

Метформин и онкологическая заболеваемость

Берштейн Л.М.

ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург
(директор — профессор А.М. Беляев)

Рассмотрены работы последнего пятилетия, в большинстве своем свидетельствующие о способности метформина снижать риск развития злокачественных новообразований или смертность от них у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). Обсуждаются история вопроса (восходящая к применению бигуанидов как компонента метаболической реабилитации онкологических больных), роль диабета как модификатора онкологической заболеваемости и смертности, механизмы и точки приложения противоопухолевого эффекта метформина, возможность использования препарата у пациентов, не страдающих диабетом, а также необходимость поиска маркеров чувствительности и резистентности к нему в онкологической клинике.

Ключевые слова: метформин, диабет, онкологические заболевания

Metformin and cancer mortality

Berstein L.M.

N.N.Petrov Research Institute of Oncology, St.Peterburg

The author analyses recent publications supporting the ability of metformin to decrease the risk of cancer morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. Pre-history of the problem (including the use of biguanides for metabolic rehabilitation of oncological patients), the role of DM as a risk factor of cancer morbidity and mortality, mechanisms and targets of metformin anticancer effects, and potential use of this agent in non-diabetic patients are discussed. The need for the search of the markers of sensitivity and resistance to metformin to be used in oncological practice is emphasized.

Key words: metformin, diabetes mellitus, oncological diseases

Небольшая предыстория

Ровно 35 лет тому назад коллективом, представителем которого является автор настоящей работы, была опубликована одна из первых статей по результатам применения бигуанидов в клинической онкологии [1]. Позднее, помимо констатации того факта, что с помощью этих средств можно добиться коррекции определенных гормонально-метаболических нарушений, та же группа, включив бигуаниды (сначала фенформин и буформин, а с середины 80-х гг. XX века — диформин/метформин) в список препаратов для метаболической реабилитации онкологических больных, обнаружила благоприятные сдвиги от их использования и на уровне итоговых результатов лечения, включая более высокую безрецидивную и кумулятивную выживаемость при раке толстой кишки и молочной железы [2, 3]. В широко известном британском исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetic Study) было отмечено, что применение метформина у больных диабетом приводило к заметному снижению риска возникновения инфаркта миокарда (39%) и смертности от всех причин (36%), но частота онкопатологии и уровень смертности от нее при этом специально не изучались [4]. Добавим, что ныне весьма популярное и начавшееся с 90-х гг. XX века применение метформина при поликистозе яичников [5, 6] оправдано не только вовлечением инсулинорезистентности и гиперандрогении в картину этого заболевания, но и ролью последнего как фактора риска рака эндометрия [7], что подтверждается и многочисленными ссылками, которые можно найти в поисковых системах типа PubMed и MedLine. Тем не менее основные события, связавшие в новом контексте в тесный узел слова «метформин» и «рак», произошли в текущем десятилетии. Прежде чем перейти к анализу этих сведений, имеются основания кратко рассмотреть вопрос о том, есть ли какая-либо ассоциация между диабетом и раком и, если есть, как она отражается не только на риске возникновения онкологических заболеваний, но и на смертности от них.

Сахарный диабет и злокачественные новообразования

Отмечаемое на протяжении достаточно длительного времени увеличение частоты заболеваемости сахарным диабе-

том (СД) в развитых и особенно в развивающихся странах [8, 9] оказалось основанием для серьезного беспокойства в отношении роста числа других основных неинфекционных заболеваний, включая рак. Действительно, по данным эпидемиологических исследований, проведенных на протяжении нескольких последних десятилетий, лица, страдающие СД (в первую очередь 2 типа (СД2)), в большей степени, чем популяция в целом, предрасположены к развитию злокачественных опухолей определенных локализаций. В этом ряду чаще всего упоминаются рак печени, почек, поджелудочной и молочной железы, колоректальный рак и рак тела матки, причем величина относительного риска варьирует — в зависимости от локализации — в пределах 1,4-4,5 [10, 11, 12]. В отношении других новообразований опубликованные сведения отличаются меньшим постоянством. Однако, даже когда позитивная связь с предсуществовавшим явным СД, казалось бы, не обнаруживается, есть основания полагать, что нарушенная толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность сохраняют свое значение в качестве факторов повышенного онкологического риска. С другой стороны, у онкологических больных, страдающих СД, риск смерти при прочих равных условиях более высок (ОР 1,25-1,40), чем у больных без СД [10, 12], что подтвердил и недавний метаанализ 23 публикаций по этой проблеме [13]. Существенно добавить, что по материалам исследования, проводившегося на базе Популяционного ракового регистра и Территориального диабетологического центра (г. Санкт-Петербург), более чем в 60% наблюдений злокачественное новообразование выявлялось позже установления диагноза «СД» [14], что так или иначе имеет отношение к основному вопросу настоящей работы, обсуждаемому в следующем ее разделе.

