

Неоднозначность данных об эффективности метформина как средства, снижающего массу тела и предотвращающего опухолевый рост: причины и следствия

Берштейн Л.М.*

Лаб. онкоэндокринологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова
(директор – проф. А.М. Беляев)

Резюме. Растущий интерес к метформину в областях, лежащих за пределами диабетологии, служит стимулом для дополнительной оценки его эффективности как средства, влияющего на заболеваемость злокачественными новообразованиями и распространенность ожирения. Постепенно обнаруживаемые различия в выраженности этих эффектов препарата можно объяснить недостаточным количеством рандомизированных исследований, расхождениями в подходе к точке отсчета (группе сравнения), гендерными, возрастными, фармакогенетическими и иными факторами, изучение которых в совокупности обещает повысить вероятность более благоприятных клинических последствий применения метформина и, возможно, других бигуанидов. *Ключевые слова:* метформин, ожирение, онкологическая заболеваемость, модифицирующие факторы.

Variable evidence on metformin efficiency as weight-reducing and antitumorigenic agent: causes and consequences
Berstein L.M.*

Resume. The growing interest to metformin in areas beyond the limits of diabetology serves as a stimulus for further evaluation of its effectiveness as a potential modulator of cancer morbidity and obesity epidemic. Gradually detectable differences in the intensity of these effects of the drug can be explained by an insufficient number of randomized trials, differences in the control groups (reference points), gender, age, pharmacogenetic and other factors, the study of which collectively promised to increase the likelihood of more favorable clinical effects of metformin and other antidiabetic biguanides in discussed areas. *Keywords:* metformin, obesity, cancer morbidity, modifying factors.

*Автор для переписки/Correspondence author — levmb@endocrin.spb.ru

Эпидемия ожирения и диабета, на которую в течение как минимум двух последних десятилетий обращали внимание эндокринологи, привела к неожиданному, на первый взгляд, но достаточно давно [3, 12, 16, 41, 60] предугадываемому результату: эти проблемы еще более активно, чем ранее, стали интересовать не только кардиологов, но и онкологов и онкоэндокринологов [3, 24, 32, 51]. Кроме того, с течением времени то угасал, то возрастал интерес к попыткам применения антидиабетических бигуанидов как препаратов для ограничения прибавки жировой ткани и опухолевого роста [13, 31, 33, 42, 49, 52]. В последние годы обобщенные данные о вышеописанном применении бигуанидов, а особенно метформина, а также результаты собственных исследований все чаще находят отражение в отечественной литературе [2, 4, 5, 8, 9, 10, 14]. Задачами настоящего относительно небольшого сообщения служат описание определенной неоднозначности результатов применения

бигуанидов (прежде всего, в клинических наблюдениях), а также анализ некоторых причин подобной неоднозначности и ее последствий в клинической практике.

1. Ожирение и метформин

Поскольку влияние бигуанидов на снижение массы тела может частично объяснить механизм их потенциального противоопухолевого действия [20, 33], целесообразно начать изложение именно с оценки современных представлений о воздействии этих препаратов на массу тела и его состав (соотношение жир/тощая масса, висцеральный/подкожный жир), а также критериев эффективности бигуанидов и, в частности, метформина.

В 2005 и 2011 гг. был проведен мета-анализ данных о применении метформина у взрослых людей с избытком массы тела (жировой ткани) как ведущей жалобой. Было показано, что из 50 потенциально подходящих исследований лишь менее 10 отвечали

необходимым требованиям, причем только в двух-трех из них было подтверждено снижение массы тела под воздействием метформина, уступавшее таковому под воздействием диеты или применения орлистата [37, 40]. Тем не менее, при внимательной оценке полученных в последние годы сведений (часть из которых соответствует и ранее полученным результатам) оказалось полезным выделить их в несколько подразделов.

1.1. Ожирение при сахарном диабете 2 типа.

При ожирении у больных сахарным диабетом (СД) и людей, имеющих высокий риск его развития, метформин продолжают использовать для умеренного снижения массы тела (в среднем, до 5%). Полагают, что это способствует компенсации диабета, хотя основным механизмом действия препарата служит устранение инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [43, 55].

1.2. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) у женщин с избыточной массой тела.

