

УДК 616.379-008.64; 616.43; 616-008.9; 616.39

ПАНЬКИВ В.И.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА: АНТИОНКОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме. Сахарный диабет (СД) ассоциирован с повышенным риском развития онкологических заболеваний некоторых локализаций и умеренным увеличением онкологической смертности. Ведущую патогенетическую роль во взаимосвязи СД и злокачественных заболеваний играет хроническая гиперинсулинемия, опосредуемая целым рядом молекулярных механизмов, подробно описанных в обзоре. Метформин, улучшающий чувствительность к инсулину и снижающий гиперинсулинемию, обладает и антиканцерогенным эффектом. Кроме опосредованного влиянием на инсулинорезистентность противоопухолевого действия, метформин способен напрямую подавлять рост и пролиферацию раковых клеток через стимуляцию АМФ-киназы. Антипролиферативный эффект метформина в отношении рака молочной железы и яичников подтвержден в целом ряде экспериментальных и клинических исследований. Для уточнения механизмов действия и эффектов метформина в онкологической практике проводится и/или планируется ряд исследований, в первую очередь при всех подтипах рака молочной железы. Подтверждение противоопухолевой эффективности метформина будет способствовать расширению сферы его применения в практической медицине, и в частности в клинической онкологии.

Ключевые слова: сахарный диабет, рак, метформин.

Достаточно быстрое увеличение распространенности избыточной массы тела и ожирения во многих странах мира естественным образом сопряжено с увеличением частоты сахарного диабета (СД), прежде всего 2-го типа. Действительно, порядка 80–85 % больных СД 2-го типа характеризуются повышенной корпулентностью, что привело к введению в обращение термина *diabesity* [1]. Целый ряд патофизиологических и иных особенностей, нередко имеющих единое происхождение и проявления, как полагают, объединяют эпидемию СД и ожирения с позиций предрасположенности к последующему росту онкологической заболеваемости и смертности [2].

СД и злокачественные новообразования

По данным эпидемиологических исследований, проведенных на протяжении нескольких последних десятилетий, лица, страдающие СД, предрасположены к развитию злокачественных опухолей определенных локализаций. В этом ряду чаще всего упоминаются рак печени и поджелудочной железы, колоректальный рак и рак тела матки, реже — рак молочной железы у женщин в постменопаузе. Величина относительного риска (ОР) при этом варьирует от 1,15–1,20 в отношении рака молочной железы в менопаузе до 3,0–4,5 в случае рака поджелудочной железы [3].

В отношении других новообразований опубликованные сведения отличаются меньшим постоянством или направленностью связи. Так, не установлено ассоциации между диабетом и риском развития рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста [4], а риск возникновения рака предстательной железы, по ряду данных, у больных СД даже несколько снижен [5].

Несмотря на варьирующий характер связи СД и онкологической заболеваемости, у онкологических больных, страдающих СД, риск смерти при прочих равных условиях более высок, чем у больных без диабета [6], что подтвердил и недавний метаанализ публикаций по этой проблеме [7].

Второе, не менее важное обстоятельство указывает на различия между СД 1-го и 2-го типа в отношении как риска возникновения злокачественных опухолей (причем иногда с его неожиданным перевесом при СД 1-го типа, что, правда, может объясняться и характером лечения таких больных), так и структуры онкологической заболеваемости [8]. Подобные различия являются важным примером того, что гетерогенность природы СД и ожирения и, соответственно, особенности воздействия этих патологических про-

© Панькив В.И., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

цессов через опосредующие механизмы и сигналы на ткани-мишени в немалой степени определяют и итоговый результат, если понимать под этим популяционный уровень распространенности онкологических заболеваний [9].

Хотя ожирение, как считается, более заметно, чем СД, повышает риск развития злокачественных опухолей и этот эффект проявляется в отношении большего числа их локализаций [10], выявляющиеся закономерности в немалой степени зависят от половой принадлежности исследуемых контингентов и тканевой специфичности процесса. Помимо этого, модифицирующее влияние оказывают возраст, менструальный статус. Самое масштабное из проведенных проспективных исследований констатировало 14% смертность от рака у мужчин с избыточной массой тела, 20% — у женщин [11].