Лечение больных диабетом метформином и рак

В работе, опубликованной в 2005 г. Evans J. и соавт. [15], было впервые 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 диабетологов

проанализировала базу данных 11 876 жителей района Тэй-сайд (Шотландия), заболевших СД2 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 был равен 73 годам, а средняя протяженность заболеваемости диабетом – 8,4 года. Последующий анализ, учитывающий и некоторые «мешающие» факторы (типа курения, индекса массы тела (ИМТ), артериального давления (АД) и др.), показал, что у больных, получавших хотя бы то или иное время метформин, относительный риск 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 [15].

Второй по порядку и, не исключено, по важности следует упомянуть работу Bowker S. и соавт. [16], вошедшей затем в диссертацию [17]. К этому исследованию, проводившемуся в Канаде, было привлечено 10 309 больных СД2 (средний возраст – 63,4 года, 55% мужчин, средняя длительность наблюдения – 5,4 года). 6 969 человек лечились метформином, 3 340 – препаратами сульфонилмочевины (СМ). Среди лечившихся метформином в 82,4% случаев (5 740 чел.) со временем присоединялись препараты СМ, а в 16,3% случаев – инсулин; в группе, получавшей препараты СМ, инсулин периодически использовался в 9,2% наблюдений. При перерасчете на 1000 человеко-лет прослеживания выяснилось, что смертность, ассоциированная с раком, равнялась 6,3 в группе метформина, 9,7 – в группе СМ ($p < 0,001$) 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 опять-таки не приводилось, но делался вывод о том, что лишь дальнейшие изыскания смогут установить, идет ли – применительно к уровню смертности – речь о протективных свойствах метформина или же о неблагоприятных эффектах СМ и инсулина [16]. Наконец, в работе, опубликованной в 2010 г. и выполнявшейся в Нидерландах, было отмечено, что у 1 353 больных СД, прослеженных в среднем в течение 9,5 лет, смертность от злокачественных новообразований ($n=122$), природа которых не уточнялась, при приеме метформина была достоверно ниже, чем в случае, когда данное средство не использовалось ($OR=0,43$), причем эффективность препарата в этом отношении была вновь тем выше, чем большей была его суточная доза [18].

Прежде чем продолжить анализ имеющихся сведений о метформине, нужно отметить, что задачей данной работы не является рассмотрение онкологических последствий лечения диабета инсулином, препаратами СМ, тиазолидиндионами, инкретинами и т.д. Число таких публикаций (особенно в отношении инсулинотерапии), как известно, в последнее время неуклонно растет [12, 19–28]. Для настоящего анализа как работы Evans J. и соавт. [15] и Bowker S. и соавт. [16], так и исследования [12, 19–28], значимы, в частности, потому что, во-первых, они указали на необходимость при оценке связи таких процессов, как рак и диабет, обращать внимание на характер терапии последнего, а во-вторых, подметили желательность учета различий в механизмах действия и точках приложения сравниваемых антидиабетических препаратов, о чем речь пойдет ниже.

Возвращаясь к метформину и к последствиям его применения у больных СД, следует рассмотреть группу работ, в которых анализ онкологической заболеваемости базировался на регистрации локализации новообразований. В ретроспективном ко-

гортном 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 имело целью оценить 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) было отмечено 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 ($OR=0,73$) [29]. В двух других, относительно немногочисленных по количеству пациентов, исследованиях, проводившихся на госпитальном уровне, соответственно, в США и Италии, было, напротив, при приеме метформина больными, страдавшими диабетом, установлено не повышение, а снижение риска возникновения рака поджелудочной железы ($OR=0,38$; $p=0,001$) [30] и подтверждено снижение риска развития гепатобластомы ($OR=0,33$; $p=0,006$) по большей части за счет больных мужчин [31].

