sănătății, au responsabilitatea de a colabora și de a crea un mediu cât mai puțin favorabil pentru dezvoltarea obezității și complicațiilor acesteia.

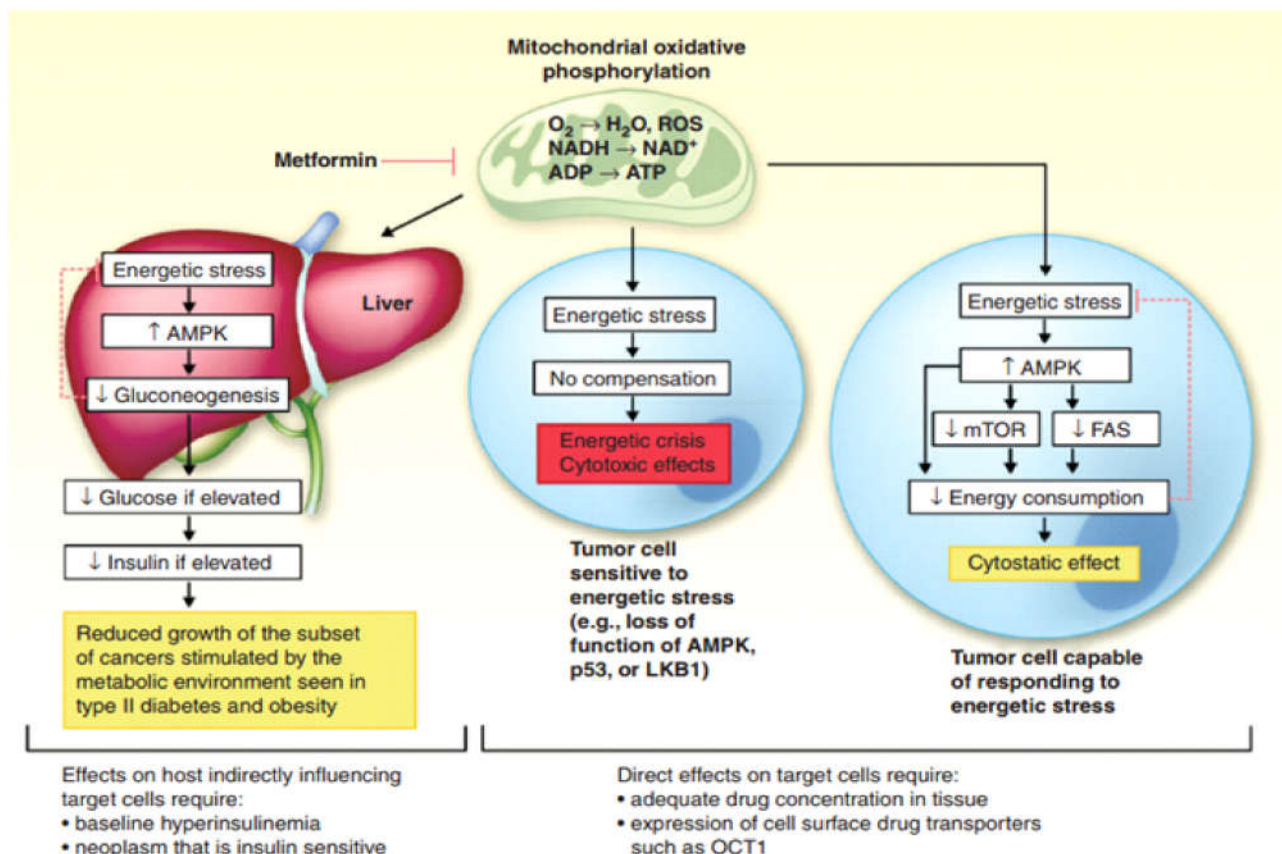


Fig. II. Obezitatea – factor de risc pentru carcinogeneză



**Bibliografie:**

1. WHO. World Health Statistics 2011. Geneva: World Health Organization
2. Calle E.E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer*. 2004; 4: 579-59.
3. Wolin K.Y., Carson K., Colditz G.A. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010; 15(6):556-65.
4. Wang Y.C., McPherson K., Marsh T. et al. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet*. 2011;378:815-25.
5. Renehan A.G., Zvahlen M., Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15: 484-498.
6. De Pergola G., Silvestris F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *J Obes*. 2013; 2013: 291546.
7. Renehan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zvahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
8. Arnold M., Pandeya N., Byrnes G. et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(1): 36-46.
9. Polednak A.P. Estimating the number of U.S. incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers. *Cancer Detect Prev*. 2008;32:190-199.
10. Renehan A.G., Soerjomataram I., Tyson M., et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer*. 2010;126:692-702.
11. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625-38.
12. Khandekar M. J., Cohen P., Spiegelman B.M. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nature Reviews Cancer*. 2011;11:886-895 .
13. De Pergola G., Zamboni M., Pannacciulli N., et al. Divergent effects of short-term very low calorie diet (VLCD) on insulin-like growth factor-I (IGF-I) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) serum concentrations in premenopausal obese women. *Obesity Research*. 1998;6(6):408-415.
14. Gallagher E.J., LeRoith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010;21(10):610-618.
15. Renehan A.G., Frystyk J., Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2006;17(8):328-336.
16. Pugeat M., Crave J.C., Elmidani M. et al. Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG): relation to insulin. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991; 40: 841-849.
17. Vona-Davis L., Rose D.P. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer*. 2007; 14(2):189-206.
18. Bjorbaek C., Kahn B.B. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:305-331.
19. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005;26:439-51.
20. Cnop M., Havel P.J., Utzschneider K.M., et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46(4):459-469.
21. Barb D., Williams C.J., Neuwirth A.K., Mantzoros C.S. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:858-66.
22. Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takahashi M. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:79-83.
23. Miyoshi Y., Funahashi T., Kihara S. et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clinical Cancer Research*. 2003;9(15):5699-5704.
24. Mantzoros C., Petridou E., Dessypris N. et al. Adiponectin and breast cancer risk. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(3):1102-1107.
25. Dal Maso L., Augustin L.S., Karalis A. et al. Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(3):1160-1163.
26. Wei E.K., Giovannucci E., Fuchs C.S., Willett W.C., Mantzoros C.S. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(22):1688-1694.
27. Dieudonne M-N., Bussiere M., Dos Santos E. et al. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;345(1):271-279.
