

УДК 577.124.8+618.14:616-006

*И.А. Громакова, П.П. Сорочан, Н.Э. Прохач, В.С. Сухин,
Т.С. Бакай, И.С. Громакова*

*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева
Национальной академии медицинских наук Украины»,
г. Харьков*

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Представлены эпидемиологические доказательства связи инсулинорезистентности с риском развития рака эндометрия. Рассмотрены канцерогенные эффекты связанных с инсулинорезистентностью факторов и обобщены результаты исследований применения метформина – препарата, повышающего чувствительность тканей к инсулину, у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и раком эндометрия.

Ключевые слова: рак эндометрия, инсулинорезистентность, метформин.

Рак эндометрия занимает первое место среди злокачественных новообразований женских половых органов и седьмое место в ряду причин смертности от онкологических заболеваний. Заболеваемость раком эндометрия неуклонно увеличивается. В 2012 г. в мире зарегистрировано 319 605 новых случаев рака эндометрия [1]. Одним из основных факторов риска его развития является «несбалансированный эстроген» – эстроген, эффекты которого не уравновешены действием прогестерона [2]. В то же время растет число доказательств связи инсулинорезистентности с риском развития рака эндометрия. Под инсулинорезистентностью понимают снижение чувствительности клеток инсулиночувствительных тканей (скелетных мышц, печени, жировой ткани) к инсулину. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, развивающаяся компенсаторно вследствие усиленной продукции инсулина β -клетками поджелудочной железы, могут наблюдаться в течение весьма длительного периода времени. Установлена связь инсулинорезистентности с развитием и прогрессированием рака грудной железы, колоректального рака, рака простаты, рака поджелудочной железы. В данном обзоре суммированы эпидемиологические доказательства связи инсулинорезистентности с риском развития рака эндометрия, рассмотрены канцерогенные эффекты связанных с инсулинорезистентностью факторов и обобщены результаты исследований применения метформина – пре-

парата, повышающего чувствительность тканей к инсулину, у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и рака эндометрия.

Феномен инсулинорезистентности довольно часто выявляется у больных раком эндометрия. В проспективном исследовании, включавшем 216 пациенток, инсулинорезистентность наблюдали у 47 % женщин. Ожирение и инсулинорезистентность чаще выявляли у женщин в пременопаузе, чем в постменопаузе, а также у больных раком эндометрия I типа [3]. Другое проспективное исследование показало, что 36 % больных раком эндометрия имели ранее не диагностированную инсулинорезистентность. Повышенный риск инсулинорезистентности был связан с увеличением индекса массы тела (BMI), $p < 0,001$ [4].

Показан определенный вклад инсулинорезистентности в увеличение риска развития рака эндометрия. Результаты когортного исследования, включавшего данные 541 больной раком эндометрия и 961 пациентки группы контроля, продемонстрировали связь маркеров инсулинорезистентности – адипонектина и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, с риском развития рака эндометрия [5]. По сравнению с низшим квартилем высший квартиль инсулина и HOMA-IR были связаны с 64%- и 72%-ным увеличением риска развития рака эндометрия, и высший квартиль адипонектина, свидетельствующий о нормальной чувствительности к

© И.А. Громакова, П.П. Сорочан, Н.Э. Прохач и др., 2015

инсулину, был связан с 45%-ным снижением риска. Эта связь сохранялась и после многовариантной корректировки. По данным L. Verstein et al. [6], инсулинорезистентность положительно коррелирует со стадией заболевания и локальной и региональной диссеминацией опухоли у больных раком эндометрия.

Полагают, что связь между инсулинорезистентностью и риском развития онкологических заболеваний может быть опосредована компенсаторно высокими уровнями инсулина. Повышенный уровень циркулирующего инсулина способствует увеличенной агрессивности рака эндометрия и является фактором риска развития эстрогенонезависимого рака эндометрия [7]. Исследование W. Shan et al. [8] выявило корреляционную связь уровня инсулина с нарушением пролиферации эндометрия, гиперплазией эндометрия и раком эндометрия I типа. Отношение шансов (odds ratio) для нарушения пролиферации эндометрия составило 9,973, для гиперплазии эндометрия без атипии – 8,481, для гиперплазии эндометрия с атипией – 18,716 и для рака эндометрия I типа – 45,199. Риск увеличивался при НОМА-IR \geq 2,95. В исследовании M. Gunter et al. [7] продемонстрирована положительная связь уровней инсулина с развитием карциномы эндометрия. Отношение рисков (hazard ratio) при противопоставлении высшего и низшего квартилей уровней инсулина составило 2,33 у не получавших гормонотерапию женщин после корректировки по возрасту и уровню эстрадиола.

Имеются многочисленные доказательства того, что заболевания, связанные с инсулинорезистентностью, являются факторами риска развития рака эндометрия. Риск развития рака эндометрия увеличен у женщин с ожирением [9], диабетом 2-го типа [10], синдромом поликистоза яичников (СПКЯ) [11].

Факторы, связанные с инсулинорезистентностью, такие как инсулин, инсулиноподобные факторы роста, нарушение баланса половых стероидов, а также медиаторы воспаления, могут вносить существенный вклад в развитие рака эндометрия.

Инсулин и инсулиноподобные факторы роста. Инсулин – фактор роста, оказывающий многочисленные физиологические эффекты, способствующие развитию рака эндометрия. Рецепторы инсулина экспрессируются различными опухолевыми клетками, включая

клетки рака эндометрия. Основной изоформой рецептора инсулина, экспрессируемой злокачественными клетками, является А-изоформа, имеющая большее сродство к инсулину, чем В-изоформа. Экспрессия мРНК рецептора инсулина (InsR) и изоформы InsR А значительно выше в образцах рака эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием [12]. Исследование на линиях клеток рака эндометрия показало, что сверхэкспрессия InsR А значительно увеличивала клеточную пролиферацию, долю клеток в S фазе, активацию АКТ пути и опухолегенность ксенотрансплантатов у nude мышей [13].

