

Приложението на метформин е свързано с по-ниска смъртност от рак при пациентите с диабет тип 2

Няколко проучвания показаха връзка между специфичната терапия на диабета и смъртността поради рак. Наскоро бе публикувано проучване, което анализира връзката между терапията с метформин и смъртността от рак в проспективно проследена кохорта.

1353 пациенти с диабет тип 2 са набрани в проучването *Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care (ZODIAC)* в Холандия за периода 1998–1999. Смъртността поради рак е оценена с помощта на стандартизирани отношения за смъртността, а връзката между терапията с метформин и смъртността от рак е оценена с пропорционален модел на *Cox*.

Средната продължителност на проследяването е била 9.6 години при средна възраст на пациентите в началото на проучването 68 години и средно ниво на хемоглобин А1С 7.5%. 570 пациенти са починали, като причина за смъртта са били злокачествени заболявания при 122 пациенти. Стандартизираното отношение за смъртността е 1.47 (95% CI 1.22–1.76). Ажустираното честотно отношение за смъртността от рак е 0.43 (95% CI 0.23–0.80) за пациентите на терапия с метформин в сравнение с пациентите, не приемащи метформин, като честотното отношение нараства с 0.58 (95% CI 0.36–0.93) за повишението на дозата метформин с 1 g.

Заклучението на този анализ е, че пациентите с диабет тип 2 са с повишен риск за настъпване на смърт поради рак. Терапията с метформин понижава смъртността поради злокачествени заболявания в сравнение с липса на терапия с метформин. Въпреки че дизайнът на проучването не позволява заключение за честотата, резултатите показват протективен ефект на метформин върху смъртността от злокачествени заболявания.

Оживена дискусия предизвика публикация в интернет, според която един от широко прилаганите инсулини вероятно повишава риска от рак.¹ Скоро след тази публикация Европейската агенция по лекарствата излезе със становище, че промяна на прескрипцията не се налага и няма данни за увеличение на раковите заболявания. Тези новини засенчиха откритата наскоро позитивна връзка между терапията с метформин и риска от злокачествени заболявания.² Ако метформин понижава смъртността от рак, той би могъл да стабилизира позицията си като медикамент на първи избор в терапията на пациенти с диабет тип 2.

Има данни, че захарният диабет тип 2 променя риска за развитие на множество видове злокачествени новообразувания^{3–7} и е свързан с повишение на смъртността от рак.⁸ Глюкозо-понижаващата терапия сама по себе си също може да бъде асоциирана с риск за възникване на рак. Така например, рискът от развитие на рак на дебелото черво е

повишен при пациенти на инсулинова терапия.⁹ Качеството и валидността на това проучване обаче са под въпрос.

Инсулинът е стимулиращ растежа хормон с митогенни ефекти и се смята, че хиперинсулинемията създава условия за карциногенеза.¹⁰ Обратно, метформин има протективни ефекти по отношение на развитието на рак. Метформин повлиява АМФ-активирана протеин-киназа, която индуцира глюкозния ъптейк в мускулите. Активацията на АМФ-активираната протеин-киназа изисква LKB1 – добре известен тумор-супресор. Зависимостта между метформин и LKB1 може да обясни потенциалните благоприятни ефекти на метформин върху развитието на рака.¹¹

Две по-ранни проучвания показваха, че рискът за развитие на рак е по-нисък при пациенти на терапия с метформин в сравнение с нелекувани пациенти.^{12, 13} Бе потвърдено, че метформин има благоприятни ефекти при пациентите

със специфични типове рак. Например пациентите с диабет тип 2 на неоадювантна химиотерапия по повод на рак на гърдата на терапия с метформин имат по-висока вероятност за пълна ремисия в сравнение с пациентите, не приемащи метформин.¹⁴ При пациентите, получаващи метформин, се наблюдава понижение и на рака на простатата и панкреаса.^{15, 16}

В единственото налично проучване, чийто дизайн е проектиран за оценка на смъртността от злокачествени заболявания, терапията със сулфонилурейни медикаменти и инсулин е асоциирана с повишен риск за смъртност поради ракови заболявания в сравнение с терапията с метформин.¹⁷ Тези резултати не са напълно валидирани, тъй като проучването е ограничено по отношение на допълнителни фактори, използвани в мултивариантния анализ. Така например, индексът на телесната маса на пациентите не е взет в съображение. Освен това, дизайнът на проучването е ретроспективен.

Целта на представеното проучване е била да изследва ефекта на терапията с метформин върху смъртността от злокачествени заболявания в проспективно проследена кохорта от пациенти с диабет тип 2 в условията на първичната помощ.

