

Потенциальные возможности метформина в профилактике и лечении онкологических заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа

И.И. Дедов, С.А. Бутрова, М.А. Берковская

ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Сахарный диабет ассоциирован с повышенным риском развития онкологических заболеваний некоторых локализаций и умеренным увеличением онкологической смертности. Ведущая патогенетическая роль во взаимосвязи сахарного диабета и злокачественных заболеваний принадлежит хронической гиперинсулинемии, опосредуемой целым рядом молекулярных механизмов, подробно описанных в обзоре. Препараты, улучшающие чувствительность к инсулину и снижающие гиперинсулинемию (в первую очередь, метформин), обладают антиканцерогенным эффектом. Помимо опосредованного влиянием на инсулинорезистентность противоопухолевого действия, метформин способен напрямую подавлять рост и пролиферацию раковых клеток через стимуляцию АМФ киназы (АМПК). Антипролиферативный эффект метформина в отношении рака молочной железы и яичников подтвержден в целом ряде экспериментальных и клинических исследований. Показано, что присутствие/отсутствие определенных молекулярных признаков опухоли (например, повышенная экспрессия HER2 и/или активация p70S6K1) может определять терапевтический эффект метформина при лечении рака молочной железы. 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, гиперинсулинемия, метформин.

Resume. Diabetes mellitus is associated with increased risk of several types of cancer, and also with increased cancer mortality. Chronic hyperinsulinemia plays the main pathogenetic role in this association, which is mediated by a number of molecular mechanisms, described in this issue. Drugs that increase insulin sensitivity and reduce hyperinsulinemia (metformin in the first place) display anticancer effect. Aside from the anticancer effect, mediated by reduction of insulin resistance, metformin may directly suppress cancer cells' growth and proliferation via stimulation of AMP kinase (AMPK). Antiproliferative action of metformin in breast and ovarian cancer is confirmed in a number of experimental and clinical trials. It's found out that therapeutic effect of metformin in treatment of breast cancer depends on the presence/absence of some molecular features of the tumor (for example, increased expression of HER2 and/or activation of p70S6K1). In order to specify mechanisms of action and effects of metformin in oncological practice several trials are being conducted or planned, most of all, in all subtypes of breast cancer. Confirmation of the anticancer effectiveness of metformin will promote an expansion of its use in clinical practice and in clinical oncology, particularly. *Keywords:* diabetes mellitus, cancer, hyperinsulinemia, metformin.

Большинство проведенных в последние десятилетия исследований возможных взаимосвязей сахарного диабета (СД) и онкологических заболеваний показало, что люди, страдающие сахарным диабетом, прежде всего, 2 типа, предрасположены к развитию ряда злокачественных новообразований в большей степени, чем популяция в целом [7, 16, 23, 33, 39]. В первую очередь, в этой связи речь идет о раке печени, поджелудочной железы, эндометрия, колоректальном раке. Относительный риск (RR) развития этих новообразований, по данным большинства проспективных исследований, колеблется в пределах 1,2–2,5 [39].

Причем, как показал ряд метаанализов, наиболее высок риск развития рака печени и поджелудочной железы – двух ключевых органов, вовлеченных в метаболические нарушения при сахарном диабете. Так, при метаанализе, проведенном Н.В. El-Serag с соавт., было обнаружено, что СД был значимо ас-

социирован с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы в 9 из 13 проанализированных исследований типа случай-контроль (объединенное отношение шансов (ОШ) 2,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,8–3,5) и в 7 из 13 когортных исследований (объединенное ОШ 2,5; 95% ДИ 1,9–3,2). Полученные результаты сохраняли относительное постоянство в различных популяциях и различных географических регионах. Ассоциация диабета с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы была независима от употребления алкоголя и наличия вирусного гепатита в 10 исследованиях, учитывавших эти факторы [14].

Между злокачественными новообразованиями других локализаций (почки, молочная железа, мочевого пузыря, яичники) и СД отмечена лишь умеренная положительная взаимосвязь [39], но с учетом распространенности последнего (по данным Международной диабетической федерации (IDF), в 2010 г. в мире зарегистрировано 285 млн больных СД), даже незначитель-

ное повышение онкологического риска может иметь существенные последствия для здоровья населения в целом.

Имеется также немало публикаций, свидетельствующих о том, что СД при раке определенной локализации повышает риск развития рецидивов, сочетается с его более злокачественным течением, повышает вероятность неблагоприятных исходов заболевания [39].

По данным метаанализа, проведенного В.В. Barone с соавт., общая смертность у пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации, страдающих СД, была значимо выше (HR (hasard ratio) 1,41, 95% ДИ 1,28–1,55), чем у пациентов без него [5]. Что касается онкологической смертности, то только в 2 из 9 исследований, проанализированных авторами, была зарегистрирована значимая положительная ассоциация СД со смертностью от злокачественных новообразований [5]. Тем не менее, в своей работе S.V. Gapstur и соавт. (2000 г.) при обследовании 35 658 человек (после статистических поправок на возраст, расовую принадлежность, индекс массы тела (ИМТ) и курение) зарегистрировали не только увеличение относительного риска смерти от рака поджелудочной железы у людей с повышенной гликемией, но и его прогрессивное увеличение по мере усугубления нарушений обмена глюкозы: при нарушенной толерантности к глюкозе относительный риск (RR) составлял 1,65, а при СД – 2,15 [18].

О связи сахарного диабета и злокачественных новообразований свидетельствует также и тот факт, что частота сахарного диабета 2 типа (СД2) у онкологических больных в среднем выше, чем в популяции в целом, и может достигать, по разным данным и с учетом возраста обследованных, 5–17% [39].

Механизмы реализации проканцерогенного действия сахарного диабета

Среди множества факторов и механизмов (возраст, пол, этническая принадлежность, длительность диабета, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, генетика и др.), которые потенциально могут способствовать инициации и/или прогрессированию канцерогенеза у больных СД2, большинство исследователей, в первую очередь, обращают внимание на значимость инсулинорезистентности/гиперинсулинемии и избыточного веса [7, 8, 21, 39].

