

СНИЖЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРИ ПРИЕМЕ МЕТФОРМИНА

Т. Никонова, кандидат медицинских наук
Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: tatiana_nikonova@mail.ru

По данным эпидемиологических исследований, при сахарном диабете (СД) повышен риск рака определенных локализаций. В многоцентровых исследованиях установлено, что прием метформина снижает риск развития злокачественных новообразований у больных СД. Обсуждаются возможные эффекты противоопухолевого действия метформина.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, рак, метформин, Глюкофаж Лонг.

По данным эпидемиологических исследований, у лиц, страдающих сахарным диабетом (СД), особенно типа 2 (СД2), выше, чем в популяции в целом, риск рака печени, поджелудочной железы, эндометрия, толстой кишки, прямой кишки, молочной железы, мочевого пузыря. Величина относительного риска, по данным разных авторов, варьирует в зависимости от локализации в пределах 1,4–4,5 [1, 12, 15]. Кроме того, у онкологических больных с сопутствующим СД отмечен более высокий риск смерти (относительный риск (ОР) 1,25–1,40), чем у пациентов без СД [12, 15]. При оценке связи рака и СД многие авторы принимают во внимание характер антигипер-гликемической терапии [8, 14, 15].

В последние годы увеличилось число публикаций, посвященных онкологическим последствиям лечения СД инсулином человека, аналогами инсулина человека и пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) [7, 11, 16].

Факт снижения риска развития онкологических заболеваний при приеме метформина больными СД2 впервые отмечен J. Evans и соавт. в 2005 г. [5] при анализе базы данных 11 876 жителей Шотландии, заболевших СД2 в 1993–2001 гг., получавших метформин или препараты сульфонилмочевины (ПСМ). При изучении связи между типами проводимой терапии и смертностью больных от рака было отмечено, что относительный риск развития злокачественных новообразований у больных, получавших метформин, по сравнению с теми, кто его не получал, равен 0,77, т.е. риск онкологических заболеваний при приеме метформина снижается на 23%. При этом по мере увеличения дозы препарата и длительности его приема снижение риска развития онкологических заболеваний достигало 43,5%. В исследовании не изучалась локализация опухолей.

В другом исследовании, проведенном в Канаде [2], участвовали 10 309 больных СД2; 9969 пациентов первоначально получали метформин, 3340 – ПСМ. В случае развития декомпенсации при монотерапии метформином к лечению 82,4% больных присоединяли ПСМ и в 16,3% случаев – инсулин, а в группе получавших ПСМ 9,2% пациентам был назначен инсулин. Проведенный анализ показал, что смертность, ас-

социированная с раком, в группе метформина равнялась 6,3 (в пересчете на 1000 человеко-лет), в группе ПСМ – 9,7, у получавших инсулин – 9,9. Сведений о локализации опухолей не приводилось.

Наконец, в ретроспективном исследовании, касающемся 62 809 пациентов врачей общей практики в Великобритании [4], оценивали как терапию СД и ее влияние на риск развития рака, так и локализацию опухолей. Пациенты были разделены на 4 группы, в которых проводили монотерапию метформином; монотерапию ПСМ; комбинированную терапию (метформин+ПСМ); инсулинотерапию. Использовали инсулин гларгин, инсулин длительного действия человеческий, двухфазный аналог инсулина, двухфазный человеческий инсулин. Конечной точкой исследования было прогрессирование любой солидной опухоли или рака молочной железы, толстой кишки, поджелудочной или предстательной железы. Общая длительность наблюдения в пересчете на число больных СД в среднем составляла 2,5 года (см. таблицу).

Полученные результаты [4] позволили сделать следующие выводы:

- наименьший риск развития новообразований наблюдается при терапии метформином;
- добавление метформина к инсулинотерапии уменьшает риск развития новообразований;
- инсулинотерапия повышает риск развития колоректального рака (на 70–80%) и рака поджелудочной железы (на 400%), но не влияет на развитие рака предстательной и рака молочной железы;
- монотерапия ПСМ аналогична инсулинотерапии в отношении рисков развития новообразований;
- использование аналогов инсулина не увеличивает риск развития новообразований по сравнению с человеческим инсулином.

Одной из последних публикаций в 2010 г. было исследование, проведенное в Нидерландах [9], в котором проанализирована смертность среди 1353 больных СД от злокачественных новообразований в течение 9,5 лет. Анализ показал, что смертность при приеме метформина была достоверно ниже, чем без него (ОР=0,43), причем как и в исследовании J. Evans [5] был отмечен дозозависимый эффект препарата.

Возможная связь рака и СД может быть обусловлена наличием на раковых клетках повышенной экспрессии рецепторов к ИФР-1. Гиперинсулинемия, возникающая вследствие инсулинорезистентности, обуславливает повышение активности инсулинового рецептора. Активация системы ИФР-1/инсулин индуцирует множество сигнальных путей, ведущих к росту злокачественных опухолей.