Не затрагивая вопрос о влиянии метформина на восстановление нормального менструального цикла у больных с СПКЯ в зависимости от наличия у них ожирения (этот вопрос широко описан в литературе), отметим, что у больных с избыточной массой тела при использовании метформина не во всех наблюдениях происходило снижение ИМТ [15]. Это можно объяснить как недостаточностью дозы метформина [15, 23], так и другими факторами, в том числе, фармакогенетическими особенностями. В последнем мета-анализе доз препарата этим особенностям, наряду с длительностью терапии, придают довольно существенное значение [16].

1.3. Роль возраста, генетических факторов и окислительного стресса.

По результатам недавнего рандомизированного исследования [63], которые находят подтверждение и в некоторых других работах [59], можно предположить, что у детей и подростков с ожирением снижение массы тела под воздействием метформина более выражено, чем у взрослых. Это относится не только к динамике массы тела, но и к отношению «окружность талии/окружность бедер» и объему жировых депо. Показано, что метформин может индуцировать экспрессию гена транспортного белка органических катионов OAT1 в жировой ткани как потенциального маркера накопления в ней препарата [45], однако носительство одного из аллельных полиморфизмов гена регулятора роста нейронов NRG1 способно предсказывать как снижение массы тела под воздействием этого бигуанида, так и, к сожалению, ее увеличение по окончании терапии [27]. Кроме того, при использовании препарата значимую роль

играет окислительный стресс (ОС): хотя в жировой ткани больных ожирением есть несомненные признаки усиления этого процесса [61], метформин может интенсифицировать генерацию свободных радикалов в дифференцирующихся адипоцитах [17].

1.4. Гетерогенность ожирения и метформин.

Как с фундаментальной, так и с прикладной точки зрения важно выяснить, имеет ли гетерогенность метаболического фенотипа, укладывающаяся, помимо прочего, в такие понятия, как «ожирение без метаболических нарушений» (metabolically healthy obese, МНО), сдвиг в соотношении между бурой и белой жировой тканью, «саркопеническое ожирение» и «метаболические нарушения при нормальной массе тела» (metabolically obese normal weight, MONW) [6], какую-либо связь с заболеваемостью основной неинфекционной патологией, прогнозом при ней и особенностями лечения упомянутых и некоторых других метаболических фенотипов. Остановившись в нашей статье только на последнем вопросе, отметим, что имеется немало сторонников лечения ожирения вне зависимости от его «типовой принадлежности», но также высказывается и точка зрения о том, что подобный подход, в частности, к МНО может оказаться неэффективным [58]. Сведения об использовании конкретно метформина на основе перечисленных подтипов нам оказались неизвестны в отличие от многочисленных работ, проведенных по висцеральному/абдоминальному ожирению [9, 28]. Отдельно следует описать проблему саркопенического ожирения (т.е. увеличения доли жира на фоне уменьшения мышечной массы), так как у пациентов со злокачественными новообразованиями оно способно, по некоторым данным, уменьшать эффективность гормоно- и химиотерапии. Следует иметь в виду, что указанные методы лечения сами способны приводить к увеличению массы тела.

1.5. Метформин и масса тела у онкологических больных.

Этот вопрос довольно часто исследовали у женщин с СПКЯ, который рассматривают как один из факторов риска новообразований гормонозависимых тканей, прежде всего, рака эндометрия. Пока немногочисленные наблюдения накапливаются у больных раком предстательной железы, находящихся на полной андрогенной блокаде. У таких пациентов нередко развивается инсулинорезистентность и другие проявления метаболического синдрома, включая прибавку массы тела. В одной из работ прием метформина в течение полугода сочетался со снижением ИМТ и окружности талии [47]. Вопрос об эффективности метформина как средства, уменьшающего заболеваемость зло-

качественными новообразованиями, в зависимости от массы тела пациентов и наличия у них ожирения, в настоящее время остается открытым. Только в нескольких работах, касающихся этой проблемы, была проведена поправка на величину ИМТ.

2. Метформин и опухолевый рост

2.1. Заболеваемость злокачественными новообразованиями у больных диабетом, лечившихся метформинном.