В значительно более масштабной работе [21] 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 чел., изолированная терапия препаратами СМ – 7 439 чел., комбинация метформина и СМ – 13 882 чел., инсулинотерапия – 10 067 чел.) со средним возрастом, соответственно, 58,6, 70,0, 64,4 и 63,7 года и долей женщин, варьировавшей между 42,1 и 48,9%. Результаты работы оценивали по риску «продвижения» к развитию любого солидного новообразования или опухолей молочной железы, толстой кишки, поджелудочной и предстательной железы. Общая длительность наблюдения составила 152 065 человеко-лет, что в пересчете на число больных СД давало в среднем величину в 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 (OR к 5-му году $=0,96$) – с одной стороны, и СМ или инсулина ($OR=0,94$) – с другой, а сочетание метформина с препаратами СМ нивелировало неблагоприятный эффект последних, в первую очередь, при раке поджелудочной железы, а также толстой кишки ($p=0,02$), при котором и позитивный эффект самого метформина был наиболее выраженным [21]. При другом и, несомненно, важном способе подсчета (сравнении с группой больных СД, не подвергавшихся никакому лечению) OR в отношении риска возникновения любых злокачественных новообразований был равен: метформин – 0,90; СМ – 1,23; комбинация метформина и препаратов СМ – 0,97; инсулинотерапия – 1,28 [21]. Определенная вариабельность результатов применительно к отдельным локализациям рака была подтверждена в исследовании Wright J. and Stanford J. [32], в котором, в отличие от работы Currie C. и соавт. [21], при приеме метформина больными диабетом выявилось снижение риска возникновения рака предстательной железы, правда, только у европеоидов, но не у афроамериканцев. Еще один заметный и пока не совсем понятный момент – отсутствие, по ряду данных, у больных, страдающих диабетом и лечившихся метформином, заметного влияния на риск возникновения рака молочной железы [21, 29], чего можно было ожидать на основании некоторых преclinical испытаний и что может объясняться различными причинами [19, 33]. Тем не менее в работе Libby G. и соавт. [34] применение метформина большой группой лиц, страдающих диабетом (свыше 4 000 чел.), привело у них при 10-летнем наблюдении

к уменьшению на 37% риска развития не только всех новообразований *en masse*, но и в равной степени опухолей легких, толстой кишки и молочной железы, что заставляет дополнительно задумываться о причинах и медиаторных механизмах этого эффекта.

Метформин и рак: только ли диабет?

(Механизмы, эффекты, точки приложения в клинической онкологии)

Для того чтобы ответить на вопрос, вынесенный в заглавие раздела, необходимо хотя бы кратко остановиться на потенциально имеющих отношение к делу механизмах действия и эффектах метформина. Начиная с 2001 г., когда появилась работа Zhou G. и соавт. [35], все более популярной становится точка зрения о том, что метформин, как и ранее применявшийся фенформин, относится к числу активаторов аденозинмонофосфаткиназы (АМРК). 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 [36]. Напротив, активация АМРК связана с угнетением клеточной пролиферации (при участии оси p53-p21 и циклин-зависимых киназ, что приводит к остановке клеточного цикла на стадии G1), синтеза белка (мишень — *mammalian target of rapamycin*, mTOR) и гликолиза (клеточной энергетики) [37], что естественным образом уже может объяснять тормозящий эффект метформина на опухолевый рост. В пользу этого говорит и тот факт, что, помимо ингибирующего / замедляющего влияния, выявленного на некоторых моделях экспериментального канцерогенеза *in vivo*, в частности при раке молочной железы [38, 39], метформин уменьшал и число опухолевых клеток при их культивации *in vitro* [40, 41], что может свидетельствовать как о торможении клеточного размножения, так и о стимуляции апоптоза под влиянием этого соединения в зависимости от объекта и условий воздействия [42].

Тот же процесс — активация АМРК — вовлечен в реализацию нормализующего влияния метформина на инсулинорезистентность [36, 43] — узловой эндокринно-метаболический фактор предрасположенности к ряду основных неинфекционных заболеваний, включая новообразования гормонозависимых тканей. Более того, как недавно выяснилось, способность метформина угнетать активность ароматазы [44] — финального звена в биосинтезе эстрогенов, роль которых в создании предрасположенности к развитию целого ряда опухолей не нуждается в дополнительных характеристиках — также может опосредоваться АМРК, в том числе в стромальных клетках молочной железы [45].

Естественно, не сводя дело в эффектах метформина только к АМРК, можно, тем не менее, обобщить представленные сведения в двух важных для настоящего изложения направлениях: а) существуют механизмы, позволяющие понять, почему этот бигуанид может оказаться полезным в клинической онкологии; б) эти же механизмы указывают на то, что приложения метформина с указанной целью могут идти «за пределы» группы людей, страдающих явным СД (к чему сводилась и одна из идей метаболической реабилитации [1, 2, 3]),

нарушенной толерантностью к глюкозе, инсулинорезистентностью и т.п.