Влияние терапии метформином на онкозаболеваемость пациентов с СД

В работе J. Evans и соавт. [12] впервые было обращено внимание на то, что прием метформина больными СД может сочетаться у них со снижением риска развития злокачественных новообразований. В этой публикации группа медицинских статистиков и диabetологов проанализировала базу данных 11 876 жителей района Тэйсайд (Шотландия), заболевших СД 2-го типа в 1993–2001 гг., и установила, что 923 человека позднее (не менее чем через год после выявления болезни) были госпитализированы по поводу рака. Средний возраст этих людей — 73 года, а средняя продолжительность диабета — 8,4 года. Последующий анализ, учитывающий и некоторые другие факторы (курение, ИМТ, АД и др.), показал, что у больных, получавших некоторое время метформин, ОР развития злокачественных новообразований по сравнению с больными, не принимавшими этот лекарственный препарат, равен 0,77, т.е. снижается на 23 %. По мере увеличения длительности приема метформина и количества принятого препарата за все время лечения ОР достигал значений 0,56–0,57 (снижение на 43,5 %). Никаких сведений о локализации опухолей при этом не приводилось, но указывалось на необходимость продолжения подобного рода исследований.

Второй по важности является работа S.L. Bowker и соавт. [13]. К этому исследованию, проводившемуся в Канаде, были привлечены 10 309 больных СД 2-го типа (средний возраст — 63,4 года, 55 % мужчин, средняя продолжительность наблюдения — 5,4 года). 6969 человек лечились метформином, 3340 — препаратами сульфонилмочевины (ПСМ). В 82,4 % случаев (5740 человек) лечившиеся метформином со временем начинали прием ПСМ, а в 16,3 % случаев — инсулина; в группе, получавшей ПСМ, инсулин периодически использовался в 9,2 % наблюдений. При перерасчете на 1000 человеко-лет наблюдения выяснилось, что смертность, ассоциированная с раком, составляла 6,3

в группе метформина, 9,7 — в группе ПСМ ($p < 0,001$) и 9,9 — в группе так или иначе принимавших инсулин (по сравнению с 6,8 в группе, инсулином не лечившейся, $p < 0,01$). Сведений о локализации опухолей не приводилось, но был сделан вывод о том, что лишь дальнейшие изыскания смогут установить, идет ли речь о протективных свойствах метформина применительно к уровню смертности или же о неблагоприятных эффектах ПСМ и инсулина.

В работе, опубликованной в 2010 г. и выполнявшейся в Нидерландах, было отмечено, что у 1353 больных СД, за которыми наблюдали в среднем в течение 9,5 года, смертность от злокачественных новообразований ($n = 122$), природа которых не уточнялась, была достоверно ниже при приеме метформина, чем в случаях, когда данное средство не использовалось ($OR = 0,43$), причем эффективность препарата в этом отношении была тем выше, чем большей была его суточная доза [14].

В следующих группах работ анализ онкологической заболеваемости базировался на регистрации локализации новообразований. В ретроспективном когортном исследовании, проводившемся в США с привлечением 191 233 больных СД (средний возраст — 56 лет, 49 % женщин) и анализом выписываемых им рецептов, в ходе наблюдения, продолжавшегося в среднем 3,9 года, было выявлено 813 случаев рака. Хотя по большей части это исследование оценивало динамику онкологической заболеваемости на фоне приема тиазолидиндионов, среди привлеченных больных была выделена группа пациентов, получавших монотерапию метформином. При изолированном приеме метформина (по сравнению с больными, не получавшими этот препарат) были отмечены отсутствие влияния на риск возникновения рака мочевого пузыря ($OR = 0,99$), тенденция к повышению риска возникновения рака поджелудочной железы ($OR = 1,26$) и к снижению риска развития колоректального рака ($OR = 0,67$) и рака печени ($OR = 0,73$) [15].