Ранее уже было отмечено [4, 5], что данные, полученные по указанной проблеме к середине 2010 г., оказались неоднозначными. Результаты опубликованных к этому периоду работ [4, гл. 6] позволяют подтвердить только снижение риска развития рака толстой кишки и гепатобластомы при использовании метформина, предположительно связанное с тканеспецифичностью. Данные относительно влияния метформина на риск развития злокачественных новообразований других локализаций остаются противоречивыми. Существует предположение о преимуществах метформина в отношении других средств для компенсации СД — в частности, препаратов сульфонилмочевины и инсулина. Сведения о влиянии степени компенсации СД при использовании бигуанидов на заболеваемость злокачественными новообразованиями практически отсутствуют.

За прошедшие полтора-два года объем информации по указанному вопросу существенно увеличился. Основные заслуживающие внимания сведения перечислены ниже.

Локализация новообразований. У больных диабетом, принимавших метформин, было дополнительно подтверждено снижение риска развития рака толстой кишки: в мета-анализе пяти обсервационных исследований относительный риск был равен 0,68 [64].

По-прежнему остается противоречивой информация о заболеваемости раком предстательной железы: в частности, в исследовании типа «случай-контроль» при компенсации СД метформином риск развития этого новообразования не только не снизился, но даже несколько возрос, ОР=1,23 [18]. В исследовании такого же рода, проводившемся с использованием материала датских регистров онкологических заболеваний, было отмечено снижение риска возникновения рака молочной железы, ОР=0,77 [22]. Однако следует отметить, что данные об этой нозологической форме требуют обсуждения, в частности, из-за существования ее нескольких молекулярно-биологических подтипов, различающихся и факторами риска, и ответом на терапию. Только в половине работ, опубликованных к середине 2010 г., происходило снижение заболеваемости раком молочной железы у больных СД, получавших

метформин [4, 5]. В одной из первых работ, проводившихся в азиатском регионе (Тайвань), на фоне приема метформина было отмечено снижение риска развития колоректальных карцином (в значительно большей степени — у женщин) и опухолей печени (только у мужчин), но не рака пищевода, желудка и поджелудочной железы [39].

Характер исследований. Упомянутое выше тайваньское исследование [39] было проспективным (группа больных диабетом начала формироваться в 2000 г., длительность прослеживания достигала 7–8 лет), что, к сожалению, не характерно для работ по изучению влияния метформина на риск развития злокачественных новообразований. До настоящего времени такие исследования проводили достаточно редко или заранее не планировали именно в данном направлении. Среди опубликованных работ преобладают обсервационные исследования, основанные на ретроспективном материале по типу «случай-контроль» или — реже — когортного варианта [21]. В единственный известный нам мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), пока носящий характер сообщения на Ежегодной конференции Американской диабетической ассоциации (ADA) в июне 2011 г. [44] и цитируемый в редакционной статье [62], были включены сведения из доступных публикаций ($n=4$) или полученные непосредственно от главного исследователя ($n=3$). Критериями включения был размер группы более пятисот больных СД 2 типа и длительность прослеживания более одного года. В мета-анализе оценивали частоту возникновения опухолей и смертность от всех причин. Риск развития новообразований в случае приема метформина варьировал от 1,03 до 1,47 (в сравнении с другими вариантами терапии). Авторы сделали следующий вывод — «обобщающий анализ доступных и пока относительно немногочисленных РКИ не подтверждает гипотезу о снижении под воздействием метформина риска развития злокачественных новообразований у больных сахарным диабетом» [44]. Не исключено, что в этот анализ были включены данные независимо опубликованной работы [35], основанной на использовании материалов исследований ADOPT и RECORD, не показавшей различий в анализируемом отношении между метформином и розиглитазоном, подтвердившей определенные преимущества над препаратами сульфонилмочевины, но отмечавшей, что исходно как ADOPT, так и RECORD не были ориентированы на анализ онкологической заболеваемости (правда, как и многие из тех обсервационных исследований, где снижение онкологического риска под влиянием метформина было показано).