Примеры второго рода постепенно накапливаются и составляют предмет большого интереса, поскольку в итоге могут привести к расширению показаний к клиническому использованию метформина. В одной из первых работ, иллюстрирующих этот тезис, у 37-летней больной, страдающей резистентной к прогестинам атипической гиперплазией эндометрия (по сути облигатным предраком тела матки), назначение метформина в дозе 1,5 г/сут, не ориентированное на какие-либо эндокринно-обменные нарушения (ИМТ — 26 и т.д.), уже через месяц с начала лечения привело к нормализации состояния внутриматочного эпителия [46]. Успех использования дооперационной химиотерапии при раке молочной железы у получавших метформин больных диабетом [47] повлек за собой дополнительный всплеск интереса к подобному подходу и у больных, не страдающих диабетом. Такая идея, как отмечалось, уже высказывалась не только много лет назад [2, 3], но и относительно недавно [37, 48], и все чаще находит сторонников (см. также далее).

Одну из точек приложения метформина видят, в частности, в ситуациях, характеризующихся резистентностью к гормоно-, химио- и биотерапии рака [49, 50]. Эта проблема столь велика и объемна, что в случае позитивных результатов отношения к применению метформина в качестве потенциального средства профилактики и лечения в онкологии поднимется на новую и более значимую ступень.

Заключение и перспективы

Данные, имеющиеся в отношении возможности применения метформина как потенциального средства снижения риска некоторых злокачественных новообразований у больных СД2 и выявившиеся в не планировавшихся специально исследованиях (а потому пока не учитывавшие роль степени компенсации углеводного обмена, типа жиротложения и т.д.), позитивно восприняты значительным числом экспертов [19, 21]. 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 в течение второй половины 2009 — начала 2010 г. под эгидой Национального института здоровья / Национального института рака США начато 9-10 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 [51]. В этих условиях не выглядит крамольной идея о целесообразности возврата к фенформину [52] (и, возможно, сочетания его с метформином), поскольку бытует, не исключено оправданное, мнение о том, что несколько более высокая токсичность нередко сочетается и с более высокой эффективностью, особенно важной для решения многих онкологических проблем. 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 [44, 48].

