

Терапия при захарен диабет тип 2 и риск от карцином. Роля на мистичния метформин

Д-р Виолета Костагинова, доц. Ивона Даскалова

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Военномедицинска академия, София

В епидемиологичните проучвания, както и в научните изследвания върху природата на захарния диабет, неговото лечение и усложнения, се натрупват множество данни, свързващи диабета с повишен риск от неоплазми с различна локализация. И двете заболявания – диабет тип 2 и рак, носят със себе си много общи рискови фактори, но потенциалните биологични връзки между двете заболявания не са напълно изяснени. Усилията се насочват към изясняване на действителната връзка между диабет и злокачествените състояния – прогноза, рискови фактори, общи за двете заболявания, възможна биологична връзка между диабета и риска от рак, както и дали лечението на диабета повишава риска от рак или прогнозата за рак.

Резултатите от голям брой изследвания сочат, че хората с диабет са изложени на значително по-висок риск за заболяване от различни форми на рак¹. В същото време различни проучвания сочат някои методи на лечение като потенциращи развитието на неоплазмени образувания^{2,3,4} и други, които намаляват риска от развитието им^{5,6}. Въпросителните обаче остават, поради недостатъчността на изследванията и противоречивите съобщения. Възможните механизми за пряка връзка между диабет и рак може да се основават на общите рискови фактори за двете заболявания, като:

- хиперинсулинемия
- хипергликемия
- възпаление.

Дали лечението на диабета е фактор, добавящ проценти към риска за развитие на рак? В интерес на публичното здраве е да се изясни модифициращата роля на различните типове медикаменти, понижаващи нивото на кръвната захар и употребявани за лечение на пациенти с диабет. Подобреният контрол на кръвната захар е основна задача на лечението, което цели да понижи болестността, смъртността и свързаните с диабета усложнения. Обсъждайки възможностите за терапевтично повлияване на състоянието

на пациент с диабет, се съобразяват много и различни фактори. Основно се обсъждат типът диабет, физикалното състояние, придружаващите заболявания, фенотипните характеристики, потенциалът на фармакологичните противодиабетни средства, както и страничните им действия. Напоследък започва да се обръща внимание и на риска от развитие на рак при подбора на адекватния медикамент при всеки болен. При пациенти с тип 1 диабет състоянието се характеризира с абсолютен инсулинов дефицит и предизвикана от това хипергликемия. Това са около 5% от диабетно болните и в голямата си част заболяването се дължи на аутоимунен процес на деструкция на панкреасните бета-клетки с резултат загуба на продукцията на инсулин. Това състояние се нуждае от незабавна и доживотна заместителна терапия с инсулин. Диабет тип 2 обаче е състояние с голямо разнообразие по отношение на фенотипа (наднормено тегло и затлъстяване), инсулинова резистентност и хиперинсулинемия с прогресивно намаление на инсулиновата секреция на определен етап. Като резултат от относителния инсулинов дефицит се наблюдава повишаване на кръвната захар на гладно и постпрандиално, последвано от намаление на секреторния капацитет, увреждане на инкретиновото действие и, разбира се, някои други патофизиологични нарушения, които правят прогресивно нарастването на глюкозното ниво⁷. Това определя и различията в терапевтичното поведение при пациенти с тип 2 диабет, като е необходимо да се отчита фенотипът, коморбидността, секреторният капацитет и, разбира се, преценката на отношението риск–полза⁸. Съществуващите понастоящем данни за влиянието на терапията по отношение на повишаване на риска от малигненост са дискуссионни и противоречиви. Разработени са голям брой медикаменти, подобряващи инсулиновата чувствителност, но единствено метформин е използван достатъчно дълго за сигурен извод на противотуморни

те му ефекти *in vivo*. Според проучванията на Yang Y, Hennessy S, Lewis JD⁹ и Chung YW, случай-контролирани проучвания в Корея¹⁰, рискът от рак на колона е по-висок при лекуваните с инсулин и по-нисък, с редуцирана смъртност, при терапия с метформин¹¹. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM представят нови данни за асоциацията на лечението с орални хипогликемизиращи медикаменти и риска от карцином¹². За по-висок риск от рак при употребата на сулфанилурейни препарати и инсулин съобщават и Bowker S, Majumdar S, Veugelers P, Johnson J през 2006 г.¹³

Факт са и многото данни от проведени проучвания, показващи ролята на инсулинолечението и разликата в действието на различните видове инсулини и аналози, както и комбинираната терапия с орални средства в процеса на малигнена трансформация и пролиферация²⁴. Няколко приключили наскоро проучвания свързват повишеното използване на инсулин с повишения риск от карцином и повишената смъртност от това заболяване^{9, 12, 13, 14}. Тези проучвания, разбира се, имат редица ограничения и е недопустимо да се правят заключения за причините. Все пак, последователността на регистрираната епидемиологична асоциация, включително градиента доза–риск, наблюдавана при всички различни проучвания се отбелязва и не би следвало да бъде пренебрегвана. С противоположни резултати приключва проучването на Yang X, Ko GT, So WY et al.^{13, 15}, според което инсулинолечението има протективна роля с намаление на риска от рак при коригиране на хипергликемията с инсулин, въпреки многото методологични ограничения в интерпретацията на тези резултати.