Точки отсчета. Как следует из предыдущего параграфа и было упомянуто в разделе 2.1. немаловажное

значение имеет то, с каким воздействием или с отсутствием такового (плацебо) проводится сравнение эффекта метформина у больных диабетом. Работ, где проводилось бы сравнение с нелеченной группой, крайне мало. В одной из них (упоминавшееся выше тайваньское исследование [39]) приводятся сведения о суммарной онкологической заболеваемости на 10 000 человеко-лет в группах «без диабета» (46,0), «диабет на метформине» (44,8), «диабет без метформина, но на других антидиабетических средствах» (91,7) и «диабет без лекарственного лечения» (97,6). Очевидно, что в данном случае две последние цифры оказались весьма близки. Это позволяет предположить, что различие между метформином и другими препаратами можно объяснить, в частности, малоблагоприятным влиянием последних. Такое заключение — например, в отношении препаратов сульфонилмочевины — было уже неоднократно сделано. В одной из недавних работ сказано: «Следует проводить дополнительные исследования, чтобы установить, связано ли устанавливаемое в исследованиях сравнительного характера снижение риска развития некоторых онкологических заболеваний с собственным эффектом метформина или, напротив, с повышением этого риска под воздействием препаратов сульфонилмочевины» [54].

Можно добавить, что при анализе риска смертности у онкологических больных, страдающих СД, мнение об увеличении выживаемости в группах, получавших метформин, не всегда подтверждалось в отношении рака предстательной и молочной железы [19, 48]. Относительно более успешным оказалось применение метформина у больных СД, страдающих раком ободочной кишки и яичников [38, 53]. Однако и в этих, пока еще немногочисленных, исследованиях заключение было сделано на основании сравнения с результатами использования других антидиабетических средств, влияние которых и в этом случае может быть менее благоприятным.

2.2. Эффективность бигуанидов у больных злокачественными новообразованиями, не страдающих сахарным диабетом.

2.2.1. Современные наблюдения и данные ранее проведенных работ.

Возможность применения антидиабетических бигуанидов в качестве потенциальных противоопухолевых средств у больных, не страдающих СД, обсуждали ранее и продолжают обсуждать в настоящее время [33, 50]. В частности, в работах, выполнявшихся под руководством проф. В.М. Дильмана, было показано, что включение фенформина на длительное время на адъювантном этапе (т.е. после ранее проведенной операции) в программу ме-

таболической реабилитации больных раком толстой кишки и молочной железы сопровождалось улучшением их общей и безрецидивной выживаемости [4, 29]. В недавних наблюдениях метформин назначали в дозе 500–1000 мг/день в течение 2–4 недель неoadъювантно (т.е. до операции) больным раком молочной железы, что привело к снижению пролиферативной активности и подавлению ряда сигнальных путей в опухолевой ткани, хотя уровень инсулина в крови при этом не изменялся [34]. В другой часто цитируемой работе метформин в суточной дозе всего 250 мг уже через 1 мес от начала приема снижал число измененных очагов эпителия в прямой кишке и интенсивность клеточного деления в эпителии ободочной кишки у пациентов без признаков СД [36]. В то же время, по нашим данным, в аналогичной по состоянию углеводного обмена группе больных раком эндометрия, получавшей метформин (1,5 г/сут) неoadъювантно на протяжении $5,3 \pm 0,7$ нед., в отличие от применения ингибиторов ароматазы не отмечалось уменьшения толщины эндометрия (величины М-эхо сигнала), экспрессия маркера пролиферации Ki-67 снижалась лишь у трети больных и с такой же частотой (~30%) наблюдалось повышение степени дифференцировки опухоли [7].

2.2.2. Клинические исследования.

Прояснить ситуацию у больных, не страдающих СД, призваны РКИ, проводящиеся в настоящее время в ряде стран, по большей части, под эгидой Национального института рака США. Характеристика этих испытаний по состоянию на первую половину 2010 г. представлена в работе под номером [4] в списке использованной литературы, а более современные данные можно получить по адресу <http://www.clinicaltrials.gov/>. Заслуживает внимания тот факт, что одна из ведущих инициаторов РКИ в этой области, профессор Pamela Goodwin (Торонто, Канада), под руководством которой в 2009 г. было начато многоцентровое исследование по адъювантному пятилетнему применению метформина у больных раком молочной железы, не страдающих СД, в недавней публикации журнала «Science» высказалась по данному вопросу достаточно сдержанно: «Мы ожидаем, что для завершения набора группы больных (планируемое суммарное число пациенток равняется 3,5 тыс.) требуется 2–3 года. Такой же период времени необходим для получения первых результатов. В течение этого времени следует предполагать, что метформин может быть полезен для онкологических больных. Предклинические и эпидемиологические данные достаточно убедительны, но все это лишь помогло сформировать гипотезу. Далее мы должны продвигаться очень и очень осмотрительно» [30].