Противоопухолевая активность метформина может быть как следствием его непрямого эффекта – снижения гиперинсулинемии, так и прямого воздействия метформина на клетки опухоли, что выражается в подавлении синтеза белка и пролиферации клеток, опосредованных активацией циклической АМФ-зависимой протеинкиназы (цАМФ) [3].

Активация цАМФ ведет к подавлению пролиферации как злокачественных, так и доброкачественных клеток, что обусловлено снижением уровня белка циклина D1 и подавлением активности циклинзависимых киназ (ведет к торможению клеточного цикла на стадии G1).

Стадия G1 клеточного цикла наступает после окончания митоза и продолжается до начала синтеза ДНК. На стадии G1 идет подготовка к репликации генетического материала.

Влияние терапии СД и ряда других факторов на риск развития опухолей

Показатель	Солидные опухоли	Рак молочной железы	Колоректальный рак	Рак поджелудочной железы	Рак предстательной железы
ПСМ	1,36	0,98	1,80	4,95	1,07
Метформин+ПСМ	1,08	0,90	1,43	0,38	1,18
Инсулинотерапия	1,42	1,07	1,69	4,63	1,10
Пол (м/ж)	0,88	-	1,05	1,04	-
Время от начала лечения	1,04	1,03	1,25	1,78	1,08
Курение (когда-нибудь/никогда)	1,35	1,23	2,51	2,74	0,88

Таким образом, метформин способен контролировать клеточный цикл и синтез белка в клетках, что продемонстрировано в ряде исследований [3, 13].

цАМФ входит в число ключевых регуляторов клеточного метаболизма и является мишенью гена-супрессора LKB1, мутация которого имеет отношение к развитию гастроинтестинальных полипов, рака молочной железы, других опухолей [13].

Многие метаболические эффекты метформина связаны с активацией цАМФ, в том числе ингибирование белкового комплекса, получившего название «мишень рапамицина у млекопитающих» (mammalian Target of Rapamycin – mTOR). Как показано в ряде работ [6], комплекс mTOR влияет на адаптацию/дисфункцию β-клеток и последующее развитие СД2. В условиях глюкозо- и липотоксичности избыточная активация рапамицинчувствительного комплекса-1 (mTOR-1) приводит к стрессу эндоплазматического ретикулума (ЭР),

дисфункции и апоптозу β-клетки. Для многих опухолей характерна высокая активность mTOR [6].

В исследованиях in vivo и in vitro было показано, что метформин значимо и дозозависимо тормозил пролиферацию клеток рака молочной и предстательной желез, прямой кишки и оказывал умеренное антипролиферативное действие на неопухолевые клетки [3, 16]. В некоторых исследованиях отмечено, что антипролиферативный эффект метформина более выражен при наличии в клетках рака молочной железы эстрогеновых рецепторов [10].

В связи с перспективными результатами доклинических исследований, полученными при изучении антионкогенного эффекта метформина в отношении рака молочной железы Европейским институтом онкологии было решено провести рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование II фазы с целью изучения действия

Только оригинальный метформин (Глюкофаж) доказанно снижает риск развития следующих осложнений у пациентов с СД 2-го типа

инфаркт миокарда

на 36%

инсульт

на 41%

любые осложнения СД

на 32%

смертность, связанная с диабетом

на 42%

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. (UKPDS 34) Lancet 1998; 352: 854-865



метформин

ГЛЮКОФАЖ®

С МОМЕНТА ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА И НА ВСЕХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА ТИПА 2



метформина на пролиферацию опухолевых клеток у женщин с гистологически подтвержденным раком молочной железы, которым планируется проведение хирургического лечения [3]. Оценка воздействия препарата на пролиферацию опухоли будет проводиться по индексу пролиферации Ki-67.

Таким образом, метформин и особенно его оригинальный препарат Глюкофаж — эффективное безопасное сахароснижающее средство, широко применяющееся при лечении СД2, имеют дополнительные экстрагликемические эффекты, характеризуются как прямым, так и непрямым антипролиферативным действием, снижающим частоту развития рака у пациентов с СД2.

В ближайшее время в клинической практике в России появится новая лекарственная форма — метформин пролонгированного действия Глюкофаж Лонг, имеющий клинически значимые преимущества перед обычными формами метформина. Инновационная технология производства позволила оптимизировать фармакокинетические параметры, сократить частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, обеспечить удобство применения — 1 раз в сутки. Однократный прием препарата Глюкофаж Лонг обеспечивает постоянное поддержание концентрации метформина в плазме крови и ровный сахароснижающий эффект на протяжении суток. Прием препарата 1 раз в день позволяет существенно повысить приверженность пациентов лечению.

Глюкофаж Лонг уже с успехом применяется в европейских странах и в США и включен в качестве стартовой терапии в клинические рекомендации ряда стран.