Реализация проканцерогенного воздействия инсулина может осуществляться посредством его активирующего влияния на сигнальные пути mTOR (mammalian target of rapamycin) через прямое или опосредованное циклической аденозин-монофосфат-зависимой протеинкиназой (АМФК) влияние на фосфорилирование белка TSC2 (tuberous sclerosis complex 2), известного также как туберин [20, 21]. Изменение активности mTOR, в свою очередь, может привести к усилению роста и пролиферации клеток. Действительно, как показали исследования, злокачественные опухоли человека часто характеризуются нарушением регуляции сигнальных путей, контролирующей активность mTOR. К примеру, такие характерные для рака мо-

лочной железы нарушения, как активация мутаций PIK3CA или снижение экспрессии опухолевого супрессора PTEN, могут приводить к неконтролируемому повышению активности mTOR и последующей трансляции mРНК факторов роста, ингибиторов апоптоза, активаторов клеточного цикла и факторов ангиогенеза, в совокупности приводящих к формированию и росту опухоли [20].

В условиях гиперинсулинемии инсулин может связывать и активировать рецептор инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), имеющий почти 80% гомологичность с инсулиновым рецептором и обладающий более сильной митогенной и трансформирующей активностью. Как показали результаты доклинических исследований, повышение экспрессии рецептора ИФР-1 может вызывать онкоген-зависимую клеточную трансформацию, формирование опухоли и ее метастазирование [20]. Инсулин снижает также уровень протеинов, связывающих ИФР-1, и таким образом способствует увеличению его свободной биологически активной фракции [39]. Многие раковые клетки несут на себе большое количество инсулиновых рецепторов, в основном их А-изоформ (ИР-А), активация которых сопровождается преимущественной стимуляцией митогенных эффектов. Связываясь с гиперэкспрессированным ИР-А, инсулин, таким образом, также может способствовать канцерогенезу [39]. Митогенная активность инсулина может быть усилена на клеточном уровне пострецепторными молекулярными механизмами, включая длительность активации рецептора инсулина, устойчивость комплекса инсулин-рецептор инсулина и внутриклеточную активацию инсулинового митогенного пути [13].

Среди других механизмов, влияющих на связь СД с неопластическими заболеваниями, немаловажную роль играет избыточное развитие жировой ткани в организме: более чем у 80% пациентов с СД2 имеется ожирение.

Ожирение рассматривается как самостоятельный фактор повышенного онкологического риска и как фактор, способный влиять на течение и прогрессирование опухолевого процесса [2, 38]. Однако реализация проканцерогенного действия ожирения определяется взаимодействием ряда общих и индивидуальных механизмов воздействия на опухолевый рост (например, возраст, локализация процесса) [1]. Так, ожирение является фактором риска развития рака молочной железы лишь у постменопаузальных женщин и не отражается на риске развития этого заболевания у женщин в репродуктивном возрасте. В отличие от рака молочной железы, ожирение повышает риск развития рака эндометрия как в репродуктивном, так и менопаузальном периоде.

Важнейшими общими механизмами, способствующими повышению онкологического риска у больных СД2, страдающих ожирением, кроме гиперинсулинемии (особенно типичной для абдоминального ожирения), являются гормональные нарушения.

Это, в первую очередь, гиперэстрогемия – абсолютная, обусловленная избыточной продукцией эстрогенов жировой тканью и/или относительная, об-

условленная повышением уровня активных свободных фракций эстрогена и эстрадиола в связи с уменьшением продукции в печени в условиях гиперинсулинемии глобулина, связывающего половые стероиды [10]. Наиболее тесная корреляция между ожирением, уровнем эстрогенов и частотой рака молочной железы отмечена у женщин в постменопаузе [39]. Причем в злокачественной трансформации маммарного эпителия определенное значение может играть локальная продукция эстрогенов жировой тканью самой молочной железы [31]. Андрогены, как яичникового, так и надпочечникового происхождения, продукция которых часто изменяется при ожирении, также могут иметь значение в формировании предрасположенности пациентов с ожирением к опухолевому росту.

Как полагают, в избытке секретируемые жировой тканью при ожирении адипоцитокينات — лептин, сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста гепатоцитов, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6 и др. — могут оказывать прямое влияние на опухолевые клетки, стимулируя их пролиферацию, инвазию и процессы ангиогенеза, что играет решающую роль в развитии и прогрессировании всех солидных опухолей. Адипоцитокينات могут также влиять на рост эстроген-зависимых опухолевых клеток, непосредственно стимулируя продукцию эстрогенов этими клетками. В частности, имеется немало исследований, в которых изучалась ассоциация между концентрацией лептина в крови и риском развития рака молочной железы [31, 35]. Ген лептина экспрессируется как в здоровой, так и в опухолевой ткани молочной железы, однако опухолевые клетки отличаются повышенной экспрессией лептина и его рецепторов. В исследованиях *in vitro* показано, что лептин может стимулировать пролиферацию нормальных и раковых клеток. Женщины с раком молочной железы имеют более высокие концентрации лептина в крови и его м-РНК в жировой ткани, по сравнению со здоровыми. Повышение продукции лептина опухолью расценивается как неблагоприятный прогностический фактор, ассоциированный с наличием отдаленных метастазов и меньшей выживаемостью пациенток. Тем не менее, учитывая перекрестный дизайн цитируемых работ, прогностическое значение лептина в развитии рака молочной железы требует подтверждения в тщательно спланированных проспективных исследованиях. В исследованиях на культурах клеток продемонстрирована митогенная активность лептина в отношении как эстроген-позитивных, так и эстроген-негативных клеток рака молочной железы, а также способность влиять на ряд вторичных внутриклеточных мессенджеров, участвующих в регуляции пролиферации опухолевых клеток, и воздействие на экспрессию ароматазы, синтез эстрогенов и активацию их рецепторов [31]. Напротив, адипонектин оказывает протективное воздействие на эпителиальные клетки: в эксперименте добавление его в культуру раковых клеток молочной железы тормозит их пролиферацию и ускоряет апоптоз, тормозит разрастание сосудистой сети. Однако протективные эффекты этого адипоцитокина утрачиваются при ожирении из-за снижения его продукции жировой

тканью [11]. Имеются предположения, что некоторые адипоцитокينات могут иметь отношение к росту более агрессивных рецептор-негативных опухолей молочной железы [39].

Присущее СД и ожирению снижение в широком смысле противоопухолевой резистентности — сдвиги липидного спектра крови, измененная активность (гиперэкспрессия) синтетазы свободных жирных кислот, различный уровень гликемического контроля, гипергликемия, снижение внутриклеточной антиоксидантной защиты, митохондриальная дисфункция, провоспалительные и прокоагулянтные нарушения, низкая эффективность иммунной системы — может определять предрасположенность больных СД2 к опухолевому росту [1].