Дизайн и методи

Това проучване е част от проучването Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care (ZODIAC),¹⁸ което започна през 1998 г. като част от проект за изследване на диабета. В този проект общопрактикуващи лекари са подпомогнати от болнични сестри, специализирани в терапията на захарния диабет тип 2. В началото на проучването пациентите с кратка очаквана продължителност на живота (рак) или недостатъчна когнитивна функция са изключени от проучването. Следователно, общопрактикуващите лекари изключват 5% от пациентите, лекувани в първичната медицинска помощ. Около 90% (n=1357) от останалите пациенти са дали съгласие за участието си, но 4 пациенти са изключени от проучването поради недостатъчни изходни данни. Проучването ZODIAC е одобрено от Комитета по етика на клиниката Исала, Холандия.

Набиране на данни

Изходните данни са набрани в периода 1998–1999 г. и се състоят от анамнеза, включваща макросъдови усложнения, продължителност на диабета, медикаментозна терапия и тютюнопушене. Ежегодно са извършвани лабораторни и физикални изследвания, включващи хемоглобин A_{1c}, липиден профил след хранене, серумно ниво на креатинина, отношение албумин/креатинин в урината, артериално налягане, телесно тегло и височина. В началото на 2009 г. са набрани данни за жизнения статус и причината за смъртта от болничните регистри и общопрактикуващите лекари. Избрани са 13 изходни параметъра с потенциално въздействие върху зависимостта между терапията с метформин и смъртността от злокачествени заболявания – тютюнопушене, възраст,

пол, давност на диабета, ниво на хемоглобин A_{1c}, серумен креатинин, артериално налягане, индекс на телесната маса, отношение общ холестерол/HDL-холестерол, албуминурия, терапия с инсулин, терапия със сулфонилурейни препарати и макросъдови усложнения.

Статистически анализ

Използвани са два различни модела. В модел 1 споменатите вече 13 изходни параметъра са взети в съображение като фактори с евентуално въздействие върху изследваната зависимост. Следователно, моделът включва фактори, асоциирани както със сърдечно-съдовата смъртност, така и със смъртността от злокачествени заболявания. Модел 2 включва фактори, свързани директно със смъртността от рак – възраст, пол, индекс на телесната маса, терапия с инсулин и терапия със сулфонилурейни препарати.

За оценка на зависимостта спрямо дозата на метформин анализите са били повторени с включване на дневната доза метформин като непрекъсната променлива. Ажустирание е извършено за всички ко-варианти.

Проучен е и ефектът на променливите върху зависимостта между метформин и смъртността от рак.

Резултати

След среден период на проследяване от 9.6 години смърт е настъпила при 570 (42%) пациенти. 122 (21%) са починали от рак, от които 26 (21%) от белодробен рак и 21 (17%) от рак с коремна локализация. 238 (41%) пациенти са починали от сърдечно-съдова смърт. Известна е причината за смъртта на 541 (94%) пациенти. Жизненият статус на 20 (1.5%) пациенти не е могъл да бъде проследен. Пълни данни за медикацията са налични за 1350 (99%) пациенти.

Стандартизирани отношения за смъртността

Стандартизираното отношение за общата смъртност е 2.22 (95% CI 2.03–2.42), за сърдечно-съдовата смъртност – 2.45 (2.15–2.79),

и за смъртността от злокачествени заболявания – 1.47 (1.22–1.76).

Стандартизираното отношение за смъртността от злокачествени заболявания в групата пациенти, които не са приемали метформин, е 1.62 (1.32–1.96), а за групата на терапия с метформин 0.88 (0.51–1.44).

Смъртност поради злокачествени заболявания

Неажустираното честотно отношение за терапията с метформин по отношение на смъртността от злокачествени заболявания е 0.54 (95% CI 0.32–0.91). При модел 1 вземайки в съображение всички 13 възможни променливи, ажустираното честотно отношение за терапията с метформин по отношение на смъртността от злокачествени заболявания е 0.43 (0.23–0.80). Ажустираното честотно отношение за модел 2 е 0.46 (0.26–0.83).

Върху зависимостта между терапията с метформин и смъртността от рак оказват влияние само терапията със сулфонилурейни препарати и макросъдовите усложнения. Изходът не се променя при ажустирание само по отношение на макросъдовите усложнения и терапията със сулфонилурей. След изключване на смъртността в първите 3 години след началото на проучването резултатите остават подобни – а HR 0.38 (95% CI 0.18–0.81). Терапията със сулфонилурейни препарати не е в сигнификантна асоциация със смъртността от рак – HR 0.69 (0.36–1.34), нито терапията с инсулин – HR 0.70 (0.36–1.34).

Анализ доза-отговор

Честотното отношение за метформин като непрекъсната променлива за смъртността от злокачествени заболявания е 0.58 (95% CI 0.36–0.93). Смъртността от злокачествени заболявания се понижава с 42% за всяко повишение на дозата на метформин с 1 г.