В двух относительно немногочисленных по количеству пациентов исследованиях, проводившихся на госпитальном уровне в США и Италии, напротив, при приеме метформина больными, страдавшими СД, было установлено не повышение, а снижение риска возникновения рака поджелудочной железы ($OR = 0,38$; $p = 0,001$) и подтверждено снижение риска развития гепатобластомы ($OR = 0,33$; $p = 0,006$) по большей части за счет больных мужчин [16].

В более масштабной работе [17] к анализу привлекали сведения о лечившихся в Великобритании 62 809 больных СД в возрасте старше 40 лет. Они были разделены на 4 группы (монотерапия метформином — 31 429 человек, изолированная терапия ПСМ — 7439 человек, комбинация метформина и ПСМ — 13 882 человека, инсулинотерапия — 10 067 человек), средний возраст соответственно 58,6; 70,0; 64,4 и 63,7 года, доля женщин варьировала между 42,1 и 48,9 %. Результаты работы оце-

нивали по риску прогрессирования к развитию любого новообразования или опухолей молочной железы, толстой кишки, поджелудочной и предстательной железы. Общая продолжительность наблюдения составила 152 065 человеко-лет, что в пересчете на число больных СД составляло в среднем 2,42 года. После поправки на возраст, пол и фактор курения выяснилось, что имеются хотя и небольшие в количественном отношении, но достоверные различия в эффекте метформина (к 5-му году ОР = 0,96), с одной стороны, и ПСМ или инсулина (ОР = 0,94) — с другой, а сочетание метформина с ПСМ нивелировало неблагоприятный эффект последних, в первую очередь при раке поджелудочной железы, а также толстой кишки ($p = 0,02$), при котором позитивный эффект самого метформина был наиболее выраженным. При другом способе подсчета (сравнении с группой больных СД, не получавших никакого лечения) ОР в отношении риска возникновения любых злокачественных новообразований составлял: для метформина — 0,90; ПСМ — 1,23; комбинации метформина и ПСМ — 0,97; инсулинотерапии — 1,28.

В недавнем метаанализе D. Soranna и соавт. [32] обобщены результаты 17 исследований, включающих 37 632 случая рака. Установлено, что применение метформина достоверно ассоциируется с уменьшением ОР всех случаев рака (ОР = 0,61, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,70), колоректального рака (ОР = 0,64, 95% ДИ 0,54–0,76) и рака поджелудочной железы (ОР = 0,38, 95% ДИ 0,14–0,91). Авторы подчеркивают, что применение именно метформина, а не ПСМ способствует уменьшению риска развития онкопатологии.

Н. Zhang и соавт. [33] сообщают об уменьшении риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных СД на фоне лечения метформином.

Определенная вариабельность результатов применительно к отдельным локализациям рака была подтверждена в исследовании J.L. Wright и J.L. Stanford [18], в котором в отличие от работы C.J. Currie и соавт. [17] при приеме метформина больными СД выявилось снижение риска возникновения рака предстательной железы, правда, только у европеоидов, но не у афроамериканцев.

Еще один пока не совсем понятный момент — отсутствие, по ряду данных, у больных с СД, лечившихся метформином, заметного влияния на риск возникновения рака молочной железы [15], чего можно было ожидать на основании некоторых преклинических испытаний и что может объясняться различными причинами [19, 20]. Тем не менее в работе G. Libby и соавт. [21] применение метформина большой группой лиц, страдающих СД (свыше 4000 человек), при 10-летнем наблюдении привело к уменьшению на 37 % риска развития не только всех новообразований, но и в равной степени опухолей легких, толстой кишки и молоч-

ной железы, что дает основания дополнительно задуматься о причинах и медиаторных механизмах этого эффекта.