Поскольку гиперинсулинемия является одним из ведущих факторов, играющих роль в увеличении риска развития и прогрессировании онкологических заболеваний у пациентов с СД (*в частности, в последние два десятилетия проведено большое количество исследований, подтвердивших важную роль концентрации инсулина в развитии рака молочной железы*), есть основания ожидать, что препараты, влияющие на инсулинорезистентность и гиперинсулинемию при сахарном диабете, могут влиять на эту связь.

Влияние сахароснижающих препаратов на онкологическую заболеваемость больных сахарным диабетом

Большой интерес вызывает изучение возможностей снижения заболеваемости и смертности от рака при применении пероральных сахароснижающих средств, способствующих уменьшению выраженности гиперинсулинемии.

Действительно, ряд недавних проведенных обсервационных исследований показал, что терапия метформином, который около 50 лет применяется в качестве средства для лечения СД2 и сегодня является препаратом первой линии в терапии этого заболевания, ассоциирована со снижением риска развития злокачественных новообразований у больных СД2.

В 2005 г. J.M. Evans и соавт. опубликовали результаты пилотного исследования типа случай-контроль с участием 314 127 пациентов с СД2, длительностью заболевания $8,5 \pm 6,4$ года. Авторы продемонстрировали, что применение метформина сочеталось со снижением риска развития злокачественных новообразований — нескорректированное отношение шансов (OR) составило 0,86 (95% ДИ 0,73–1,02); и обратили внимание на обратную зависимость риска развития рака от общей дозы метформина, полученной за период лечения [15].

В 2006 г. в журнале *Diabetes Care* S.L. Bowker и соавт. представили результаты популяционного ретроспективного когортного исследования, включившего 10 309 пациентов с СД2, получавших препараты сульфаниламочевина или метформин. Средний возраст пациентов — $63,4 \pm 13,3$ года, средний период наблюдения — $5,4 \pm 1,9$ лет. В исследовании участвовали пациенты с СД2, впервые получавшие сахароснижающую терапию — препараты сульфаниламочевина или

метформин; в возрасте не моложе 30 лет на момент первичного назначения данных препаратов; период постоянного приема сахароснижающих препаратов составлял не менее 1 года в течение периода наблюдения [7].

Обследуемые были разделены на группы в соответствии с получаемой сахароснижающей терапией. В группу метформина ($n=6969$) были включены пациенты, получавшие не только монотерапию метформином, но и комбинированную сахароснижающую терапию препаратами сульфонилмочевины и метформином (82,4%). Препараты сульфонилмочевины получали 3340 пациентов. В обеих группах исследования регистрировалось добавление инъекций инсулина к проводимой пероральной сахароснижающей терапии; инсулинотерапия была включена в многовариантные статистические модели в качестве коварианты.

Первичным исходом исследования являлась смерть, ассоциированная со злокачественным новообразованием. Для оценки относительного риска (hazard ratio, HR) ассоциированной со злокачественным заболеванием смерти использовалась многофакторная регрессионная модель Кокса с поправками на возраст, пол, инсулинотерапию и выраженность хронических заболеваний.

В группе больных, получавших монотерапию препаратами сульфонилмочевины, ассоциированная со злокачественным заболеванием смертность составила 4,9% (162 из 3340), в группе получавших метформин – 3,5% (245 из 6969), с добавлением инсулинотерапии – 5,8% (84 из 1443). После многовариантной статистической обработки было установлено, что среди пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины, уровень ассоциированной со злокачественным заболеванием смертности был выше, чем среди больных, получавших метформин (уточненный HR 1,3; 95% ДИ 1,1–1,6; $p=0,012$). Среди пациентов, получавших инсулинотерапию, уточненный HR смерти, ассоциированной со злокачественным новообразованием, составил 1,9 (95% ДИ 1,5–2,4; $p<0,0001$).

Полученные результаты исследования позволили авторам прийти к заключению о том, что:

- у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины или инсулин, онкологический риск смерти значимо выше, чем у пациентов, принимавших метформин;
- инсулинотерапия ассоциирована с большим увеличением риска смерти, связанной со злокачественными заболеваниями (90% относительное повышение риска), чем прием препаратов сульфонилмочевины (30% относительное повышение риска);
- метформин оказывал дозозависимый эффект в отношении снижения риска смерти, ассоциированной со злокачественными заболеваниями.

Однако остался неясным вопрос о том, как при статистической обработке данных учитывалось наличие инсулинотерапии. Исследователи не учитывали также типы, агрессивность опухолей и эффективность проводимой противоопухолевой терапии. В работе не проводилась статистическая поправка на курение, индекс массы тела и степень компенсации углеводного об-

мена. Поэтому, по мнению авторов, несмотря на привлекательность полученных данных, они должны расцениваться как гипотетические; и, несомненно, требуют дальнейших исследований для выяснения того, является ли изменение риска смертности на фоне сахароснижающей терапии результатом протективных свойств метформина или же неблагоприятных эффектов препаратов сульфонилмочевины или инсулина.

В 2010 г. G. Landman, N. Kleefstra и соавт. опубликовали результаты проведенного в Нидерландах 10-летнего обсервационного проспективного исследования (ZODIAC-16) влияния метформина на смертность от злокачественных новообразований (типы, агрессивность и эффективность специфической терапии не учитывались) больных СД2 с участием 1353 пациентов. Было также отмечено, что прием метформина способствует снижению онкологической смертности (рис 1.). Этот эффект был тем выше, чем больше была суточная доза метформина. При сравнении полученных значений с показателями онкологической смертности в общей популяции Нидерландов было продемонстрировано, что у пациентов с СД2, не получавших метформин, онкологическая смертность была выше, чем в общей популяции, тогда как смертность у пациентов, получавших лечение метформином, была сопоставима с таковой в общей популяции [26].

Механизмы реализации антиканцерогенных эффектов метформина

Многолетняя клиническая практика применения метформина у пациентов с СД2 показала, что препарат, являясь сенситайзером инсулина, обладает множеством плейотропных эффектов: способствует снижению гликемии, оказывает антитромботические, противовоспалительные, антиоксидантные эффекты; положительно воздействует на липидный профиль, эндотелиальную дисфункцию и др.