2.2.3. Резистентность к метформину, его переносимость и фармакогенетика чувствительности к нему.

Перечисленные в заголовке этого подраздела вопросы имеют отношение к применению препарата как у больных ожирением (о чем частично говорилось выше), так и в области онкологии [4], и нуждаются в силу их значимости для клинической практики в дальнейшем изучении. Нечувствительность к метформину ряда нормальных и трансформированных клеточных линий, предположительно, обусловлена особенностями механизмов клеточной гибели и функционирования митохондриального аппарата [65]. В области фармакогенетики, помимо обсуждавшегося ранее аллельного полиморфизма транспортера органических катионов 1 (ОСТ1) [4], привлекает внимание все большее число маркеров, в зависимости от носительства которых, как полагают, модифицируется метаболизм бигуанида, реакция на него и — в конечном итоге — эффективность действия [61]. Диабетологам хорошо известно, что прием метформина примерно в пятой-шестой части случаев следует прекращать или временно прерывать вследствие развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [11]. Те же самые явления возникают и у больных со злокачественными новообразованиями, не страдающих СД [34]. Риск развития молочнокислого ацидоза у больных диабетом, получавших метформин, по последним оценкам Кохрейновского сообщества [56], даже более низок (4–5 случаев/100 000 человеко-лет), чем утверждали ранее. У больных СД метформин

в этом отношении примерно в 7–10 раз более безопасен, чем фенформин (см. [4]), однако сведений о том, что антидиабетические бигуаниды являются значимыми индукторами лактацидоза у онкологических больных, не страдающих диабетом, практически не представлено [29, 33].

3. Подведение итогов, следствия и перспективы

На основании представленных материалов можно сделать вывод о различной эффективности метформина в отношении ожирения и злокачественных новообразований в зависимости от объектов (локализаций), контингентов и их отдельных подгрупп. Ранее было отмечено, что значимость метформина как средства, способного снижать заболеваемость злокачественными новообразованиями, может зависеть от преобладания так называемого прямого или непрямого механизма действия, наличия или, напротив, отсутствия у больных нарушений углеводного обмена, а также чувствительности периферических тканей к препарату [4]. Дальнейшие исследования помогут определить, в каких случаях использование метформина для профилактики и терапии ожирения и онкологических заболеваний будет наиболее оправдано. Также следует обсудить, стоит ли использовать только метформин, или возможно применение фенформина, препарата, более «токсичного» для больных СД, но обладающего, по данным ряда предклинических исследований, более активным противоопухолевым потенциалом [25, 50, 57].