Литература

1. Дильман В.М., Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Бобров Ю.Ф., Ковалева И.Г., Васильева И.А., Крылова Н.В. О коррекции эндокринно-обменных нарушений у онкологических больных. Эффект бигуанидов (фенформина и адебита), мисклерона и дифенина // *Вопр. онкол.* – 1975. – 21(11). – С. 33–39.
2. Dilman V.M., Berstein L.M., Yevtushenko T.P., Tsyrlina E.V., Ostrovtova M.N., Bobrov Ju.F., Revskoy S.Yu., Kovalenko I.G., Simonov N.N. et al. Preliminary evidence on metabolic rehabilitation of cancer patients // *Arch. Geschwulstf.* – 1988. – 58(3). – P. 175–183.
3. Берштейн Л.М., Евтушенко Т.П., Цырлина Е.В., Бобров Ю.Ф., Остроумова М.Н., Коваленко И.Г., Семиглазов В.Ф., Симонов Н.Н., Дильман В.М. Сравнительное изучение пяти- и десятилетних результатов метаболической реабилитации онкологических больных // *Сб. науч. трудов: Нейроэндокринная система, метаболизм, иммунитет и рак (клинические аспекты).* – СПб, НИИО. – 1992. – С. 92–101.
4. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes: the UKPDS experience // *New. Engl. J. Med.* – 2008. – 359(15). – P. 1577–1589.
5. Анциферов М.Б., Григорян О.Р., Чернова Т.О. Возможности применения препарата «Сиофор» (метформина гидрохлорида) у женщин с поликистозом яичников и избыточной массой тела // *Пробл. репрод.* – 2001. – № 2. С. 49–55.
6. Leeman L., Acharya U. The use of metformin in the management of polycystic ovary syndrome and associated anovulatory infertility: the current evidence // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2009. – 29(6). – P. 467–472.
7. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Мешкова И.Е., Порошина Т.Е., Новик В.И., Красильникова Л.А., Коваленко И.Г. Опыт применения бигуанида сиофора при поликистозе яичников // *Пробл. эндокринолог.* – 2004. – 50(1). – С. 41–44.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. – М.: Универсум Паблишинг. – 2003. – 454 с.
9. Zimmet P. Globalization, cosa-colonization and the chronic disease epidemic: can the Doomsday scenario be averted? // *J. Intern. Med.* – 2000. – 247(3). – P. 301–310.
10. Richardson L.C., Pollack L.A. Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer // *Nature. Clin. Pract. Oncol.* – 2005. – 2. – P. 48–53.
11. Васильев Д.А., Семенова Н.В., Берштейн Л.М. Сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и злокачественные образования: степень риска и меры воздействия // *Российский онкол. журнал.* – 2008. – № 3. – С. 49–54.
12. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L., Pandini G., Vigneri R. Diabetes and cancer // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2009. – 16(4). – P. 1103–1123.
13. Barone B.V., Yeh H.C., Snyder C.F., Peairs K.S., Stein K.B., Derr R.L., Wolff A.C., Brancati F.L. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *JAMA.* – 2008. – 300(23). – P. 2754–2764.
14. Берштейн Л.М., Мерабишвили В.М., Семенова Н.В., Карпова И.А., Ковалевский А.Ю. Популяционный анализ сочетания рака и сахарного диабета: частота и особенности // *Вопр. онкол.* – 2007. – 53(3). – С. 285–290.
15. Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M., Alessi D.R., Morris A.D. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // *BMJ.* – 2005. – 330(7503). – P. 1304–1305.
16. Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P., Johnson J.A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin // *Diabetes Care.* – 2006. – 29(2). – P. 254–258.
17. Bowker S.L. Antidiabetic agents and cancer outcomes: are there differences between agents? // *PhD Thesis, Alberta Univ.* – Edmonton, Canada. – 2009. – 102 p.
18. Landman G.W., Kleefstra N., van Hateren K.J., Groenier K.H., Gans R.O., Bilo H.J. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16 // *Diabetes Care.* – 2010. – 33(2). – P. 322–326.
19. Smith U., Gale E.A. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? // *Diabetologia.* – 2009. – 52(9). – P. 1699–1708.
20. Hemkens L.G., Grouven U., Bender R., Günster C., Gutschmidt S., Selke G.W., Sawicki P.T. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study // *Diabetologia.* – 2009. – 52(9). – P. 1732–1744.
21. Currie C.J., Poole C.D., Gale E.A. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // *Diabetologia.* – 2009. – 52(9). – P. 1766–1777.
22. Hernandez-Diaz S., Adami H.O. Diabetes therapy and cancer risk: causal effects and other plausible explanations // *Diabetologia.* – 2010. – 53(5). – P. 802–808.
23. Yang Y.X., Hennessy S., Lewis J.D. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients // *Gastroenterology.* – 2004. – 127(4). – P. 1044–1050.
24. Berstein L.M. Clinical usage of hypolipidemic and antidiabetic drugs in the prevention and treatment of cancer // *Cancer Lett.* – 2005. – 224(2). – P. 203–12.
25. Jarrar M.H., Baranova A. PPARgamma activation by thiazolidinediones (TZDs) may modulate breast carcinoma outcome: the importance of interplay with TGFbeta signalling // *J. Cell. Mol. Med.* – 2007. – 11(1). – P. 71–87.
26. Берштейн Л.М., Карпова И.А., Семенова Н.В., Мерабишвили В.М., Ковалевский А.Ю. Инсулинотерапия сахарного диабета и онкологическая заболеваемость // *Мат. IV-го Всеросс. диабетол. конгресс.* – М., 2008. – С. 89.