В 2001 г. G. Zhou с соавт. показали, что метформин является активатором циклической аденозин-монофосфатзависимой протеинкиназы (АМФК), являющейся ключевым клеточным сенсором энергообеспечения и регулятором деления клеток [42]. Активация АМФК вовлечена в реализацию нормализующего воздействия метформина на инсулинорезистентность и снижение гиперинсулинемии. Показано, что этот фермент оказывает двойное супрессорное воздействие на mTOR (mammalian target of rapamycin) – посредством фосфорилирования TSC2 и регуляторного белка, ассоциированного с mTOR (regulatory associated protein of mTOR, raptor) [20], играющего ключевую роль в регуляции роста клеток и их энергетического метаболизма; АМФК также регулирует белок LKB1 – известный опухолевый супрессорный протеин, утрата функции которого может способствовать развитию рака молочной железы и некоторых других опухолей [36]. Активация АМФК приводит к угнетению пролиферации как злокачественных, так и доброкачественных клеток, вследствие подавления клеточного цикла и белковой синтеза [25, 37, 40], что и может объяснить противоопухолевый эффект метформина [7, 8, 15, 20, 21].

Экспериментальные и клинические исследования антинеопластической активности метформина

Преclinical исследования

Предположение о том, что метформин способен контролировать клеточный цикл и синтез белка в клетках, было подтверждено результатами ряда преclinical исследований. Так, Ben Sahra I. и соавт. в исследованиях *in vitro* и *in vivo* (на экспериментальных животных) продемонстрировали, что метформин значимо и дозозависимо тормозит пролиферацию клеток рака простаты, молочной железы и прямой кишки, однако оказывает лишь умеренное антипролиферативное воздействие на неопухольевые клетки [6]. В исследовании M. Zakikhani и соавт. метформин приводил к практически полному блокированию пролиферации и белкового синтеза в культурах клеток рака молочной железы [41]

Н.А. Hirsch и соавт., изучая действие метформина *in vivo*, имплантировали мышам онкогенно-трансформированные эпителиальные клетки молочной железы человека и проводили лечение метформином или метформином в сочетании с противоопухольевым препаратом доксорубицином. Было выяснено, что только при комбинированном лечении наблюдалось исчезновение опухолей и не развивались рецидивы в течение 2 месяцев наблюдения [22]. По мнению авторов, требуются дальнейшие изыскания в этом направлении и особенно в изучении влияний комбинированного применения метформина и антрациклинов на другие типы раковых клеток, а также совместного применения метформина с другими противоопухольевыми препаратами.

В исследованиях на грызунах было показано, что метформин предотвращает развитие злокачественных новообразований у крыс, подвергающихся воздействию канцерогенов, а также приводит к отсрочке появления рака молочной железы у трансгенных мышей с внесенным в геном онкогеном HER2 [37]. Ряд экспериментальных исследований также подтвердил, что метформин подавляет рост клеток рака молочной железы и этот эффект осуществляется за счет активации АМФК и, таким образом, торможения сигнального пути mTOR [20, 21, 24, 25, 37].

Представляет интерес работа W.H. Gotlieb и соавт., опубликованная в 2008 г. в журнале *Gynecologic Oncology*, в которой изучали противоопухольевую активность метформина при эпителиальном раке яичников *in vitro*, а также ее взаимосвязь с активацией АМФК и последующего сигнального механизма [21]. Установлено, что метформин значимо подавляет клеточный рост в культурах клеток рака яичника (линии OVCAR-3 и OVCAR-4), причем данный эффект положительно ассоциирован с дозой и временем воздействия препарата. Более того, было зарегистрировано, что коинкубация клеток с метформином и цисплатином приводит к значимому увеличению цитотоксичности, по сравнению с действием каждого из этих агентов по-отдельности. При изучении механизмов, обуславливающих антипролиферативный эффект метформина, было выяснено, что препарат вызывает

дозозависимую активацию АМФК. Более того, активация данного фермента была ассоциирована со снижением фосфорилирования p70S6K и S6K, последующим уменьшением трансляции мРНК и белкового синтеза. Антипролиферативный эффект метформина отчасти нивелировался при предварительной инкубации клеток с ингибитором АМФК [21]. Таким образом, результаты представленной работы показали прямой противоопухольевый эффект метформина при эпителиальном раке яичника *in vitro*, ассоциированный с активацией АМФК и последующим подавлением белкового синтеза.

Метформин и рак молочной железы

Получение сведений о том, что терапия метформином может оказывать превентивный эффект в отношении развития раковых заболеваний у больных СД, а также результаты экспериментальных работ инициировали проведение продолжительных клинических исследований по изучению влияния метформина на течение рака молочной железы.

В этом смысле представляют интерес результаты, опубликованные S. Jiralerspong и соавт. в 2008 г. [24]. Предположив, что антипролиферативный эффект метформина может повышать эффективность неoadьювантной терапии у пациенток с СД и раком молочной железы, исследователи провели лечение 2529 пациенток, получавших неoadьювантную терапию по поводу рака молочной железы. Пациентки были разделены на группы: без сахарного диабета, с сахарным диабетом, принимавшие метформин во время неoadьювантной терапии; с сахарным диабетом, не принимавшие метформин во время неoadьювантной терапии. Патологический полный ответ (pathologic complete response, pCR) определялся при отсутствии остаточной опухолевой ткани в молочной железе и лимфатических узлах. Выживаемость без рецидива и общая выживаемость оценивались с помощью кривых Каплана-Майера.

Среди включенных в исследование пациенток (возраст от 21 до 87, медиана 49 лет) были 2374 (94%) женщины без СД, 68 (2,7%) страдали СД и получали метформин во время неoadьювантной терапии, 87 (3,4%) пациенток страдали СД2, но не принимали метформин. У 1513 (60%) пациенток имелся рак I–II стадий, у 1004 (40%) – III стадии. Рецепторы к эстрогенам обнаружены в 64% опухолей, и в 25% были HER2-положительными. Факторы, влияющие на прогноз заболевания, в целом не отличались между тремя группами, за исключением большего процента представительниц белой расы и женщин в пременопаузе среди пациенток без СД2. Патологический полный ответ отмечался у 16% пациенток без диабета, 24% пациенток, принимавших метформин, и у 8% пациенток с СД2, не получавших метформин (p=0,03). Выживаемость без рецидива в трех группах статистически не различалась (p=0,84). Трехлетняя общая выживаемость у пациенток без СД была значимо выше (85,9%), по сравнению с аналогичным показателем у пациенток с СД2, принимавших метформин (80,9%), и у пациенток с СД2, не принимавших

данный препарат (77,6%), ($p=0,02$). После поправок на стадию заболевания, наличие рецепторов к эстрогенам и HER2-позитивность, расовую принадлежность и менопаузальный статус, отношение шансов развития pCR составило 1,32 (95% ДИ 0,69–2,51; $p=0,08$) для пациенток с СД2, принимавших метформин, и 0,45 (95% CI 0,20–1,02; $p=0,03$) для пациенток с сахарным диабетом, не принимавших метформин, по сравнению с пациентками без СД [24].