Хроническая гиперинсулинемия приводит к повышению продукции инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). И инсулин, и IGF-1/2 с разным сродством могут взаимодействовать с рецепторами инсулина и IGF-1. Активация рецепторов запускает активацию инсулинорецепторного субстрата-1 (IRS-1), который, в свою очередь, действует на антиапоптотические и пропролиферативные звенья PI3K/АКТ и MAPK-сигнальных путей. Исследование, включавшее шесть клеточных линий рака эндометрия, показало, что PI3K/АКТ или Ras/MAPK-сигнальные пути вовлечены в патогенез рака эндометрия [14]. Анализ 63 образцов ткани рака эндометрия выявил положительную связь экспрессии и активации InsR, IRS-1 и АКТ с сывороточным уровнем инсулина. Уровни p-InsR, p-IRS-1 и p-АКТ были существенно выше у пациентов с высокой степенью злокачественности, распространенной стадией, глубокой инвазией миометрия и метастазами в лимфоузлы. Митогенный и антиапоптотический эффекты инсулина в клетках рака эндометрия блокировались прединкубацией клеток с LY294002, ингибитором PI3K [15]. У больных с СПКЯ более высокую экспрессию p-ERK1/2 выявили в группе с гиперплазией эндометрия и карциномой по сравнению с наблюдаемой у пациенток с нормальным эндометрием. Уровень инсулина натошак у этих пациенток коррелировал с экспрессией p-ERK1/2 [16].

Дисбаланс половых гормонов. Связанное с инсулинорезистентностью нарушение баланса половых гормонов может вносить вклад в развитие рака эндометрия. Инсулин и IGF индуцируют синтез андрогенов в яичниках и надпочечниках [17–19] и снижают синтез связывающего половые гормоны глобулина (SHBG) [20]. Уровни эстрадиола

и свободного тестостерона позитивно, а уровень SHBG негативно связаны с НОМА-IR у женщин в постменопаузе [21]. Эффект влияния увеличенных уровней андростендиона и тестостерона на риск развития рака эндометрия может быть опосредован их конверсией в эстрогены ароматазой периферических тканей, активность которой повышается под влиянием инсулина [22]. Не исключено также прямое влияние андрогенов на опухолевый рост. В исследовании *in vitro* показано, что андрогены могут усиливать пролиферацию клеток рака эндометрия посредством Notch-сигнального пути [23].

Наряду с избытком эстрогенов и андрогенов, эндометриальную гиперплазию и канцерогенез может потенцировать снижение уровня прогестерона. Больные с гиперпластическими процессами и раком эндометрия, у которых диагностировали метаболический синдром, имеют высокую частоту гиперэстрогении, гипертестостеронемии, гиперинсулинемии и сниженный уровень прогестерона [24]. При заболеваниях, связанных с инсулинорезистентностью, отмечают также снижение экспрессии рецепторов прогестерона. Экспрессия рецептора прогестерона в гиперпластической эндометриальной строме женщин с СПКЯ значительно ниже, чем у женщин без проявлений данного синдрома [25]. Установлено, что активация PI3K/AKT сигнального пути, регулируемого, как известно, инсулином и IGF-1, может приводить к снижению экспрессии рецептора прогестерона в клетках рака эндометрия и стромальных клетках эндометрия [26]. Согласно данным A. Huijgens и H. Mertens, низкий уровень экспрессии рецептора прогестерона связан с рецидивированием рака эндометрия и опухолеспецифической выживаемостью после рецидивирования [27].

В постменопаузе у женщин отмечают прогрессивное нарастание инсулинорезистентности и сывороточного уровня инсулина, что связано со снижением продукции эстрогенов [28]. Полагают, что инсулинорезистентность и дефицит эстрогенов могут являться важными факторами риска развития онкологических заболеваний [29].

Цитокины. Характерной чертой инсулинорезистентности является рекрутирование жировой ткани макрофагов, секретирующих провоспалительные цитокины, главным образом ФНО- α и ИЛ-6. Очевидно, что высокие уровни провоспалительных цитокинов спо-

собствуют инициированию и прогрессированию рака эндометрия у женщин. Имеются данные о связи уровней ФНО- α и рецепторов к нему с увеличением риска развития рака эндометрия [30]. Увеличение риска рака эндометрия наблюдали при повышении уровня С-реактивного белка, ИЛ-6 и антагониста рецептора ИЛ-1 [31]. Повышенная продукция ФНО- α и ИЛ-6 первичными культурами опухолевых клеток коррелировала с низкой выживаемостью больных раком эндометрия [32]. *In vitro* доказательства пролиферативного эффекта ФНО- α в отношении железистых эпителиальных клеток эндометрия получены при инкубации этих клеток с адипоцитами человека линии SW872. Увеличение пролиферации ЖЭКЭ наблюдали при культивировании клеток в кондиционированной среде адипоцитов и при сокультивировании клеток. В клетках отмечали повышение экспрессии белков клеточного роста – ядерного антигена пролиферирующих клеток, циклина D1, циклинзависимой киназы-1, а также антиапоптотического белка BCL-2. При этом экспрессия апоптотического белка ВАК снижалась. Нейтрализация SW872-кондиционированной среды антителами к ФНО- α уменьшала пролиферативный ответ железистых эпителиальных клеток эндометрия и приводила к снижению экспрессии белка ВАК, из чего следует, что пролиферативный паракринный эффект адипоцитов на железистые эпителиальные клетки эндометрия, по крайней мере частично, опосредован ФНО- α [33]. Исследования канцерогенных эффектов ИЛ-6 *in vitro* показали, что ИЛ-6 индуцирует пролиферацию клеток рака эндометрия через ERK–NF-kB-сигнальный путь, который, в свою очередь, приводит к повышению продукции ИЛ-6, создавая позитивную петлю обратной связи [34].