Обща и сърдечно-съдова смъртност

След ажустирание за всички ко-варианти, честотните отношения за общата и сърдечно-съдовата смъртност при пациентите

на терапия с метформин са съответно 0.94 (95% CI 0.73–1.22) и 2.27 (1.36–3.78). Честотното отношение за смъртността по всички други причини е 0.97 (0.72–1.30). Установено е сигнификантно взаимодействие между терапията с метформин и сулфониурейни препарати в анализа на сърдечно-съдовата смъртност.

Заклучение

За първи път в проспективно проучване бе установено (след среден период на проследяване 9.6 години), че терапията с метформин е асоциирана с понижаване на смъртността поради злокачествени заболявания и тази асоциация е дозозависима. При пациентите с диабет тип 2, които не са приемали метформин, се наблюдава повишена смъртност поради злокачествени заболявания в сравнение с общата популация. Смъртността при пациентите на терапия с метформин е съпоставима със смъртността в общата популация.

Проучване на Currie et al.² показва повишение на риска за развитие на рак при пациентите на терапия с инсулин и понижаване на този риск при терапия с метформин до ниво, наблюдавано в общата популация. Друго проучване, при което е използвана представителна извадка на популацията, показва понижаване на риска за развитие на рак при пациенти на терапия с метформин в сравнение с пациенти, приемащи сулфониурейни препарати.¹² Изследователите установяват дозозависима връзка: колкото е по-голяма експозицията на метформин, толкова по-силна е редуцията на риска. Не е ясно дали изследователите са изключили или са ажустирали терапията с инсулин.

Трето проучване – голямо проучване на административна база данни, показва, че при пациентите на терапия със сулфониурейни медикаменти и инсулин е по-вероятно настъпването на смърт поради злокачествено заболяване в сравнение с пациентите на терапия с метформин.¹⁷ Изследователите от това ретроспективно проучване не предоставят данни за сърдечно-съдовата смъртност

и не извършват ажустиране за някои есенциални фактори като индекс на телесната маса и тютюнопушене.

Настоящото проучване има забележителни предимства. Първо, то е обсервационно проучване с проспективен дизайн, изследващо зависимостта между метформин и смъртността от рак. Второ, извършено е ажустиране за повечето фактори с потенциален ефект върху тази зависимост.¹⁷ Трето, проучването предоставя данни и за смъртността, не свързана със злокачествени заболявания, и тези данни са сравнени с данните за общата популация в Холандия. Четвърто, смъртността за 10-годишния период на проследяване е достатъчна, за да валидира зависимостта. При наличие на зависимост между смъртността от рак и терапията с метформин е необходимо дългосрочно проследяване, тъй като злокачествени заболявания се развиват за продължителен период от време до настъпването на смъртта.

Проучването има и някои ограничения. Смъртността зависи от типа и агресивността на рака и ефективността на лечението. За съжаление, в проучването ZODIAC липсват данни за честотата на нефаталните случаи на злокачествени заболявания. Диабетът или терапията на диабета може да оказват ефект върху интензивността на терапията на рака или върху избора на специфичен противораков терапевтичен режим. Освен това, резултатите не могат да бъдат ажустирани по отношение на анамнезата за злокачествени заболявания поради липса на точни данни. След изключване на първите 3 години от проследяването обаче зависимостта остава високо сигнификантна. Изключването на първите 3 години от проследя-

ването би могло да коригира и недиагностицираните случаи на рак в началото на проучването, което може да повлияе изхода. Не бе възможно и извършването на анализи за злокачествените заболявания по специфични локализации, тъй като анализът се базира само на 122 смъртни случая. Проучването е започнало през 1998 г. По това време метформин не е бил приет като медикамент на първи избор, поради което относително малък брой пациенти в началото на проучването са на терапия с метформин.

Пациентите, които приемат метформин в началото на проучването (1998), вероятно са се различавали от пациентите, приемащи метформин днес. Пациентите на терапия с метформин са имали повишен сърдечно-съдов 10-годишен риск. Възможна причина за това е, че техният сърдечно-съдов риск е бил по-висок в началото на проучването. Така например, пациентите на терапия с метформин са имали по-висок индекс на телесната маса в сравнение с пациентите, които не са получавали метформин.

Проучването потвърди, че рискът за настъпване на смърт, асоциирана със злокачествено заболяване, е по-нисък при пациентите на терапия с метформин в сравнение с пациентите, не приемащи метформин. Тези данни допълнително подкрепят позицията на метформин като медикамент на първи избор в терапията на захарния диабет тип 2. Необходими са допълнителни изследвания, които да установят дали метформин е сигурен благоприятен фактор за понижението на смъртността от злокачествени заболявания.

Реферирано по: **Diabetes Care**
33:322–326, 2010

Реферирал: *д-р Мая Живкова*

Литература

1. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52:1732–1744.
2. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1766–1777.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.