Механизмы действия и эффекты метформина

Начиная с 2001 г., когда появилась работа G. Zhou и соавт. [22], все более популярной становится точка зрения о том, что метформин относится к числу активаторов аденозинмонофосфаткиназы (АМФК), играющей основную роль в энергетическом балансе клетки. Этот фермент входит в число ключевых регуляторов клеточного метаболизма и энергетики и является мишенью гена-супрессора LKB1, утрата или мутация которого сопряжена с развитием синдрома Peutz — Jeghers (гастроинтестинальные полипы, пигментация кожи и слизистых), а также имеет отношение к возникновению рака молочной железы и некоторых других опухолей [23]. АМФК активируется при уменьшении энергетических запасов клетки или физической нагрузке. Активация АМФК связана с угнетением клеточной пролиферации (при участии оси p53-p21 и циклинзависимых киназ, что приводит к остановке клеточного цикла на стадии G1), синтеза белка (мишень — mammalian target of rapamycin, mTOR) и гликолиза (клеточной энергетики) [24], что естественным образом уже может объяснять тормозящий эффект метформина на опухолевый рост. Ее активация возможна также посредством фосфорилирования треонинового остатка в α -субъединице энзима, за которое ответственен супрессор опухолевого роста LKB-1. Утрата функции способствует формированию доброкачественных опухолей гамартом и некоторых типов рака, в частности рака легких и толстой кишки. Возможно, метформин воздействует на LKB-зависимый туморогенез [23]. Внимание исследователей также привлечено к изучению взаимодействий с комплексом mTOR, поскольку он интегрирует различные сигналы ростовых факторов, энергетический статус и регулирует синтез протеинов и клеточный рост.

Для большинства подобных опухолей характерны высокие уровни нерегулируемой активности белка mTOR. Другой антионкогенный механизм, как полагают, основан на обнаруженных в исследовании CD8+ Т-лимфоцитов, лишенных фактора VI, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли (TRAF6), и не способных генерировать Т-клетки памяти. Недостаточность связана с дефектом окисления жирных кислот. При использовании метформина восстанавливался как метаболический дефект, так и генерация Т-клеток памяти [34].

Кроме ингибирующего/замедляющего влияния, выявленного на некоторых моделях экспериментального канцерогенеза *in vivo*, в частности при раке молочной железы [25], метформин уменьшал и число опухолевых клеток при их культивации *in vitro* [26], что

может свидетельствовать как о торможении клеточного размножения, так и о стимуляции апоптоза под влиянием этого соединения в зависимости от объекта и условий воздействия [27].

Тот же процесс — активация АМРК — вовлечен в реализацию нормализующего влияния метформина на инсулинорезистентность [23] — ключевой эндокринно-метаболический фактор предрасположенности к ряду основных неинфекционных заболеваний, включая новообразования гормонозависимых тканей. Более того, как недавно выяснилось, способность метформина угнетать активность ароматазы — финального звена в биосинтезе эстрогенов, роль которых в формировании предрасположенности к развитию целого ряда опухолей не нуждается в дополнительных характеристиках, также может опосредоваться АМРК, в том числе в стромальных клетках молочной железы [28].

Таким образом, существуют механизмы, позволяющие понять, почему метформин может оказаться полезным в клинической онкологии.

Большой интерес вызывают и другие исследования, поскольку их результаты в конечном итоге могут привести к расширению показаний к клиническому использованию метформина. В одной из первых работ [29] у 37-летней больной, страдающей резистентной к прогестинам атипичической гиперплазией эндометрия (облигатный предрак тела матки), назначение метформина в дозе 1,5 г/сут, не ориентированное на какие-либо эндокринно-обменные нарушения, уже через месяц после начала лечения привело к нормализации состояния внутриматочного эпителия. Успех использования дооперационной химиотерапии при раке молочной железы у получавших метформин больных СД [30] вызвал дополнительный интерес к подобному подходу и у больных, не страдающих СД.

Одну из точек приложения метформина видят, в частности, в ситуациях, характеризующихся резистентностью к гормоно-, химио- и биотерапии рака [31]. Так, метформин ингибирует рост клеток тиреоидной карциномы, супрессирует самообновление раковых стволовых клеток и потенцирует эффект химиотерапевтических средств [35]. Авторы исследовали эффект метформина на рост дифференцированных клеток щитовидной железы человека, анапластических клеток тиреоидной карциномы, клеток доксорубин-резистентной тиреоидной карциномы и стволовых клеток рака щитовидной железы.