Канцерогенные эффекты провоспалительных цитокинов могут быть опосредованы регуляцией метаболизма эстрогенов и увеличением их биодоступности. В железистых клетках эндометрия ФНО- α увеличивал продукцию гормонально активных и канцерогенных метаболитов. Цитокин повышал экспрессию генов ароматазы, 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназы и эстронсульфатазы, одновременно подавляя экспрессию генов, вовлеченных в инактивацию эстрогенов [35]. Показано участие ИЛ-6 в регуляции внутриопухолевого биосинтеза эстрогенов при карциноме эндометрия, которая осуществляется

при взаимодействии опухолевых и стромальных клеток. ИЛ-6, стимулированный 17 β -эстрадиолом (E2) клеток рака эндометрия, индуцирует экспрессию ароматазы в стромальных клетках, способствуя усилению внутриопухолевого синтеза E2 [36]. Недавно было установлено, что провоспалительные цитокины могут снижать уровень SHBG, повышая, таким образом, уровень свободных эстрогенов [37].

Адипокины – адипонектин, лептин, ингибитор активатора плазминогена-I (PAI-1), секретируемые жировой тканью, причастны как к развитию инсулинорезистентности, так и к возникновению рака эндометрия.

Адипонектин рассматривают в качестве маркера инсулинорезистентности. Низкие уровни адипонектина коррелируют с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [38]. Установлена также противоопухолевая активность адипонектина. Метаанализ 12 эпидемиологических исследований показал 3%-ное снижение риска рака эндометрия при увеличении уровня адипонектина на 1 мкг/мл и 14%-ное – при увеличении его уровня на 5 мкг/мл [39]. Изоформы рецептора адипонектина *adipo-R1* и *adipo-R2* экспрессируются эпителиальными и стромальными клетками нормальной ткани эндометрия и клетками рака эндометрия HEC-1-A и RL95-2 [40, 41]. Проапоптотические и антипролиферативные эффекты адипонектина в клетках рака эндометрия реализуются через AMPK/ERK и AKT-сигнальные пути [42].

Авторы [43] сообщают о наличии сильной связи между уровнем лептина в крови и инсулинорезистентностью. Метаанализ результатов шести исследований показал, что высокий уровень лептина является независимым фактором риска рака эндометрия [44]. Изоформы рецептора лептина *Ob-Ra* и *Ob-Rb* экспрессируются клетками линий рака эндометрия Ishikawa, ECC-1, HEC-1-A, HEC-1-B, RL95-2 и AN3CA [45]. Выявлена связь уровня экспрессии лептина и его рецепторов в образцах ткани со злокачественностью, инвазией и метастазированием рака эндометрия [46]. Установлено, что лептин стимулирует пролиферацию и способствует инвазивности клеток рака эндометрия. Эти эффекты опосредованы активацией JAK2/STAT3, MAPK/ERK, PI3K/AKT и COX-2 сигнальных путей [45, 47]. *In vitro* на модели эндометриальной карциномы показано, что лептин усиливает экспрессию ароматазы (P450arom) и синтез

эстрадиола опухолевыми клетками, что предполагает вовлечение эстрогенов в опосредование пролиферативных эффектов лептина [48]. Активация лептином ядерного фактора-kB вызывала снижение апоптоза в клетках рака эндометрия Ishikawa и HEC-1A EC [49]. Лептин также повышал экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептора VEGF 2-го типа (VEGFR2). Эти эффекты лептина были более выражены в эпителиальных клетках аденокарциномы эндометрия по сравнению с клетками эндометрия при доброкачественных пролиферативных изменениях [50].

Многофункциональный адипокин, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), рассматривается в качестве фактора риска инсулинорезистентности [51] и связан с высоким риском метаболического синдрома [52]. Уровни PAI-1 значительно выше в ткани рака эндометрия по сравнению с нормальным [53] и гиперпластическим эндометрием [54]. Показана связь увеличенных уровней PAI-1 в опухолях с сокращением безрецидивной и общей выживаемости больных раком эндометрия [55, 56]. Согласно результатам исследования E. Steiner [55], комбинация высоких концентраций активатора плазминогена урокиназного типа uPA (>5 нг/мг общего белка) и PAI-1 (>20 нг/мг общего белка) в цитозоле опухолевых клеток может служить фактором риска прогрессирования рака эндометрия.

Метформин является основным антигипергликемическим препаратом при лечении сахарного диабета 2-го типа, основной механизм действия которого направлен на преодоление резистентности периферических тканей к действию инсулина. Метформин ингибирует синтез глюкозы и липидов в печени и увеличивает поглощение глюкозы мышцами, приводя к снижению уровня инсулина, необходимого для регуляции сыровоточного уровня глюкозы. Весьма важным направлением в изучении механизмов действия метформина является выяснение его противоопухолевых эффектов, как системных, так и прямого действия. Системный эффект метформина проявляется в снижении уровней циркулирующих инсулина и IGF-1, обладающих митогенной активностью [57]. Прямое действие метформина в опухолевых клетках связывают с активацией АМФ-зависимой киназы (АМПК). Метформин входит в клетки через транспортер органических катионов (Oct 1) и ингибирует комплекс I дыхательной

транспортной цепи, приводя к снижению продукции АТФ, увеличению соотношения АМФ/АТФ и активации АМПК [58]. АМПК является мощным ингибитором mTOR-сигнального пути, вовлеченного в регуляцию синтеза белка, а следовательно, и клеточного роста, через фосфорилирование рибосомального белка S6.