Таким образом, было показано, что у пациенток с СД2, получавших неoadъювантную терапию по поводу рака молочной железы и принимавших одновременно с ней метформин, частота pCR была выше, чем у пациенток с СД, не получавших метформин одновременно с неoadъювантной терапией.

По мере изучения эффектов метформина у больных СД2, страдающих раком молочной железы, были получены интересные данные, касающиеся эффективности его применения в отношении течения опухолевого процесса в зависимости от подтипов рака молочной железы.

Исследования также показали, что наличие/отсутствие определенных молекулярных признаков опухоли определяет альтернативные ответы на метформин-содержащие схемы противоопухолевой терапии. Впоследствии это предположение было подкреплено в исследованиях, посвященных анализу дифференциальных эффектов метформина по отношению к спонтанному или индуцированному онкопротеином HER2 (erbB-2) росту опухолей в экспериментальных животных моделях.

Метформин и HER-2-позитивные опухоли молочной железы

Анисимов В.Н. и соавт. впервые показали, что системное применение метформина приводит к увеличению продолжительности жизни у трансгенных самок мышей (линия FVB/N) с внесенным в геном онкогеном HER2 (erbB-2). Лечение метформином приводило к отсрочке появления опухолей молочной железы, а в случае развития опухолей они были меньше по размеру, по сравнению с опухолями в группе трансгенных мышей, не получавших метформин [3]. Исследователями был сделан вывод о том, что метформин не влияет на частоту развития аденокарцином молочной железы, однако увеличивает латентный период и снижает множественность опухолей, а следовательно, может быть эффективным на ранних этапах опухолевой прогрессии. В последующем исследовании той же группы ученых было продемонстрировано, что длительное лечение метформином самок беспородных мышей значительно продлевало среднюю и максимальную продолжительность их жизни. Однако и в данном (HER2-независимом) случае метформин не влиял на частоту возникновения спорадического рака молочной железы [4]. Результаты описанных исследований позволяют предположить, что онкопротеин HER2 является ключевой клеточной мишенью в механизме противоопухолевого действия метформина.

В связи с этим А. Vazquez-Martin и соавт. провели исследование, посвященное изучению подавляющих

эффектов метформина по отношению к экспрессии HER2 и молекулярных механизмов, лежащих в основе метформининдуцированной даунрегуляции HER2 в культуре клеток рака молочной железы человека [37].

Авторы показали, что метформин подавляет экспрессию онкопротеина HER2 в клетках рака молочной железы, причем повышенная экспрессия HER2 усиливает метформин-индуцированное подавление роста раковых клеток. Было продемонстрировано, что подавление экспрессии HER2 под действием метформина в основном опосредовано способностью препарата блокировать активацию mTOR эффектора p70S6K1 и не зависит от активации АМФК под действием данного препарата. Исходя из полученных результатов, был сделан вывод о том, что подавление экспрессии HER2 под действием метформина опосредовано, главным образом, блокированием сигнального пути mTOR/p70S6K1.

Таким образом, изложенные результаты настоящего исследования подтвердили гипотезу о том, что онкопротеин HER2 является ключевой клеточной мишенью противоопухолевого действия метформина, и позволили заключить, что метформин может проявлять протективный эффект в основном в отношении HER2-позитивных опухолей молочной железы, не оказывая существенного влияния на возникновение и рост HER2-негативных типов рака.

Принимая во внимание, что активация AMPK ассоциирована с подавлением сигнального пути mTOR, авторы утверждают, что анти-HER2 эффект метформина связан с mTOR эффектором p70S6K1, подавление активности которого является ключевым клеточным механизмом, опосредующим метформин-индуцированное подавление экспрессии HER2. Однако в данном случае снижение уровня HER2 под действием метформина можно рассматривать как составляющую часть общего снижения белкового синтеза вследствие подавления p70S6K1. Каким же образом метформин-индуцированное подавление mTOR/p70S6K1-регулируемого общего белкового синтеза может преимущественно касаться синтеза онкопротеина HER2? В нескольких предшествующих исследованиях, действительно, было показано, что терапия рака молочной железы с использованием метформина приводит к преимущественному снижению трансляции специфических подтипов мРНК, содержащих высокоструктурированные 5'-нетранслируемые участки. Принадлежит ли мРНК HER2 к данному подклассу мРНК, регулируемого mTOR/p70S6K1, и является ли, в связи с этим, наиболее подверженной подавляющему влиянию метформина, остается предметом дополнительных исследований.

Нужно отметить, что обнаруженное подавляющее действие метформина на экспрессию онкопротеина HER2 не только объясняет ранее малоизученный аспект его действия, вызывающий снижение заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований пациентов с СД2, но и позволяет предположить, что присутствие/отсутствие определенных молекулярных признаков опухоли (например, повышенная экспрессия HER2 и/или активация p70S6K1) может влиять на терапевтическую эффективность лечения

рака молочной железы у пациентов с СД2, принимающих метформин.