Л и т е р а т у р а

- Александров АА. Прогноз сердечно-сосудистых осложнений при современной сахароснижающей терапии: Флорентийская модель. *Болезни сердца и сосудов* 2010;2:11–16.
- Анисимов ВН. Антидиабетический бигуанид метформин как геропротектор и антиканцероген. *Ожирение и метаболизм*. 2011;3(28):18–24.
- Берштейн ЛМ. Рак гормонозависимых тканей в системе основных неинфекционных заболеваний человека. СПб.: Эскулап 2009:180 с.
- Берштейн ЛМ. Бигуаниды: экспансия в практическую онкологию (прошлое и настоящее). СПб.: Эскулап 2010:144 с.
- Берштейн ЛМ. Антидиабетический бигуанид метформин и онкологическая заболеваемость. *Сахарный диабет* 2010;3:45–48.
- Берштейн ЛМ, Коваленко ИГ. «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит? *Пробл. эндокринологии*. 2010;3:47–51.
- Берштейн ЛМ, Максимов СЯ, Данилова МА. и др. Сравнение эффектов ингибиторов ароматазы и метформина при их неoadъювантном применении у больных раком эндометрия. *Вопр. онкол.* 2011;57(6):737–741.
- Дедов ИИ, Бутрова СА, Берковская МА. Потенциальные возможности метформина в профилактике и лечении онкологических заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм* 2011;1(26):40–50.
- Дедов ИИ, Бутрова СА, Мищенко БП, Дзгоева ФК. Применение метформина (сиофора) у больных с абдоминальным типом ожирения. *Проблемы эндокринологии*. 2000;46 (5): 25–29.
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Романцова ТИ. Патогенетические аспекты ожирения. *Ожирение и метаболизм* 2004;1:3–9.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ. *Сахарный диабет: острые и хронические осложнения*. М.: МИА 2011:480 с.
- Дильман ВМ. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987; 288 с.
- Дильман ВМ, Берштейн ЛМ, Цырлина ЕВ. и др. О коррекции эндокринно-обменных нарушений у онкологических больных. Эффект бигуанидов (фенформина и адебита), мисклерона и дифенина. *Вопр. онкол.* 1975;21(11):33–39.
- Ивашкин ВТ, Маевская МВ. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2010;20(1):4–13.
- Попова ПВ, Рязанцева ЕМ, Зазерская ИЕ. и др. Роль снижения массы тела и приема метформина в восстановлении менструальной функции у женщин с синдромом поликистозных яичников и избыточной массой тела. *Проблемы эндокринологии* 2011;57(2):14–18.
- Солун МН, Куницина МА. Сахарный диабет и злокачественные опухоли. *Вопр. онкол.* 1987;33(11):7–12.
- Anedda A, Rial E, González-Barroso MM. Metformin induces oxidative stress in white adipocytes and raises uncoupling protein 2 levels. *J Endocrinol* 2008;199(1):33–40.
- Azoulay L, Dell'Aniello S, Gagnon B et al. Metformin and the incidence of prostate cancer in patients with type 2 diabetes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(2):337–344.
- Bayraktar S, Hernandez-Aya LF, Lei X et al. Effect of metformin on survival outcomes in diabetic patients with triple receptor-negative breast cancer. *Cancer*. 2011 Jul 28. [Epub ahead of print]
- Becker S, Dossus L, Kaaks R. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development. *Arch Physiol Biochem* 2009;115(2):86–96.