На линиях клеток рака эндометрия показано, что сверхтерапевтические концентрации метформина останавливают клеточную пролиферацию, индуцируют фосфорилирование АМПК и снижают фосфорилирование белка S6 [59]. Противоопухолевые эффекты метформина подтверждены *in vivo* на модели ксенотрансплантата клеток рака эндометрия у мышей. Метформин снижал фосфорилирование S6 и средний вес опухоли [60]. В клетках разных линий рака эндометрия метформин индуцировал G1-блокаду клеточного цикла, увеличивал апоптоз и снижал экспрессию обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT) [50, 61]. Вовлечение АМПК-mTOR-сигнального пути в индуцированную метформином блокаду клеточного цикла и регуляцию активности теломеразы анализируется в работах L. Cantrell et al. и H. Motoshima et al. [61, 62].

Имеются также сведения, что антипролиферативные и проапоптотические эффекты метформина могут реализовываться АМПК-независимыми путями. Показана способность метформина снижать секрецию IGF-1 клетками линий рака эндометрия Ishikawa и JES, экспрессию этими клетками рецептора IGF-1 и, как следствие, подавлять активность PI3K/АКТ-сигнального пути [63]. Выяснен механизм подавления метформином митогенного Ras-МАРК-сигнального пути. В клетках линий рака эндометрия метформин вызывает транслокацию K-RAS из плазматической мембраны в цитозоль и эндомембраны, предотвращая K-Ras-зависимую МАРК активацию [59].

In vitro показана индукция метформином аутофагии в клетках Ishikawa. Авторами [64] впервые установлена связь аутофагии с апоптозом. Ингибирование аутофагии приводило к снижению метформин-индуцированного апоптоза опухолевых клеток.

Метформин оказывает также антиэстрогенное действие. Он подавляет активность ароматазы [65] и снижает экспрессию рецепторов эстрогенов. По данным J. Zhang [66], подавление метформином эстроген-индуци-

рованной пролиферации клеток рака эндометрия человека сопровождалось снижением экспрессии эстрогенов. Снижение экспрессии эстрогена регистрировали также в опухолевых образцах больных диабетом и раком эндометрия I типа, принимавших метформин [67]. В то же время метформин вызывает повышение экспрессии рецепторов прогестерона клетками рака эндометрия [68], что может способствовать усилению терапевтического эффекта при комбинированном применении метформина с препаратами прогестерона.

Согласно данным K. Dallaglio et al. [69], метформин проявляет антиангиогенную активность *in vitro* и *in vivo*. Препарат контролирует также миграцию и инвазивность клеток рака эндометрия. В. Tan et al. [70] показали, что способность клеток рака эндометрия к инвазии существенно подавлялась сывороткой больных СПКЯ, принимавших метформин в течение 6 месяцев, по сравнению с эффектом сыворотки пациенток, не принимавших препарат.

Снижение уровня активных форм кислорода при действии метформина ограничивает повреждение ДНК и мутагенез [71].

Известно также об иммуноопосредованном противоопухолевом эффекте метформина. У мышей-опухоленосителей препарат вызывал увеличение числа CD8⁺-опухольинфильтрирующих лимфоцитов, предотвращал апоптоз и снижение функциональной активности этих клеток, проявляющейся уменьшением продукции ИЛ-2, ФНО- α и ИФ- γ [72].

Эпидемиологические, предклинические и клинические исследования ранней фазы дали основание предположить, что метформин может быть эффективен в качестве противоопухолевого препарата при опухолях, связанных с инсулинорезистентностью и ожирением.

В ряде исследований проанализирована возможная роль метформина в снижении риска развития рака эндометрия. Исследованиями С. Becker et al. [73] и J. Luo et al. [74] не выявлена связь приема метформина с риском развития рака эндометрия. В работе С. Tseng [75] проанализирован 478 921 случай диабета 2-го типа и показано, что применение метформина значительно снижает риск развития рака эндометрия. Связь усиливалась с увеличением кумулятивной дозы метформина.

Проанализирована связь приема метформина с выживаемостью больных раком эндо-

метрия. Ретроспективный анализ 1495 случаев рака эндометрия показал увеличение безрецидивной и общей выживаемости у постменопаузальных женщин с диабетом и раком эндометрия, принимавших метформин [76]. В другом ретроспективном когортном исследовании у больных раком эндометрия II типа обнаружено улучшение выживаемости у пациенток с диабетом, леченных метформином, по сравнению с таковой у больных, не принимавших препарат, и пациенток без диабета. Отсутствие связи между применением метформина и общей выживаемостью у больных раком эндометрия I типа, по мнению авторов, может быть объяснено меньшим числом смертей у этих пациенток [77]. Метаанализ 28 исследований показал снижение риска смерти от всех причин и смерти, связанной с опухолью, у больных диабетом и раком эндометрия, принимавших метформин [78].

Проведено несколько исследований, в которых больные раком эндометрия, не страдающие диабетом, предоперационно в течение 4–6 недель получали метформин (850–2250 мг/день) [79–81]. Сыворотку крови и образцы ткани эндометрия отбирали до и после приема метформина (при гистерэктомии). В образцах ткани после лечения метформином отмечено снижение уровня маркера пролиферации Ki67 и фосфорилированного (p) белка S6 [79, 80], а также повышение уровней p-AMPK и белка p27 [81].