28. Brakenhielm E., Veitonmaki N., Cao R. et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*. 2004;101(8):2476-2481.
29. Man K., Ng K.T., Xu A., Cheng Q. et al. Suppression of liver tumor growth and metastasis by adiponectin in nude mice through inhibition of tumor angiogenesis and downregulation of Rho kinase/IFN-inducible protein 10/matrix metalloproteinase 9 signaling. *Clin Cancer Res* 2010;16:967-77.
30. Byrne G.J., Ghellal A., Iddon J. et al. Serum soluble vascular cell adhesion molecule-1: role as a surrogate marker of angiogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(16):1329-1336.
31. Strong A.L., Ohlstein J.F., Biagas B.A. et al. Leptin produced by obese adipose stromal/stem cells enhances proliferation and metastasis of estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res*. 2015;17:112.
32. Stefanou N., Papanikolaou V., Furukawa Y. et al. Leptin as a critical regulator of hepatocellular carcinoma development through modulation of human telomerase reverse transcriptase. *BMC Cancer*. 2010;10: 442.
33. Gade-Andavolu R., Cone L.A., Shu S. et al.. Molecular interactions of leptin and prostate cancer. *Cancer J*. 2006;12(3):201-6.
34. Catalano S., Marsico S., Giordano C. et al. Leptin enhances, via AP-1, expression of aromatase in the MCF-7 cell line. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(31):28668-28676.
35. 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. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(22):1704-1711.
36. VanSaun M. N.. Molecular Pathways: Adiponectin and Leptin Signaling in Cancer. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(8): 1926-1932.
37. Bianchini F., Kaaks R., Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *The Lancet Oncology*. 2002;3(9): 565-574.
38. Wolin K.Y., Carson K., Colditz G.A. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *Oncologist*. 2010; 15(6):556-65.
39. Reeves G.K., Pirie K., Beral V. et al Million Women Study Collaboration *BMJ*. 2007; 335(7630):1134.
40. Bray G.A. The underlying basis for obesity: relationship to cancer. *J Nutr*. 2002;132(11 Suppl):3451-55.
41. Kaaks R., Rinaldi S., Key T.J., et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocrine-Related Cancer*. 2005;12(4):1071-1082.

42. Kaaks R., Berrino F., Key T. et al. Serum sex steroids in pre-menopausal women and breast cancer risk within the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) Journal of the National Cancer Institute. 2005;97(10):755–765.
43. Kushi L.H., Doyle C., McCullough M., Rock C.L., et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62(1):30-67.
44. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nature Reviews Cancer.* 2008;8(3):205–211.
45. Pallavi R., Giorgio M., Pelicci P.G. Insights into the beneficial effect of caloric/ dietary restriction for a healthy and prolonged life. *Front Physiol.* 2012; 3:318.
46. Imayama I., Ulrich C.M., Alfano C.M., Wang C. et al. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Res.* 2012;72(9):2314-26.
47. Clément K., Viguerie N., Poitou C. et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J.* 2004; 18(14):1657-69.
48. Wu Y., Zhang D., Kang S. *Breast Cancer Res Treat.* Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. 2013; 137(3):869-82.
49. Boyle T., Keegel T., Bull F., Heyworth J., Fritschi L. J. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Inst.* 2012; 104(20):1548-61.
50. Dowling R.J.O., Goodwin P.J. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Med.* 2011; 9: 33.
51. Dowling R.J.O., Niraula S., Stambolic V., Goodwin P.J.J. Metformin in cancer: translational challenges. *Mol Endocrinol.* 2012;48(3):31-43.