21. Bo S, Ciccone G, Rosato R et al. Cancer mortality reduction and metformin. A retrospective cohort study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2011 Aug 3. [Epub ahead of print]
22. Bosco JL, Antonsen S, Sørensen HT et al. Metformin and incident breast cancer among diabetic women: a population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(1):101–111.
23. Bruno RV, de Avila MA, Neves FB et al. Comparison of two doses of metformin (2.5 and 1.5 g/day) for the treatment of polycystic ovary syndrome and their effect on body mass index and waist circumference. *Fertil Steril* 2007;88(2):510–512.
24. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer* 2004;4:579–591.
25. Chong CR, Chabner BA. Mysterious metformin. *Oncologist* 2009;14(12):1178–1181.
26. Christensen MM, Brasch-Andersen C, Green H, Nielsen F, Damkier P, Beck-Nielsen H, Brosen K. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21(12):837–850.
27. Delahanty LM, Pan Q, Jablonski KA et al. Genetic Predictors of Weight Loss and Weight Regain After Intensive Lifestyle Modification, Metformin Treatment, or Standard Care in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2011 Dec 16. [Epub ahead of print]
28. Després JP. Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2003;29(4 Pt 2):6S53–6S61.
29. Dilman VM, Berstein LM, Yevtushenko TP. et al. Preliminary evidence on metabolic rehabilitation of cancer patients. *Arch Geschwulstforsch* 1988;58(3):175–183.
30. Editorial. Cancer prevention with a diabetes pill? *Science* 2012;335:29.
31. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients *BMJ* 2005; 30(7503):1304–1305.
32. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;(7):674–1685.
33. Goodwin PJ, Stambolic V. Obesity and insulin resistance in breast cancer-chemoprevention strategies with a focus on metformin. *Breast* 2011;3:S31–35.
34. Hadad S, Iwamoto T, Jordan L. et al. Evidence for biological effects of metformin in operable breast cancer: a pre-operative, window-of-opportunity, randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128(3):783–794.
35. Home PD, Kahn SE, Jones NP. et al. Experience of malignancies with oral glucose-lowering drugs in the randomised controlled ADOPT (ADiabetes Outcome Progression Trial) and RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) clinical trials. *Diabetologia* 2010;53(9):1838–1845.
36. Hosono K, Endo H, Takahashi H et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(9):1077–1083.
37. Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP et al. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155(7):434–447.
38. Lee JH, Kim TI, Jeon SM et al. The effects of metformin on the survival of colorectal cancer patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer* 2011 Sep 12. [Epub ahead of print]
39. Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML et al. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals *BMC Cancer* 2011;11:20.
40. Levri KM, Slaymaker E, Last A et al. Metformin as Treatment for Overweight and Obese Adults: A Systematic Review. *Ann Fam Med* 2005;3:457–461.
41. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750000 men and women. *J. Chronic Dis* 1979;32:563–576.
42. Lugaro G, Giannattasio G. Effect of biguanides on the respiration of tumour cells. *Experientia* 1968;24(8):794–795.
43. Meneghini LF, Orozco-Beltran D, Khunti K. et al. Weight beneficial treatments for type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2011;96(11):3337–3353.
44. METFORMIN TRIALLISTS' COLLABORATION, Stevens R., McLellan J. et al. Cancer and all-cause mortality: meta-analysis of randomized clinical trials of metformin. *ADA Meeting* 2011; Abstr. 0950-P.
45. Moreno-Navarrete JM, Ortega FJ, Rodríguez-Hermosa JL et al. OCT1 expression in adipocytes could contribute to increased metformin action in obese subjects. *Diabetes* 2011;60(1):168–176.
46. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A. et al. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15(1):57–68.
47. Nobes JP, Langley SE, Kloppe T et al. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int.* 2011 Sep 20. [Epub ahead of print]
48. Patel T, Hruby G, Badani K. et al. Clinical outcomes after radical prostatectomy in diabetic patients treated with metformin. *Urology* 2010;76(5):1240–1244.
49. Pedersen J. The effect of metformin on weight loss in obesity. *Acta endocrinol. (Copenh.)* 1965;49:479–486.
50. Pollak M. Metformin and other biguanides in oncology: advancing the research agenda. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(9):1060–1065.
51. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *CA Cancer J. Clin* 2004;54:190–207.
52. Roginsky MS, Sandler J. Phenformin in human obesity. *Ann N Y Acad Sci* 1968;148(3):892–896.
53. Romero IL, McCormick A, McEwen KA et al. Relationship of Type II Diabetes and Metformin Use to Ovarian Cancer Progression, Survival, and Chemosensitivity. *Obstet Gynecol* 2012;119(1):61–67.
54. Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP et al. Lower Risk of Cancer in Patients on Metformin in Comparison With Those on Sulfonylurea Derivatives: Results from a large population-based follow-up study. *Diabetes Care* 2012;35(1):119–124.
55. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus *Am J Med* 2008;121(2):149–157.
56. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 14(4):CD002967.
57. Segal ED, Yasmeen A, Beauchamp MC et al. Relevance of the OCT1 transporter to the antineoplastic effect of biguanides. *Biochem Biophys Res Commun* 2011 Oct 2. [Epub ahead of print]
58. Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY. et al. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(10):1529–1534.
59. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA. et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2074–2080.
60. Tannenbaum A, Silverstone H. Nutrition in relation to cancer. *Adv Cancer Res* 1953;1:451–501.
61. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans *Int J Obes (Lond)* 2006;30(3):400–418.
62. Wild SH. Diabetes, treatments for diabetes and their effect on cancer incidence and mortality: attempts to disentangle the web of associations. *Diabetologia* 2011;54(7):1589–1592.
63. Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG et al. Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes* 2011; 60(2):477–485.
64. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H et al. Reduced Risk of Colorectal Cancer With Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34(10):2323–2328.
65. Zhuang Y, Miskimins WK. Metformin induces both caspase-dependent and poly(ADP-ribose) polymerase-dependent cell death in breast cancer cells. *Mol Cancer Res* 2011;9(5):603–615.

Берштейн Л.М.

д.м.н., проф., рук. лаб. онкоэндокринологии, НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова,
Санкт-Петербург
E-mail: levmb@endocrin.spb.ru