Терапевтический эффект метформина тестирован у больных с гиперплазией эндометрия и раком эндометрия ранней стадии. Описан случай применения метформина у 37-летней женщины с гиперплазией эндометрия. Регрессию заболевания регистрировали после месячного приема препарата [82]. Z. Shen et al. [83] сообщили о положительном результате лечения метформином и оральными контрацептивами двух больных с прогестин-резистентной атипической гиперплазией эндометрия. В исследовании у пяти молодых женщин с диагнозом рак эндометрия I типа IA стадии метформин применяли с эстриолом, прогестероном и эргокриптином. Через шесть месяцев лечения и в течение последующих двух лет гистопатологическое исследование не выявляло раковых клеток [84]. Отсутствие раковых клеток наблюдали также у женщин с СПКЯ и ранней стадией рака эндометрия после шестимесячного лечения комбинаци-

ей метформина и оральных контрацептивов [85]. Оценен эффект комбинации метформина с медроксипрогестерона ацетатом (МПА) у 17 больных раком эндометрия и 19 пациенток с атипичной гиперплазией эндометрия. Ожирение и инсулинорезистентность были отмечены у большинства пациенток. Больные получали МПА (400 мг/день) и метформин (от 750 до 2250 мг/день) в течение 24 недель. В случае частичного ответа в указанный срок лечение продолжалось еще 12 недель. Через 36 недель у 31 пациентки (86,1 %) был достигнут полный ответ, у остальных наблюдали частичный ответ. Через 34 месяца (медиана периода наблюдения) величина рецидивирования составила 6,4 %, в то время как при лечении МПА этот показатель составлял 30–50 % [86].

У женщин с рецидивным или метастатическим раком эндометрия, принимавших ингибиторы mTOR и метформин, наблюдали тенденцию к замедлению прогрессирования заболевания [87].

Исследования на животных показали, что метформин потенцирует цитотоксический эффект цисплатина и паклитаксела в клетках рака эндометрия [59, 88]. Эффект метформина, по данным L. Dong et al., частично может быть опосредован его способностью подавлять экспрессию глиоксилазы I. Повышенная экспрессия этого фермента связана с химиорезистентностью опухолей [88].

Результаты исследований дают основание предположить, что использование метформина может помочь сохранить фертильность у больных с ранней стадией рака эндометрия, способствовать улучшению эффективности противоопухолевого лечения, снижению его побочных эффектов и улучшению качества жизни больных с распространенным раком эндометрия. В настоящее время продолжается интенсивное исследование механизмов противоопухолевого действия метформина, а также проводятся многочисленные клинические испытания, направленные на оценку противоопухолевого эффекта метформина у онкологических больных, страдающих диабетом, и пациентов без диабета. Результаты этих исследований позволят шире раскрыть противоопухолевый потенциал препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, а также определить группы пациентов, у которых применение данных препаратов будет наиболее эффективным.

Литература

1. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. – Режим доступа: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Key T.J. The dose-effect relationship between “unopposed” oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk / T.J. Key, M.C. Pike // *Br. J. Cancer.* – 1988. – Vol. 57, № 2. – P. 205–212.
3. Prospective evaluation of glucose tolerance and insulin resistance among patients with endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia / A. Mitsuhashi, S. Hanawa, N. Yamamoto et al.: 39th ESMO Congress, 26–30 september 2014, Madrid, Spain // *Ann. Oncol. (Suppl.4).* – 2014. – 928 p.
4. Prospective evaluation of insulin resistance among endometrial cancer patients / J.K. Burzawa, K.M. Schmeler, P.T. Soliman et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204, № 4. – P. 355.e1–355.e7.
5. Case-control study of markers of insulin resistance and endometrial cancer risk / C.M. Friedenreich, A.R. Langley, T.P. Speidel et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 785–792.
6. *Berstein L.M.* Insulin resistance, its consequences for the clinical course of the disease, and possibilities of correction in endometrial cancer / L.M. Berstein, J.O. Kvatchevskaya, T.E. Poroshina // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 130, № 11. – P. 687–693.
7. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer / M.J. Gunter, D.R. Hoover, H. Yu et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 17, № 4 – P. 921–929.
8. Hyperinsulinemia is associated with endometrial hyperplasia and disordered proliferative endometrium: a prospective cross-sectional study / W. Shan, C. Ning, X. Luo et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 132, № 3. – P. 606–610.
9. *Jenabi E.* The effect of body mass index on endometrial cancer: a meta-analysis / E. Jenabi, J. Poorolajal // *Public Health.* – 2015. – Vol. 129, № 7. – P. 872–880.
10. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Liao, D. Zhang, C. Mungo et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 35, № 1. – P. 163–171.
11. *Barry J.A.* Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / J.A. Barry, M.M. Azizia, P.J. Hardiman // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 748–758.
12. Preliminary investigation of the expression and functions of insulin receptor isoforms in endometrial carcinoma / G. Zhang, X.P. Li, J.L. Wang, L.H. Wei // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2012. – Vol. 47, № 11. – P. 839–845.
13. Overexpression of the insulin receptor isoform A promotes endometrial carcinoma cell growth / C.F. Wang, G. Zhang, L.J. Zhao et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e69001.
14. *Ogawa K.* Exploration of genetic alterations in human endometrial cancer and melanoma: distinct tumorigenic pathways that share a frequent abnormal PI3K/AKT cascade / K. Ogawa, C. Sun, A. Horii // *Oncol. Rep.* – 2005. – Vol. 14, № 6. – P. 1481–1485.
15. Mitogenic and antiapoptotic effects of insulin in endometrial cancer are phosphatidylinositol 3-kinase/Akt dependent / Y. Wang, S. Hua, W. Tian et al. // *Gynecol Oncol.* – 2012. – Vol. 125, № 3. – P. 734–741.
16. Extracellular signal-regulated protein kinase activation in endometrium with polycystic ovary syndrome and its significance / X.R. Song, H.Y. Zhang, Y.F. Zhang et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2010. – Vol. 45, № 10. – P. 767–771.
17. *Nahum R.* Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro / R. Nahum, K.J. Thong, S.G. Hillier // *Hum. Reprod.* – 1995. – Vol. 10, № 1. – P. 75–81.
18. *Fottner C.* Regulation of steroidogenesis by insulin-like growth factors (IGFs) in adult human adrenocortical cells: IGF-I and, more potently, IGF-II preferentially enhance androgen biosynthesis through interaction with the IGF-I receptor and IGF-binding proteins / C. Fottner, D. Engelhardt, M.M. Weber // *J. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 158, № 3. – P.409–417.
19. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome / C.G. Baptiste, M.C. Battista, A. Trottier et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 122, № 1–3. – P. 42–52.