Метформин и трехнегативный рак молочной железы

Одним из фенотипов, трудно поддающихся лечению, является так называемый трехнегативный (ТН) рак, составляющий около 10–15% от всех случаев рака молочной железы. Эти опухоли характеризуются отсутствием рецепторов к эстрогенам и прогестерону и недостаточной высокой экспрессией/амплификацией HER2; развиваются чаще в молодом возрасте и имеют агрессивное течение с ранним висцеральным метастазированием [25]. В настоящее время стандартом лечения такого фенотипа рака молочной железы является цитотоксическая химиотерапия. Несмотря на достаточно хороший терапевтический эффект химиотерапии, основанный на применении антрациклина и таксана, общая выживаемость таких пациенток остается существенно ниже, чем при других фенотипах рака молочной железы, вероятно, вследствие высокой смертности среди тех, у кого данная терапия оказывается неэффективной. Очевидно, что для лечения ТН рака молочной железы требуется разработка новых терапевтических подходов

В статье В. Liu и соавт. в первом номере Cell Cycle за июль 2009 г. [30] представлены интересные данные о возможной эффективности применения метформина при лечении ТН рака молочной железы. Как указано выше, в ряде исследований был показан относительно дифференциальный противоопухолевый эффект метформина в культурах клеток рака молочной железы различных клеточных линий. Исследование, проведенное В. Liu и соавт., в свою очередь, продемонстрировало специфическое воздействие метформина на клеточную пролиферацию в культуре клеток ТН рака молочной железы. Оказалось, что ТН рак является более чувствительным к антипролиферативному действию метформина, по сравнению с другими типами рака молочной железы. В клетках ТН рака метформин блокирует клеточный цикл, снижая уровень циклинов D1 и E. Кроме того, он запускает апоптоз посредством как внутренних, так и внешних механизмов. Причем активация апоптоза под действием метформина характерна только для ТН рака молочной железы, поскольку не была продемонстрирована в исследованиях на культурах других клеточных линий.

В исследовании показано, что метформин оказывает подавляющее действие на основные сигнальные пути клеточного роста, опосредованные рецептором эпителиального фактора роста (epithelial growth factor receptor, EGFR), MAP и В-киназами [30].

Таким образом, результаты исследования В. Liu и соавт. обращают внимание на возможную эффективность метформина при лечении ТН рака молочной железы. Однако, ряд вопросов требует дальнейшего изучения, в частности, что касается механизмов индукции апоптоза клеток ТН рака и торможения EGFR-опосредованного действия под влиянием метформина, а также являются ли пациентки с избыточной массой тела/ожирением (для которых ТН рак наиболее типичен) более чувствительными к противоопухолевому

действию метформина из-за его влияния на гиперинсулинемию или подавления сигнального пути mTOR.

В то же время, в литературе имеются сообщения о результатах исследований *in vivo*, согласно которым, терапия метформином при наличии эстрогеннегативного рака молочной железы может приводить к инициации и усилению ангиогенеза и опухолевой прогрессии [37].

Заключение и перспективы

Таким образом, как СД, так и злокачественные заболевания, характеризующиеся высокой распространенностью, относительно длительным периодом течения и требующие дорогостоящего лечения, оказывают существенное влияние на общественное здоровье. Изучение и понимание взаимосвязей между СД, его терапией и канцерогенезом особенно важно для оптимизации профилактики и лечения этих заболеваний.

В 2010 г. в журнале Diabetes Care был опубликован консенсус «Диабет и Рак», отражающий мнение экспертов Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Американского противоракового общества (American Cancer Society) [19]. В выводах и рекомендациях консенсуса, в частности, говорится:

- недавние, хотя и ограниченные данные свидетельствуют о том, что применение метформина ассоциировано со снижением риска развития рака, а экзогенного инсулина — с его повышением. Для подтверждения данных ассоциаций необходимы дальнейшие исследования;
- при назначении сахароснижающей терапии пациентам с СД риск развития рака не должен являться основополагающим фактором, определяющим выбор того или иного лекарственного препарата. В отдельных случаях, при наличии очень высокого риска возникновения злокачественных новообразований (или рецидива новообразований определенных локализаций), данный аспект проблемы может требовать более пристального рассмотрения.

В целом, по мнению авторов, в отношении взаимосвязи СД и злокачественных новообразований остается много нерешенных вопросов. В частности, учитывая тот факт, что большинство пациентов с СД2 получают комбинированную сахароснижающую терапию, возможность установления независимого влияния того или иного сахароснижающего препарата на онкологический риск в долгосрочных проспективных исследованиях крайне ограничена.

Тем не менее, как свидетельствуют накопленные на сегодняшний день сведения, метформин может оказывать благоприятное воздействие на реализацию проканцерогенного влияния сахарного диабета, эффективность неoadьювантной терапии и онкологическую смертность.

Для дальнейшего уточнения механизмов действия, точек приложения и биологических эффектов метформина в онкологической практике проводятся и/или планируются исследования в различных клинических направлениях онкологии и, особенно, при всех подти-

пах рака молочной железы. Основная направленность этих исследований [20] представлена ниже.

Исследования в «окне возможности». В исследованиях данного дизайна пациенткам с впервые выявленным операбельным раком молочной железы проводится исходная биопсия, а затем назначается метформин в различных дозах или плацебо на короткий срок (2–6 нед); затем проводится хирургическое лечение с гистологическим исследованием удаленной опухолевой ткани. Основной целью таких исследований является определение способности метформина в различных дозах воздействовать на уровень тканевых и сывороточных маркеров опухолевого роста и установление минимальной эффективной дозы для такой модуляции. В настоящее время во всем мире проводится, по крайней мере, пять исследований подобного дизайна.

Рандомизированные исследования неоадъювантной терапии II фазы. В исследованиях данного типа пациентки рандомизируются на получающих полный курс неоадъювантной системной терапии в комбинации с метформином или без него. Целью таких исследований является выяснение наличия преимуществ комбинации стандартной неоадъювантной терапии с метформином. При этом проводится оценка клинических и патоморфологических исходов, а также динамики содержания тканевых и сывороточных биомаркеров и корреляции полученных изменений с исходами. Однако несмотря на рандомизацию, эти исследования позволяют только создать базу для отбора пациенток для проведения подтверждающих исследований III фазы и не могут дать определенных ответов на клинические вопросы. В настоящее время ряд таких исследований проводится или планируется, при этом особое внимание уделяется набору пациенток с гормон- или HER2-позитивными опухолями молочной железы.

Исследования I–II фаз при метастатическом поражении. Подобные исследования необходимы для определения пределов токсичности, безопасности и эффективности отдельных препаратов или их комбинаций. В настоящее время проводятся два подобных исследования. В первом участвуют пациентки с ожирением и метастатическим гормон-позитивным раком молочной железы, получающие комбинированную терапию экземестаном и авандаметом (метформин+росиглитазон). Во втором исследовании изучается комбинация метформина с ингибитором mTOR темсиролимусом.