Ж. Rezzónico и соавт. [36] изучали влияние терапии метформином на небольшие (до 2 см в диаметре) узлы в щитовидной железе у 66 женщин с инсулинорезистентностью. Пациентки были распределены на группы: группа I (n = 14) — пациентки, получающие метформин; группа II (n = 18) — пациентки, получающие метформин и левотироксин; группа III (n = 19) — лечение левотироксином; группа IV (n = 15) — пациентки, не получающие медикаментозного лечения. В течение 6-месячного наблюдения у пациенток групп II и III уменьшился уровень тиреотропного гормона, а в

группах I и II нормализовался индекс инсулинорезистентности НОМА. Средний размер тиреоидных узлов составлял 298 мм³ (0,84 см в диаметре). После лечения у пациенток групп I и II наблюдалось достоверное уменьшение размеров узлов (медиана уменьшения составляла 108,50 мм³ (30 %) и 184,5 мм³ (55 %), $p < 0,008$ и $p < 0,0001$ соответственно). У пациенток групп III и IV не установлено достоверных изменений размеров узлов в щитовидной железе. Авторы пришли к выводу, что метформин достоверно уменьшает размеры узлов в щитовидной железе у пациенток с инсулинорезистентностью и тиреоидными узлами небольших размеров, однако лучший результат установлен при комбинированном лечении метформином и левотироксином.

Эта проблема столь широка, что в случае позитивных результатов отношение к применению метформина в качестве потенциального средства профилактики и лечения в онкологии поднимется на новую и более значимую ступень.

Перспективы применения метформина как потенциального средства снижения риска некоторых злокачественных новообразований у больных СД 2-го типа

Данные, имеющиеся в отношении возможности применения метформина как потенциального средства снижения риска некоторых злокачественных новообразований у больных СД 2-го типа и выявившиеся в не планировавшихся специально исследованиях (потому пока не учитывается роль степени компенсации углеводного обмена), позитивно восприняты значительным числом экспертов. Накопленные сведения, с одной стороны, соответствуют современным представлениям о механизмах действия и точках приложения метформина, а с другой — оправдывают расширяющиеся попытки дальнейшей проверки метформина в клинической онкологии.

Свидетельством такого отношения является, в частности, то, что лишь во второй половине 2009 — начале 2010 года под эгидой Национального института здоровья/Национального института рака США начато около 10 клинических испытаний, связанных с оценкой биологических эффектов и результатов использования метформина при раке молочной железы, предстательной железы, почки и т.д. на разных этапах течения и лечения этих заболеваний. С учетом возможного более широкого применения метформина в онкологической практике будет необходим поиск системных и тканевых (включая саму опухолевую ткань) маркеров чувствительности и резистентности к этому препарату, чему уже уделяется определенное внимание [36].

Список литературы

1. Colagiuri S. *Diabetes: thyrapuectic options* / S. Colagiuri // *Diabetes Obes. Metab.* — 2010. — Vol. 12, № 6. — P. 463-473.
2. Hjartåker A. *Obesity and diabetes epidemics: cancer repercussions* / A. Hjartåker, H. Langseth, E. Weiderpass // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2008. — Vol. 630. — P. 72-93.