20. *Kalme T.* Comparative studies on the regulation of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) and sex hormone-binding globulin (SHBG) production by insulin and insulin-like growth factors in human hepatoma cells / T. Kalme, H. Koistinen, M. Loukovaara // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2003. – Vol. 86, № 2. – P. 197–200.
21. Study on relationship between endogenous androgens and insulin resistance at the different stages of postmenopause / Y.K. Cao, S.F. Zhang, S.E. Zou et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2013. – Vol. 48, № 10. – P. 740–744.
22. The effect of insulin on aromatase activity in isolated human endometrial glands and stroma / J.F. Randolph Jr., S. Kipersztok, J.W. Ayers et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1987. – Vol. 157, № 6. – P. 1534–1539.
23. FOXA1 promotes tumor cell proliferation through AR involving the Notch pathway in endometrial cancer / M. Qiu, W. Bao, J. Wang et al. // *BMC Cancer.* – 2014. – Vol. 14. – P. 78.
24. Особенности гормонально-энергетического обмена у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Юнусова, Е.В. Шаншавили // *Сибирск. онкол. журнал.* – 2015. – № 1. – С. 5–12.
25. *Li L.* Pathological and immunohistochemical study on estrogen and progesterone receptors in endometrium of polycystic ovarian syndrome / L. Li, C. Yang, J. Qiao // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 1998. – Vol. 33, № 2. – P. 89–91.
26. *Lee I.I.* Influence of AKT on progesterone action in endometrial diseases / I.I. Lee, J.J. Kim // *Biol. Reprod.* – 2014. – Vol. 91, № 3. – Article 63.
27. *Huijgens A.N.* Factors predicting recurrent endometrial cancer / A.N. Huijgens, H.J. Mertens // *Facts Views Vis. Obgyn.* – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 179–186.
28. Yanase T. Sex hormones and metabolic function / T. Yanase, M. Tanabe, T. Nomiyama // *Nihon. Rinsho.* – 2015. – Vol. 73, № 4. – P. 571–575.
29. *Suba Z.* Interplay between insulin resistance and estrogen deficiency as co-activators in carcinogenesis / Z. Suba // *Pathol. Oncol. Res.* – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 123–133.
30. Tumor necrosis factor (TNF)- α , soluble TNF receptors and endometrial cancer risk: the EPIC study / L. Dossus, S. Becker, S. Rinaldi et al. // *Int. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 129, № 8. – P. 2032–2037.
31. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study / L. Dossus, S. Rinaldi, S. Becker et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2010. – Vol. 17, № 4. – P. 1007–1019.
32. The clinical significance of inflammatory cytokines in primary cell culture in endometrial carcinoma / H.O. Smith, N.D. Stephens, C.R. Qualls et al. // *Mol. Oncol.* – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 41–54.
33. Obesity and the endometrium: adipocyte-secreted proinflammatory TNF- α cytokine enhances the proliferation of human endometrial glandular cells / S. Nair, H. Nguyen, S. Salama, A. Al-Hendy // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – Article 368543.
34. Interleukin 6 promotes endometrial cancer growth through an autocrine feedback loop involving ERK-NF- κ B signaling pathway / Q. Che, B.Y. Liu, F.Y. Wang et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – Vol. 446, №1. – P. 167–172.
35. Effect of tumor necrosis factor- α on estrogen metabolism and endometrial cells: potential physiological and pathological relevance / S.A. Salama, M.W. Kamel, C.R. Diaz-Arrastia et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 1. – P. 285–293.
36. Activation of a positive feedback loop involving IL-6 and aromatase promotes intratumoral 17 β -estradiol biosynthesis in endometrial carcinoma microenvironment / Q. Che, B.Y. Liu, Y. Liao et al. // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 135, № 2. – P. 282–294.
37. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications / R. Simo, C. Saez-Lopez, A. Barbosa-Desongles et al. // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 26, № 7. – P. 376–383.
38. Endogenous peptides as risk markers to assess the development of insulin resistance / P. Fang, M. Shi, M. Yu et al. // *Peptides.* – 2014. – Vol. 51. – P. 9–14.
39. *Zheng Q.* Circulating adiponectin and risk of endometrial cancer / Q. Zheng, H. Wu, J. Cao // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0129824.
40. Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium / Y. Takemura, Y. Osuga, T. Yamauchi et al. // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 147, № 7. – P. 3203–3210.