Рандомизированные, плацебо-контролируемые испытания III фазы. Такие исследования имеют превентивную или терапевтическую направленность. В терапевтическом направлении Национальный институт рака Канады (the National Cancer Institute of Canada) планирует проведение исследования MA-32: рандомизированное исследование эффективности метформина, по сравнению с плацебо, при раке молочной железы ранней стадии. Планируется участие 3582 пациенток, рандомизированных на получающих метформин в дозе 850 мг в сутки в течение 5 лет или плацебо. Пациентки будут стратифицированы

по гормонально-рецепторному статусу, статусу HER2 и применению химиотерапии. Первичным исходом будет считаться выживание без инвазии опухоли. Параллельно планируется проведение крупного рандомизированного исследования неоадъювантной терапии при раннем раке молочной железы. Пациентки будут рандомизированы для проведения шести циклов доцетаксела, доксорубина и циклофосфида (ТАС) в комбинации с метформином или без него. Первичным исходом будет считаться патологический полный ответ.

В настоящее время отсутствуют данные о минимальной дозе метформина, необходимой для осуществления его антипролиферативного эффекта, а также о долгосрочной безопасности его применения у пациентов без СД2, что также требует проведения исследований в этом направлении.

Важными являются исследования, направленные на выявление адекватных биомаркеров-предикторов, определяющих чувствительность опухолей к специфической терапии. В настоящее время на доклиническом уровне проводится несколько исследований возможных биомаркеров, ассоциированных с механизмом действия метформина. К таким потенциальным маркерам относятся компоненты сигнальных путей рецептора ИФР-1, АМФК, PI3K/Akt/mTOR, а также такие метаболические маркеры, как инсулин, С-пептид и лептин.

Заслуживают внимания проводимые в настоящее время в Италии два рандомизированных контролируемых клинических испытания (РКИ). Первое – исследование Plotina по первичной профилактике рака молочной железы – проводится Итальянским национальным институтом рака (the Italian national Cancer Institute) в Риме [34]. Целью исследования является оценка эффективности метформина в первичной профилактике рака молочной железы и первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Участники исследования рандомизированы на группы лечения (получающие метформин в дозе 850 мг 2 раза в день) и плацебо. В исследование включены женщины в постменопаузе в возрасте от 45 до 74 лет. Критериями включения, помимо возраста и постменопаузы, также является окружность талии более 88 см в сочетании с хотя бы одним из компонентов метаболического синдрома:

- повышение концентрации глюкозы в плазме >110 мг/дл;
- повышение уровня триглицеридов >150 мг/дл;
- снижение уровня ХС-ЛПВП <50 мг/дл;
- артериальная гипертензия (систолическое АД >130 мм рт.ст. или диастолическое АД >85 мм рт.ст.).

Второе РКИ проводится в Итальянском национальном институте рака (the Italian national Cancer Institute) в Милане [34]. Исследование идентично проводимому в Риме по критериям включения/исключения, числу включаемых участников, исходам и другим методологическим аспектам. Отличительным признаком этого исследования является элемент диетотерапии, которая включает в себя снижение потребления высококалорийной пищи и продуктов с высоким гликемическим

индексом, а также увеличение потребления овощей. Диетотерапия, кроме того, сочетается с ежедневной 30-минутной физической активностью. Участники рандомизированы на группы метформина и модификации образа жизни.

Оба исследования предполагают гистологически подтвержденную верификацию рака молочной железы сразу после включения в исследование и в конце периода наблюдения. При общей численности выборки 16 000 женщин постменопаузального возраста в течение 5 лет исследования было выявлено 325 случаев рака молочной железы.

Помимо рака молочной железы, оценивается частота возникновения больших сердечно-сосудистых событий (в первую очередь, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, реваскуляризирующих операций — шунтирования или ангиопластики — и внезапной смерти). За период наблюдения среди участниц исследования было зарегистрировано 260 случаев летальных исходов вследствие сердечно-сосудистых заболеваний.

Ожидается, что результаты двух описанных исследований помогут научному сообществу в изучении

потенциальной роли метформина в терапии рака молочной железы.

В отделе генетики и профилактики рака Европейского института онкологии планируется проведение прехирургического, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования II фазы с целью изучения действия метформина на пролиферацию опухолевых клеток у женщин, страдающих раком молочной железы, которым планируется хирургическое лечение. Планируется включение 100 женщин с гистологически подтвержденным раком молочной железы, которые будут рандомизированы на две группы — получающие метформин (по 850 мг 2 раза в день) или плацебо — в течение 28±7 дней до оперативного лечения для оценки воздействия препарата на пролиферацию опухоли, оцениваемую по индексу пролиферации Ki-67.

Подтверждение эффективности метформина в отношении пролиферации опухолевых клеток будет способствовать проведению дальнейших клинических исследований в этом направлении и, несомненно, расширит сферы его применения в практической медицине, и в частности в клинической онкологии.