Литература

1. 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: 49–54.
2. Bowker S. Antidiabetic agents and cancer outcomes: are there differences between agents? PhD Thesis, Alberta Univ.-Edmonton, Canada, 2009. — 102 p.
3. Cazzaniga M., Bonanni B., Guerrieri-Gonzaga A. et al. Is it time to test metformin in breast clinical trials? // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2009; 18 (3): 701–705.
4. Currie C., Poole C., Gale E. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // Diabetologia. — 2009; 52 (9): 1766–1777.
5. Evans J., Donnelly L., Emslie-Smith A. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // BMJ. — 2005; 330 (7503): 1304–1305.
6. Gonzalez-Angulo A., Meric-Bernstam F. Metformin: a therapeutic opportunity in breast cancer // Clin. Cancer. Res. — 2010; 16 (6): 1695–1700.
7. Hemkens L., Grouven U., Bender R. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study // Diabetologia. — 2009; 52 (9): 1732–1744.
8. Hernandez-Diaz S., Adami H. Diabetes therapy and cancer risk: causal effects and other plausible explanations // Diabetologia. — 2010; 53 (5): 802–808.
9. Landman G., Kleefstra N., van Hateren K. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16 // Diabetes Care. — 2010; 33 (2): 322–326.
10. Liu B., Fan Z., Edgerton S. et al. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells // Cell Cycle. — 2009; 8: 2031–2040.
11. Pollak M., Russel-Jones D. Insulin analogues and cancer risk: cause for concern or cause célèbre? // Int. J. Clin. Pract. — 2010; 64 (5): 628–636.
12. Richardson L., Pollack L. Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer // Nature. Clin. Pract. Oncol. — 2005; 2: 48–53.
13. Shackelford D., Shaw R. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression // Nat. Rev. Cancer. — 2009; 9 (8): 563–575.
14. Smith U., Gale E. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? // Diabetologia. — 2009; 52 (9): 1699–1708.
15. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L. Diabetes and cancer // Endocr. Relat. Cancer. — 2009; 16 (4): 1103–1123.
16. Yang Y., Hennessey S., Lewis J. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients // Gastroenterology. — 2004; 127 (4): 1044–1050.

REDUCED RISK FOR MALIGNANCIES WHILE TAKING METFORMIN

T. Nikonova, Candidate of Medical Sciences

Endocrinology Research Center, Moscow

According to epidemiological findings, the risk for cancer of certain sites is increased in diabetes mellitus (DM). Multicenter trials have established that the use of metformin reduces the risk of malignancies in DM patients. The possible effects of metformin's antitumor activity are discussed.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cancer, metformin, Glucophage Long.

КОНСТРИКТИВНЫЙ БРОНХИОЛИТ У БОЛЬНОЙ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

М. Шеянов, кандидат медицинских наук,

В. Сулимов, доктор медицинских наук, профессор

1 МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: msheyanov@mail.ru

Представленный случай демонстрирует сложности диагностики и особенности клинической картины многоуровневого поражения органов дыхания у больной ревматоидным артритом. Положительный эффект от терапии не подтверждает мнения о быстром прогрессировании и прогностической неблагоприятности констриктивного бронхиолита при данном заболевании.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, поражение легких, бронхиолит.

Бронхолегочные поражения у больных ревматоидным артритом (РА) в большинстве случаев представляют собой многоуровневый процесс. Обструктивное поражение нижних дыхательных путей (НДП) часто сопровождается симптомами вовлечения легочного интерстиция и(или) плевры и наоборот. Многоуровневые поражения органов дыхания формируют у больных РА своеобразную клиническую картину, в которой суммируются проявления отдельных вариантов бронхолегочных поражений. По этой причине при РА затруднительно выявить и описать индивидуальный «клинический образ» поражения различных отделов респираторного тракта.

Частое малосимптомное течение и неспецифичность клинических проявлений бронхолегочных поражений у больных РА выдвигают на передний план в их диагностике сочетание функциональных (исследование легочных потоков и объемов) и визуализирующих (компьютерная томография (КТ) легких) методов. Исследование легочной функции составляет основу диагностики бронхообструктивных заболеваний, и важность его регулярного проведения у больных РА очевидна в связи с высоким риском присоединения бронхиальной обструкции (БО). КТ легких, в свою очередь, является наиболее чувствительным из инструментальных методов диагностики поражений НДП и единственным неинвазивным методом выявления бронхиолита у больных РА. КТ легких также позволяет выявить сопутствующее вовлечение в процесс легочной паренхимы и предоставляет важную информацию для исключения или подтверждения других легочных заболеваний, которые потребуются включить в круг дифференциальной диагностики.

Особенности течения, диагностики и лечения многоуровневого поражения легких и НДП у больной РА демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Больная А., 45 лет, госпитализирована с жалобами на кашель со скудной слизисто-гноющей мокротой, одышку при умеренных физических нагрузках, заставляющую ходить медленнее других людей и останавливаться после подъема