41. Human adiponectin inhibits cell growth and induces apoptosis in human endometrial carcinoma cells, HEC-1-A and RL95 2 / L. Cong, J. Gasser, J. Zhao et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2007. – Vol. 14, № 3. – P. 713–720.
42. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in endometrial carcinoma by the AdipoRs/AMPK pathway / L. Zhang, K. Wen, X. Han et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 137, № 2. – P. 311–320.
43. Association between serum leptin concentrations and insulin resistance: a population-based study from China / H. Zuo, Z. Shi, B. Yuan et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e54615.
44. High leptin level is an independent risk factor of endometrial cancer: a meta-analysis / P.P. Wang, X.Y. He, R. Wang et al. // *Cell Physiol. Biochem.* – 2014. – Vol. 34, № 5 – P. 1477–1484.
45. Leptin induces functional activation of cyclooxygenase-2 through JAK2/STAT3, MAPK/ERK, and PI3K/AKT pathways in human endometrial cancer cells / J. Gao, J. Tian, Y. Lv et al. // *Cancer Sci.* – 2009. – Vol. 100, № 3. – P. 389–395.
46. Correlation analysis between the expressions of leptin and its receptor (ObR) and clinicopathology in endometrial cancer / Y. Zhang, L. Liu, C. Li, H. Ai // *Cancer Biomark.* – 2014. – Vol. 14, № 5. – P. 353–359.
47. Leptin promotes the proliferative response and invasiveness in human endometrial cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways / D. Sharma, N.K. Saxena, P.M. Vertino, F.A. Anania // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 629–640.
48. Leptin promotes human endometrial carcinoma cell proliferation by enhancing aromatase (P450arom) expression and estradiol formation / L. Liu, L. Wang, J. Zheng, G. Tang // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 170, № 1. – P. 198–201.
49. Leptin inhibits the apoptosis of endometrial carcinoma cells through activation of the nuclear factor κ B-inducing kinase/I κ B kinase pathway / X. Zhou, H. Li, Y. Chai, Z. Liu // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2015. – Vol. 25, № 5. – P. 770–778.
50. Leptin regulation of proangiogenic molecules in benign and cancerous endometrial cells / C. Carino, A.B. Olawaiye, S. Cherfils et al. // *Int. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 123, № 12. – P. 2782–2790.
51. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1 / L.J. Ma, S.L. Mao, K.L. Taylor et al. // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53, № 2. – P. 336–346.
52. Plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) is a valuable biomarker for predicting the metabolic syndrome (MS) in institutionalized elderly residents in Taiwan / Y.Y. Chou, W.H. Sheu, Y.J. Tang et al. // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2009. – Vol. 49 (Suppl 2). – P. S41–S45.
53. Clinical relevance of urokinase-type plasminogen activator, its receptor, and its inhibitor type 1 in endometrial cancer / C. Tecimer, D.L. Doering, L.J. Goldsmith et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 80, № 1. – P. 48–55.
54. Фактор роста эндотелия сосудов и компоненты системы активации плазминогена при раке и гиперплазии эндометрия / Е.С. Герштейн, Е.В. Грицаенко, М.Е. Щербаков и др. // *Вопросы онкологии.* – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 725–729.
55. Role of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) for prognosis in endometrial cancer / E. Steiner, K. Pollow, D. Hasenclever et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 108, № 3. – P. 569–567.
56. A potency of plasminogen activation system in long-term prognosis of endometrial cancer: a pilot study / S. Dariusz, M. Agnieszka, R. Elzbieta et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – Vol. 163, № 2. – P. 193–199.
57. Kasznicki J. Metformin in cancer prevention and therapy / J. Kasznicki, A. Sliwinska, J. Drzewoski // *Ann. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. 57.
58. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview / B. Viollet, B. Guigas, N.S. Garcia et al. // *Clin. Sci. (Lond).* – 2012. – Vol. 122, № 6. – P. 253–270.
59. Metformin potentiates the effects of paclitaxel in endometrial cancer cells through inhibition of cell proliferation and modulation of the mTOR pathway / R.K. Hanna, C. Zhou, K.M. Malloy et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 125, № 2. – P. 458–469.
60. Another surprise from Metformin: Novel mechanism of action via K-Ras influences endometrial cancer response to therapy / D.A. Iglesias, M.S. Yates, D. van der Hoeven et al. // *Mol. Cancer Ther.* – 2013. – Vol. 12, № 12. – P. 2847–2856.

61. Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation—implications for a novel treatment strategy / L.A. Cantrell, C. Zhou, A. Mendivil et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 116, № 1. – P. 92–98.
62. AMPK and cell proliferation-AMPK as a therapeutic target for atherosclerosis and cancer / H. Motoshima, B.J. Goldstein, M. Igata, E. Araki // *J. Physiol.* – 2006. – Vol. 574 (Pt 1). – P. 63–71.
63. Metformin down-regulates endometrial carcinoma cell secretion of IGF-1 and expression of IGF-1R / Y. Zhang, M.X. Li, H. Wang et al. // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 221–225.
64. Metformin impairs growth of endometrial cancer cells via cell cycle arrest and concomitant autophagy and apoptosis / A. Takahashi, F. Kimura, A. Yamanaka et al. // *Cancer Cell Int.* – 2014. – Vol. 14. – P. 53.
65. Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase / K.A. Brown, N.I. Hunger, M. Docanto et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 123, № 2. – P. 591–596.
66. Effects of metformin on the estrogen-induced proliferation and the expression of ER in human endometrial cancer cells / J. Zhang, B. Zhang, Z. Yin et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2014. – Vol. 49, № 12. – P. 932–937.
67. Does metformin affect ER, PR, IGF-1R, β -catenin and PAX-2 expression in women with diabetes mellitus and endometrial cancer ? / A. Markowska, M. Pawłowska, V. Filas et al. // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 76.
68. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells / Y. Xie, Y.L. Wang, L. Yu et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 126, № 3–5. – P. 1113–1120.
69. Paradoxical effects of metformin on endothelial cells and angiogenesis / K. Dallaglio, A. Bruno, A.R. Cantelmo et al. // *Carcinogenesis.* – 2014. – Vol. 35, № 5. – P. 1055–1066.
70. Metformin treatment exerts antiinvasive and antimetastatic effects in human endometrial carcinoma cells / B.K. Tan, R. Adya, J. Chen et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 3. – P. 808–816.
71. Metformin reduces endogenous reactive oxygen species and associated DNA damage / C. Algire, O. Moiseeva, X. Deschenes-Simard et al. // *Cancer Prev. Res (Phila).* – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 536–543.
72. Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin / S. Eikawa, M. Nishida, S. Mizukami et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2015. – Vol. 112, № 6. – P. 1809–1814.
73. Metformin and the risk of endometrial cancer: a case-control analysis / C. Becker, S.S. Jick, C.R. Meier, M. Bodmer // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 129, № 3. – P. 565–569.
74. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer / J. Luo, S. Beresford, C. Chen et al. // *Br. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 111, № 7. – P. 1432–1439.
75. Tseng C.H. Metformin and endometrial cancer risk in Chinese women with type 2 diabetes mellitus in Taiwan / C.H. Tseng // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 138, № 1. – P. 147–153.
76. Metformin is associated with improved survival in endometrial cancer / E.M. Ko, P. Walter, A. Jackson et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 132, № 2. – P. 438–442.
77. Metformin use and endometrial cancer survival / N.S. Nevadunsky, A. Van Arsdale, H.D. Strickler et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 132, № 1. – P. 236–240.
78. Zhang Z.J. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis / Z.J. Zhang, S. Li // *Diabetes Obes. Metab.* – 2014. – Vol. 16, № 8. – P. 707–710.
79. Antidiabetic doses of metformin decrease proliferation markers in tumors of patients with endometrial cancer / I. Laskov, L. Drudi, M.C. Beauchamp et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 134, № 3. – P. 607–614.
80. Antiproliferative and metabolic effects of metformin in a preoperative window clinical trial for endometrial cancer / K.M. Schuler, B.S. Rambally, M.J. DiFurio et al. // *Cancer Med.* – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 161–173.
81. Effects of metformin on endometrial cancer cell growth in vivo: a preoperative prospective trial / A. Mitsushashi, T. Kiyokawa, Y. Sato, M. Shozu // *Cancer.* – 2014. – Vol. 120, № 19. – P. 2986–2995.
82. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent / D.R. Session, K.R. Kalli, I.S. Tummon et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 17, № 5. – P. 405–407.

83. Shen Z.Q. Reverse of progestin-resistant atypical endometrial hyperplasia by metformin and oral contraceptives / Z.Q. Shen, H.T. Zhu, J.F. Lin // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 112, № 2 (Pt 2). – P. 465–467.
84. Stanosz S. An attempt at conservative treatment in selected cases of type I endometrial carcinoma (stage I a/G1) in young women / S. Stanosz // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 365–369.
85. Combination of Diane-35 and metformin to treat early endometrial carcinoma in PCOS women with insulin resistance / X. Li, J.R. Guo, J.F. Lin et al. // *J. Cancer.* – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 173–181.
86. A phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: ASCO Annual Meeting, 2014 / A. Mitsuhashi, H. Usui, Y. Satoh et al. // *J. Clin. Oncol.* – Vol. 32, № 15 (Suppl.). – Abstr. 5592.
87. Molecular determinants of outcome with mammalian target of rapamycin inhibition in endometrial cancer / H.J. Mackay, E.A. Eisenhauer, S. Kamel-Reid et al. // *Cancer.* – 2014. – Vol. 120, № 4. – P. 603–610.
88. Metformin sensitizes endometrial cancer cells to chemotherapy by repressing glyoxalase I expression / L. Dong, Q. Zhou, Z. Zhang et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2012. – Vol. 38, № 8. – P. 1077–1085.

I.A. Громакова, П.П. Сорочан, Н.Е. Прохач, В.С. Сухін, Т.С. Бакай, І.С. Громакова
ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ І РАК ЕНДОМЕТРІЯ

Представлені епідеміологічні докази зв'язку інсулінорезистентності з ризиком розвитку раку ендометрія. Розглянуті канцерогенні ефекти пов'язаних з інсулінорезистентністю чинників і узагальнені результати досліджень застосування метформіну – препарату, що підвищує чутливість тканин до інсуліну, у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія і раком ендометрія.

Ключові слова: рак ендометрія, інсулінорезистентність, метформін.

I.A. Gromakova, P.P. Sorochan, N.E. Prokhach, V.S. Sukhin, T.S. Bakay, I.S. Gromakova
INSULIN RESISTANCE AND ENDOMETRIAL CANCER

Epidemiological evidence for the association between insulin resistance and risk of endometrial cancer development has been presented. Cancerogenic effects of factors associated with insulin resistance have been considered and results of studies of metformin – a medication raising tissue sensitivity to insulin, in patients with endometrium hyperplastic processes and endometrial cancer are generalised.

Key words: insulin resistance, endometrial cancer, metformin.

Поступила 25.10.15