3. Vigneri P. Diabetes and cancer / P. Vigneri, F. Frasca, L. Sciacca [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer*. — 2009. — Vol. 16, № 4. — P. 1103-1123.
4. La Vecchia C. Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle / C. La Vecchia, S.H. Giordano, G.N. Hortobagyi, B. Chabner // *Oncologist*. — 2011. — Vol. 16, № 6. — P. 726-729.
5. Wotton C.J. Cancer in patients admitted to hospital with diabetes mellitus aged 30 years and over: record linkage studies / C.J. Wotton, D.G. Yeates, M.J. Goldacre // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54, № 3. — P. 527-534.
6. Richardson L.C. Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer / L.C. Richardson, L.A. Pollack // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* — 2005. — Vol. 2, № 1. — P. 48-53.
- 7 Barone B.B. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / B.B. Barone, H.C. Ueh, C.F. Snyder [et al.] // *JAMA*. — 2008. — Vol. 300, № 23. — P. 2754-2764.
8. Shu X. Cancer risk among patients hospitalized for Type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden / X. Shu, J. Ji, X. Li [et al.] // *Diabet. Med.* — 2010. — Vol. 27, № 7. — P. 791-797.
9. Бернштейн Л.М. Диабет, ожирение и онкологическая заболеваемость: риски и антириски / Л.М. Бернштейн // *Сахарный диабет*. — 2012. — № 4. — С. 81-88.
10. Calle E.E. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms / E.E. Calle, R. Kaaks // *Nat. Rev. Cancer*. — 2004. — Vol. 4, № 8. — P. 579-591.
11. Calle E.E. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults / E.E. Calle, C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond, M.J. Thun // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348, № 17. — P. 1625-1638.
12. Evans J.M.M. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients / J.M.M. Evans, L.A. Donnelly, A.M. Emslie-Smith [et al.] // *BMJ*. — 2005. — Vol. 330, № 7503. — P. 1304-1305.
13. Bowker S.L. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin / S.L. Bowker, S.R. Majumdar, P. Veugelers, J.A. Johnson // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29, № 2. — P. 254-258.
14. Landman G.W.D. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes / G.W.D. Landman, N. Kleefstra, K.J.J. van Hateren [et al.] // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33, № 2. — P. 322-326.
15. Oliveria S.A. Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy / S.A. Oliveria, C.E. Koro, M.U. Yood, M. Sowell // *Diabetes. Metabol. Syndrome: Clin. Res. Reviews*. — 2008. — Vol. 2. — P. 47-57.
16. Donadon V. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease / V. Donadon, M. Balbi, M. Gheretti [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15, № 20. — P. 2506-2511.
17. Currie C.J. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes / C.J. Currie, C.D. Poole, E.A. Gale // *Diabetologia*. — 2009. — Vol. 52, № 9. — P. 1766-1777.
18. Wright J.L. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study / J.L. Wright, J.L. Stanford // *Cancer Causes Control*. — 2009. — Vol. 20, № 9. — P. 1617-1622.
19. Smith U. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? / U. Smith, E.A. Gale // *Diabetologia*. — 2009. — Vol. 52, № 9. — P. 1699-1708.
20. Phoenix K.N. Dietary energy availability affects primary and metastatic breast cancer and metformin efficacy / K.N. Phoenix, F. Vumbaca, M.M. Fox [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2010. — Vol. 123, № 2. — P. 333-344.
21. Libby G. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes / G. Libby, L.A. Donnelly, P.T. Donnan [et al.] // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32. — P. 1620-1625.
22. Zhou G. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action / G. Zhou, R. Myers, Y. Li [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 108, № 8. — P. 1167-1174.
23. Shackelford D.B. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression / D.B. Shackelford, R.J. Shaw // *Nat. Rev. Cancer*. — 2009. — Vol. 9, № 8. — P. 563-575.
24. Cazzaniga M. Is it time to test metformin in breast clinical trials? / M. Cazzaniga, B. Bonanni, A. Guerrieri-Gonzaga, A. Decensi // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2009. — Vol. 18, № 3. — P. 701-705.
25. Bojkova B. Metformin in chemically-induced mammary carcinogenesis in rats / B. Bojkova, P. Orendas, M. Garajova [et al.] // *Neoplasia*. — 2009. — Vol. 56, № 3. — P. 269-274.
26. Dowling R.J. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells / R.J. Dowling, M. Zakikhani, I.G. Fantus [et al.] // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67. — P. 10804-10812.
27. Liu B. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells / B. Liu, Z. Fan, S.M. Edgerton [et al.] // *Cell Cycle*. — 2009. — Vol. 8. — P. 2031-2040.
28. Brown K.A. Metformin inhibits aromatase expression in primary human breast adipose stromal cells / K.A. Brown, E.R. Simpson // *Cancer. Res.* — 2009. — Vol. 69 (Suppl.). — 690s.
29. Session D.R. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent / D.R. Session, K.R. Kalli, I.S. Tummon [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 405-407.
30. Jiralerspong S. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer / S. Jiralerspong, S.L. Palla, S.H. Giordano [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 3297-3302.
31. Martin-Castillo B. Incorporating the antidiabetic drug metformin in HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab: an ongoing clinical-translational research experience at the Catalan Institute of Oncology / B. Martin-Castillo, J. Dorca, A. Vazquez-Martin [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2010. — Vol. 21, № 1. — P. 187-189.
32. Soranna D. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis / D. Soranna, L. Scotti, A. Zamboni [et al.] // *Oncologist*. — 2012. — Vol. 17, № 6. — P. 813-822.
33. Zhang H. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis / H. Zhang, C. Gao, L. Fang [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2012. — № 11.
34. Дедов И.И. Потенциальные возможности метформина в профилактике и лечении онкологических заболеваний у