Литература

1. Бернштейн Л.М. Ожирение и онкологические заболевания: старая проблема в новом свете // Ожирение и метаболизм. — 2006. — № 1(6). — С. 42–47.
2. Adami H.O., Trichopoulos D. Obesity and mortality from cancer // *New England Journal of Medicine*. — 2003. — № 348. — P. 1623–1624.
3. Anisimov V.N., Berstein L.M., Egorin P.A., Piskunova T.S., Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Kovalenko I.G., Poroshina T.E., Semenchenko A.V., Provinciali M., Re F., Franceschi C. Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice // *Exp Gerontol*. — 2005. — № 40(8–9). — P. 685–693.
4. Anisimov V.N., Berstein L.M., Egorin P.A., Piskunova T.S., Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Tyndyk M.L., Yurova M.V., Kovalenko I.G., Poroshina T.E., Semenchenko A.V. Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice // *Cell Cycle*. — 2008. — № 7(17): 2769–2773.
5. Barone B.B., 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. 2754–64.
6. Ben Sahara I., Laurent K., Loubat A., Giorgetti-Peraldi S., Colosetti P., Auberger P., Tanti J.F., Le Marchand-Brustel Y., Bost F. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect *in vitro* and *in vivo* through a decrease of cyclin D1 level // *Oncogene*. — 2008. — № 27(25). — P. 3576–3786.
7. 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.
8. Cazzaniga M., Bonanni B., Guerrieri-Gonzaga A., Decensi A. Is it time to test metformin in breast cancer clinical trials? // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. — 2009. — № 18(3). — P. 701–705.
9. Chong C.R., Chabner B.A. Mysterious Metformin // *The Oncologist*. — 2009. — № 14. — P. 1178–1181.
10. Cleary M.P., Grossmann M. E. Minireview: obesity and breast cancer: the estrogen connection // *Endocrinology*. — 2009. — № 150. — P. 2537–2542.
11. Cleary M.P., Ray A., Rogozina O.P., Dogan S., Grossmann M.E. Targeting the adiponectin: leptin ratio for postmenopausal breast cancer prevention // *Frontiers in Bioscience*. — 2009. — № 1. — P. 329–357.
12. Coughlin S.S., Calle E.E., Teras L.R., Petrelli J., Thun M.J. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults // *Am J Epidemiol*. — 2004. — № 159(12). — P. 1160–1167.
13. De Meyts P., Christoffersen C.T., Urso B., Wallach B., Gronskov K., Yakushiji F., Shymko R.M. Role of the time factor in signaling specificity: application to mitogenic and metabolic signaling by the insulin and insulin-like growth factor-I receptor tyrosine kinases // *Metabolism*. — 1995. — № 44. — P. 2–11.
14. El-Serag H.B., Hampel H., Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2006. — № 4. — P. 369–680.
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. Everhart J., Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis // *JAMA*. — 1995. — № 273(20). — P. 1605–1609.
17. Folsom A.R., Anderson K.E., Sweeney C., Jacobs D.R.Jr. Diabetes as a risk factor for death following endometrial cancer // *Gynecologic Oncology*. — 2004. — № 94. — P. 740–745.
18. Gapstur S.M., Gann P.H., Lowe W., Liu K., Colangelo L., Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality // *Journal of the American Medical Association*. — 2000. — № 283. — P. 2552–2558.
19. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C., Bergenstal R.M., Gapstur S.M., Habel L.A., Pollak M., Regensteiner J.G., Yee D. Diabetes and cancer: a consensus report // *Diabetes Care*. — 2010. — № 33(7). — P. 1674–85.
20. Gonzalez-Angulo A.M., Meric-Bernstam F. Metformin: a therapeutic opportunity in breast cancer // *Clin Cancer Res*. — 2010. — № 16(6). — P. 1695–1700.
21. Gottlieb W.H., Saumet J., Beauchamp M.C., Gu J., Lau S., Pollak M.N., Bruchim I. *In vitro* metformin anti-neoplastic activity in epithelial ovarian cancer // *Gynecol Oncol*. — 2008. — № 110(2). — P. 246–250.
22. Hirsch H.A., Iliopoulos D., Tsihli P.N., Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission // *Cancer Res*. — 2009. — № 69(19). — P. 7507–7511.
23. Hjalgrim H., Frisch M., Ekbohm A., Kyvik K.O., Melbye M., Green A. Cancer and diabetes — follow-up study of two population-based cohorts of diabetic patients // *J Intern Med*. — 1997. — № 241(6). — P. 471–475.
24. Jiralerspong S., Giordano S.H., Meric-Bernstam F., Barnett C.M., Kau S., Hung M.C., Hortobagyi G.N., Gonzalez-Angulo A.M. The effects of metformin on pathologic complete response (pCR) rates in diabetic breast cancer (BC) patients receiving neoadjuvant systemic therapy (NST) // *ASCO Annual Meeting*. — 2008. — № 528.
25. Jiralerspong S., Gonzalez-Angulo A.M., Hung M.C. Expanding the arsenal: metformin for the treatment of triple-negative breast cancer? // *Cell Cycle*. — 2009; 8(17). — P. 2681.
26. 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.
27. Larsson S.C., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis // *International Journal of Cancer*. — 2007. — № 121. — P. 856–862.

28. Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2005. – № 97. – P. 1679–1687.
29. Lipscombe L.L., Goodwin P.J., Zinman B., McLaughlin J.R., Hux J.E. The impact of diabetes on survival following breast cancer // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2008. – № 109. – P. 389–395.
30. 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(13). – P. 2031–2040.
31. Macciò A., Madeddu C., Mantovani G. Adipose tissue as target organ in the treatment of hormone-dependent breast cancer: new therapeutic perspectives // *Obes Rev*. – 2009. – № 10(6). – P. 660–670.
32. Meyerhardt J.A., Catalano P.J., Haller D.G., Mayer R.J., Macdonald J.S., Benson A.B. III, Fuchs C.S. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – № 21. – P. 433–440.
33. Michels K.B., Solomon C.G., Hu F.B., Rosner B.A., Hankinson S.E., Colditz G.A., Manson J.E.; Nurses' Health Study. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study // *Diabetes Care*. – 2003. – № 26(6). – P. 1752–1758.
34. Muti P., Berrino F., Krogh V., Villarini A., Barba M., Strano S., Blandino G. Metformin, diet and breast cancer: an avenue for chemoprevention. Letter to the Editor // *Cell Cycle*. – 2009. – № 8(16). – P. 2661.
35. Rose D.P., Gilhooly E.M., Nixon D.W. Adverse effects of obesity on breast cancer prognosis, and the biological actions of leptin // *Int J Oncol*. – 2002. – № 21. – P. 1285–92.
36. Shackelford D.B., Shaw R.G. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression // *Nat Rev cancer*. – 2009. – № 9(8). – P. 563–75.
37. Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferreras C., Menendez J.A. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells // *Cell Cycle*. – 2009. – № 8(1). – P. 88–96.
38. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L., Frittitta L., Vigneri R. Obesity and cancer // *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*. – 2006. – № 16. – P. 1–7.
39. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L., Pandini G., Vignery R. Diabetes and cancer // *Endocrine-Related Cancer*. – 2009. – № 16(4). – P. 1103–1123.
40. 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.
41. Zakikhani M., Dowling R., Fantus I.G., Sonenberg N., Pollak M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells // *Cancer Res*. – 2006. – № 66(21). – P. 10269–10273.
42. 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.F., Goodyear L.J., Moller D.E. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // *J Clin Invest*. – 2001. – № 108(8). – P. 1167–1174.

Дедов И.И.	академик РАН и РАМН, директор ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: dedov@endocrincentr.ru
Бутрова С.А.	к.м.н., в.с.н. отделения терапии с группой ожирения ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: butrova42@mail.ru
Берковская М.А.	аспирант отделения терапии с группой ожирения ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: abaita@rambler.ru