Метформин оказывает антипролиферативный эффект на эндометрий Андреева С.И.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ

Antiproliferative effect of metformin on the endometrium

Andreeva S.I.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Trubetskaya St., 8/2, Moscow, Russia, 119991

DOI: 10.14341/OMET2015247-48

Основываясь на результатах многочисленных эпидемиологических и экспериментальных исследований, ученые установили, что эстроген играет центральную роль в развитии доброкачественных, предраковых и злокачественных поражений эндометрия. Ановуляторные циклы имеют место во время менархе и менопаузы и обычно стимулируют доброкачественную пролиферацию эндометрия, включающую нарушенный пролиферативный эндометрий и простую гиперплазию эндометрия без атипии. Пролонгированные ановуляторные циклы обусловлены поликистозными яичниками или другими гиперэстрогенными состояниями, такими как опухоли, секретирующие эстроген, которые часто приводят к увеличению пролиферации эндометрия и вызывают сложную комплексную гиперплазию с атипией или без нее; эндометриальные полипы или эндометриальная карцинома 1 типа. На основании новой классификации, предложенной международной группой патологоанатомов в 2000 г., те пролиферации эндометрия, которые связаны с гормональным эффектом (нарушенный пролиферативный эндометрий, простая или сложная гиперплазия без ядерной атипии и эндометриальный полип), могут быть включены в группу доброкачественных нарушений, в то время как пролиферации эндометрия, отражающие генетически измененные железы с клональной экспансией (эндометриальная интраэпителиальная неоплазия), относятся к группе истинных предраковых заболеваний.

Хорошо известно, что высокие дозы прогестерона используют для лечения пациенток с атипичной эндометриальной гиперплазией и высокодифференцированной карциномой, которые хотят сохранить фертильность или являются «слабыми» кандидатами для выполнения гистерэктомии. В последние годы многочисленные исследования продемонстрировали, что метформин может быть эффективным в снижении риска эндометриального рака у пациенток с синдромом поликистозных яичников в совокупности с эффективной антипролиферативной активностью на гиперплазию эндометрия, низкодифференцированные и серозные эндометриальные карциномы. Однако клинико-патологических исследований по сравнению эффективности метформина и высоких доз прогестерона на восстановление нормальной морфологии эндометрия или изменение на атрофический эндометрий очень мало.

AD Tabrizi и его коллеги провели клиническое исследование, направленное на изучение эффекта метформина на нарушенный пролиферативный эндометрий и простую эндометриальную гиперплазию в сравнении с прогестероном. В исследование вошли 43 пациентки, которые имели гистологический диагноз – нарушенный пролиферативный эндометрий или простую гиперплазию эндометрия. Критерии исключения: непереносимость метформина в анамнезе, почечная недостаточность, анорексия, анемия, кожные заболевания, сахарный диабет, гинекологические неопластические процессы и прием эстрогена или прогестерона. Пациенток рандомизированным образом разделили на две группы. Первая группа (22; 51,16%) принимала метформин в дозе 500 мг в день на первой неделе и по 1000 мг, начиная со второй недели; вторая группа (21; 48,83%) принимала медроксипрогестерона ацетат – мегестрол в дозе 40 мг ежедневно. Через 3 месяца пациенткам из обеих групп повторно выполнили эндометриальную биопсию для оценки результатов лечения.

В итоге, ученые сделали следующие выводы.

- 1. В группе метформина 2 пациентки (9,1%) имели уровень глюкозы крови 126—200 мг/дл, который нормализовался к концу лечения. В то же время в группе мегестрола 2 пациентки имели уровень глюкозы крови 126—200 мг/дл и 1 пациентка выше 200 мг/дл, которые не изменились через 3 месяца лечения. Однако вследствие маленькой выборки оценить р-критерий не представляется возможным.
- 2. В группе метформина 9 пациенток имели нарушенный пролиферативный эндометрий, 8 простую гиперплазию, 3 комплексную гиперплазию и 2 эндометриоидную эндометриальную карциному. В группе мегестрола: 15 пациенток с нарушенным пролиферативным эндометрием и 6 с простой гиперплазией. Переход в атрофический эндометрий был отмечен у 21 пациентки (95,45%), получающих метформин, и у 13 пациенток (61,9%), принимающих мегестрол. К тому же только 1 пациентка оказалась нечувствительной к лечению метформином, а в группе мегестрола 8 пациенток. Однако вследствие маленькой выборки оценить р-критерий не представляется возможным.

ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ 2'2015

3. В группе метформина присутствовали 2 пациентки (9,1%) с эндометриоидной эндометриальной карциномой и 3 пациентки (13,6%) с комплексной гиперплазией, которые также хорошо ответили на лечение — отмечен переход в атрофический эндометрий. Однако вследствие маленькой выборки оценить р-критерий не представляется возможным.

Вышеперечисленные результаты показали, что использование метформина (так же как и мегестрола) может быть эффективным в лечении пациенток с доброкачественными пролиферативными нарушениями эндометрия. Наиболее вероятный

механизм антипролиферативного эффекта метформина заключается в увеличении активности АМРК посредством LBK1, которая приводит к снижению уровня клеточной энергии для опухолевой пролиферации. Может ли метформин оказывать свои эффекты через влияние на miRNAs — является вопросом, который требует внимания. Таким образом, необходимы другие крупномасштабные клинические исследования, направленные на изучение эффективности метформина у пациенток с более серьезными заболеваниями, такими как эндометриальная интраэпителиальная неоплазия и эндометриальная карцинома.

Реферат по материалам статьи

Tabrizi AD, Melli MS, Foroughi M, Ghojazadeh M, Bidadi S. Antiproliferative effect of metformin on the endometrium-a clinical trial. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2014;15(23):10067