больных сахарным диабетом 2 типа / И.И. Дедов, С.А. Бутрова, М.А. Берковская // *Ожирение и метаболизм*. — 2011. — № 1. — С. 40-49.

35. Chen G. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents / G. Chen, S. Xu, K. Renko, M. Derwahl // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97, № 4. — P. 510-520.

36. Rezzónico J. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance / J. Rezzónico, M. Rezzónico, E. Pusiol [et al.] // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* — 2011. — Vol. 9, № 1. — P. 69-75.

37. Кондратьева Л.В. Бигуаниды в терапии сахарного диабета / Под ред. А.С. Аметова. — М.: Планида, 2012. — 48 с.

Получено 20.01.13 □

Паньків В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

ПЛЕЙОТРОПНІ ЕФЕКТИ МЕТФОРМІНУ: АНТИОНКОГЕННА ДІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) асоційований із підвищеним ризиком розвитку онкологічних захворювань деяких локалізацій і помірним збільшенням онкологічної смертності. Провідну патогенетичну роль у взаємозв'язку ЦД і злоякісних захворювань відіграє хронічна гіперінсулінемія, опосередкована цілим рядом молекулярних механізмів, детально описаних в огляді. Метформін, що покращує чутливість до інсуліну і знижує гіперінсулінемію, справляє й антиканцерогенний ефект. Крім опосередкованої впливом на інсулінорезистентність протипухлинної дії, метформін здатний на пряму пригнічувати ріст і проліферацію ракових клітин через стимуляцію АМФ-кінази. Антипроліферативний ефект метформіну щодо раку молочної залози і яєчників підтверджений у цілому ряді експериментальних і клінічних досліджень. Для уточнення механізмів дії й ефектів метформіну в онкологічній практиці проводиться і/або планується ряд досліджень, у першу чергу при всіх підтипах раку молочної залози. Підтвердження протипухлинної ефективності метформіну буде сприяти розширенню сфери його застосування у практичній медицині, і зокрема у клінічній онкології.

Ключові слова: цукровий діабет, рак, метформін.

Pankiv V.I.

Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

PLEIOTROPIC EFFECTS OF METFORMIN: ANTI-ONCOGENIC ACTION (LITERATURE REVIEW)

Summary. Diabetes mellitus (DM) is associated with increased risk of cancers of some localizations and a moderate increase in cancer death. Leading pathogenetic role in the relationship of DM and malignant disease belongs to chronic hyperinsulinemia, mediated by a number of molecular mechanisms described in detail in the review. Metformin improves insulin sensitivity and reduces hyperinsulinemia, and has anti-cancer effect. In addition to indirect effects on insulin resistance of antitumor effect, metformin can directly inhibit the growth and proliferation of cancer cells through stimulation of AMP kinase. Antiproliferative effect of metformin on breast cancer and ovarian cancer was confirmed in a number of experimental and clinical studies. To clarify the mechanisms of action and effects of metformin in oncology practice, a number of studies is being conducted and/or planned, particularly in all subtypes of breast cancer. Confirmation of anti-tumor efficacy of metformin will help to expand the scope of its application in practical medicine and, in particular, in clinical oncology.

Key words: diabetes mellitus, cancer, metformin.