27. Butler P.C., Dry S., Elashoff R. GLP-1-based therapy for diabetes: what you do not know can hurt you // *Diabetes Care.* – 2010. – 33(2). – P. 453–455.
28. Pollak M., Russell-Jones D. Insulin analogues and cancer risk: cause for concern or cause célèbre? // *Int. J. Clin. Pract.* – 2010. – Apr;64(5). – P. 628–36.
29. Oliveria S.A., Koro C.E., Yood M.U., Sowell M. Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy // *Diabetes. Metabol. Syndrome: Clin. Res. & Reviews.* – 2008. – 2. – P. 47–57.
30. Li D., Yeung S.C., Hassan M.M., Konopleva M., Abbruzzese J.L. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer // *Gastroenterology.* – 2009. – 137(2). – P. 482–488.
31. Donadon V., Balbi M., Ghersetti M., Grazioli S., Perciaccante A., Della Valentina G., Gardenal R., Dal Mas M., Casarin P., Zanette G., Miranda C. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – 15(20). – P. 2506–2511.
32. Wright J.L., Stanford J.L. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study // *Cancer Causes Control.* – 2009. – 20(9). – P. 1617–1622.
33. Phoenix K.N., Vumbaca F., Fox M.M., Evans R., Claffey K.P. Dietary energy availability affects primary and metastatic breast cancer and metformin efficacy // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Sep;123(2). – P. 333–344.
34. Libby G., Donnelly L.A., Donnan P.T., Alessi D.R., Morris A.D., Evans J.M. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2009. – 32. – P. 1620–1625.
35. Zhou G., Myers R., Li Y., Chen Y., Shen X., Fenyk-Melody J., Wu M., Ventre J., Doebber T., Fujii N., Musi N., Hirshman M., Goodyear L., Moller D. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // *J. Clin. Invest.* – 2001. – 108(8). – P. 1167–1174.
36. Shackelford D.B., Shaw R.J. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression // *Nat. Rev. Cancer.* – 2009. – 9(8). – P. 563–575.
37. Cazzaniga M., Bonanni B., Guerrieri-Gonzaga A., Decensi A. Is it time to test metformin in breast clinical trials? // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2009. – 18(3). – P. 701–705.
38. Anisimov V.N., Berstein L.M., Egorin P.A., Piskunova T.S., Popovich I.G., Zabezhinskiy M.A. Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice // *Exp. Gerontol.* – 2005. – 40. – P. 685–693.
39. Bojkova B., Orendas P., Garajova M., Kassayova M., Kutna V. Metformin in chemically-induced mammary carcinogenesis in rats // *Neoplasma.* – 2009. – 56(3). – P. 269–274.
40. Dowling R.J., Zakikhani M., Fantus I.G., Pollak M., Sonenberg N. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells // *Cancer Res.* – 2007. – 67. – P. 10804–10812.
41. Alimova I.N., Liu B., Fan Z., Edgerton S.M., Dillon T., Lind S.E., Thor A. Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro // *Cell Cycle.* – 2009. – 8. – P. 909–915.
42. Liu B., Fan Z., Edgerton S.M., Deng X.S., Alimova I.N., Lind S.E., Thor A.D. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells // *Cell Cycle.* – 2009. – 8. – P. 2031–2040.
43. Winder W.W., Hardie D.G. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes // *Am. J. Physiol.* – 1999. – 277. – E1-10.
44. Berstein L.M. Metformin, insulin, breast cancer and more... // *Future Oncol.* – 2009. – 5. – P. 309–312.
45. Brown K.A., Simpson E.R. Metformin inhibits aromatase expression in primary human breast adipose stromal cells // *Cancer Res.* – 2009. – 69 (Suppl). – 690s.
46. Session D.R., Kalli K.R., Tummon I.S., Damario M.A., Dumesic D.A. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent // *Gynecol. Oncol.* 2003. – 17. – P. 405–407.
47. Jiralalpong S., Palla S.L., Giordano S.H., Meric-Bernstam F., Liedtke C., Barnett C.M., Hsu L., Hung M.C., Hortobagyi G.N., Gonzalez-Angulo

- A.M. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2009. – 27. – P. 3297–3302.
48. Goodwin P.J., Ligibel J.A., Stambolic V. Metformin in breast cancer: time for action // J. Clin. Oncol. – 2009. – 27(20). – P. 3271–3273.
49. Martin-Castillo B., Dorca J., Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferreros C., Lopez-Bonet E., Garcia M., Del Barco S., Menendez J.A. Incorporating the antidiabetic drug metformin in HER2-positive breast cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and trastuzumab: an ongoing clinical-translational research experience at the Catalan Institute of Oncology // Ann. Oncol. – 2010. – 21(1). – P. 187–189.
50. Berstein L., Yue W., Wang J.P., Santen R. Partial additive effect of Tamoxifen plus Metformin combination in breast cancer cells in vitro. 21st International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris. – 2010. – P. 220.
51. Metformin and cancer // <http://ClinicalTrials.gov> (выход на сайт 17 марта 2010 г.).
52. Chong C.R., Chabner B.A. Mysterious metformin // Oncologist. – 2009. – 14. – P. 1178–1181.

Берштейн Лев Михайлович

д.м.н., профессор, руководитель лаборатории онкоэндокринологии, ФГУ НИИ онкологии

им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

E-mail: levmb@endocrin.spb.ru