Известно е, че инсулиновата резистентност, хиперинсулинемията и повишеното ниво на IGF-1 подпомагат клетъчния туморен растеж. Нещо повече, инсулинът е отдавна известен с митогенния си ефект. От друга страна е доказано, че туморните клетки експресират повече инсулинови рецептори. Наблюдаваната връзка на хипогликемизиращата терапия и неоплазиите се дължи най-вероятно на техния директен или индиректен ефект върху инсулиновата резистентност и ниво на циркулиращ инсулин, въпреки че и

други патофизиологични пътища могат да бъдат привлечени, като ефекта на АМР-активираната протеинкиназа. Потенциалният механизъм, чрез който назначаването на инсулин или аналог би могло да повиши честотата на неопластичните заболявания, включва както директно, така и индиректно повлияване. Директното действие се изразява във взаимодействие на назначените вещества или техни метаболити с неопластичните или трансформирани клетки, както и с клетките в риск от трансформация.

Индиректният механизъм не е така добре изследван, но най-вероятно назначеният инсулин предизвиква повишено ниво и активност на стимулирани от него молекули, като глюкокагон, адипонектин, IGF-1 и други, в прицелните клетки. Назначаваните видове инсулин се различават не само по афинитета им към различните рецептори, а също и в различни фармакокинетични аспекти. Значими предшестваша проучвания демонстрираха различия в капацитета на свързване с IGF-I рецепторите на човешките инсулини и аналоговите, както и доказателства за това, че *glargine* има по-голям афинитет и митогенни възможности, сравнен с останалите аналози и човешките инсулини^{16, 17, 18}. Ефектите на *glargine* бяха обект на изследване в проучването ORIGIN с включени над 12 500 болни с риск от развитие на захарен диабет или такъв в ранен стадий. Участниците са били на лечение с инсулин гларжин или на стандартна терапия (без употреба на инсулин) за период от около 6.2 години. След приключване на изследването изследователите не са установили разлика между двете групи по отношение на риска от карцином. Не бива да се пренебрегва фактът, че проучването предизвика много и основателни въпроси. В изследването са включени пациенти с преддиабет и ранен стадий на болестта, предписваните дози са изключително ниски, като в голям процент е ползвана комбинация с метформин. И както заявиха на 73-тата научна сесия на АДА в Чикаго през юни 2013 г. (абстракт 281-OR) Young, Currie, Fredericks – дискусиата продължава.

На таблица 1 са представени резултатите от това проучване.

	HR (95%CI)	p	Инсулин гларжин	p	Стандартни медикаменти	p
Гърга	1.01 (0.60–1.71)	0.95	28 (0.4)	0.08	28 (0.4)	0.08
Бял гроб	1.27 (0.87–1.67)	0.27	80 (1.3)	0.22	66 (1.1)	0.18
Колон	1.09 (0.79–1.51)	0.61	76 (1.2)	0.21	70 (1.1)	0.19
Простата	0.94 (0.70–1.26)	0.70	88 (2.1)	0.36	89 (2.2)	0.38
Меланом	0.88 (0.44–1.75)	0.71	15 (0.2)	0.04	17 (0.3)	0.05
Други	0.95 (0.80–1.14)	0.59	233 (3.7)	0.64	245 (3.9)	0.67
Смърт от рак	0.94 (0.77–0.52)	1.15	189 (3.0)	0.51	201 (3.2)	0.54
Всички случаи	1.00 (0.77–0.52)	1.13	476 (7.6)	1.32	477 (7.6)	1.32

Табл. 1. Резултати от проучването ORIGIN. Ефектът на инсулин гларжин срещу стандартните медикаменти за риск от карцином

Афинитетът на различните видове аналози към рецепторите на IGF-I е важен и в същото време спорен въпрос в светлината на доказателствата, че всъщност IGF-I рецепторите, а не инсулиновите рецептори са отговорни за пролиферацията на малигнените клетъчни линии, като отговор на инсулин glargine¹⁶. Все пак, да се приеме становището, че някой инсулин или аналог, който притежава специфичност в повече към IGF-I рецепторите, отколкото към инсулиновите, има по-значим митогенен ефект или съответно въздействие на неопластичния процес би било опростенческо, особено в светлината на новите проучвания, които показват, че рецепторите за инсулин са представени на повърхността на неопластичните клетки и също биха могли да доведат до възникване на неопластично състояние. И други фармакокинетични аспекти също е добре да бъдат обсъдени. Не е ясно дали има биологична разлика в експозицията на неопластичните клетки на вариращите нива ендогенен инсулин при нормално физиологично състояние, сравнени с нивата при затлъстяване, диабет тип 2 или след апликация на екзогенен човешки или синтетичен инсулин. При субкутанна апликация на бърз човешки инсулин се реализира транзиторно покачване на нивото на инсулина, докато апликация на дългодействащ синтетичен инсулин води до продължително излагане на висока инсулинова концентрация. И тази фармакокинетична интерпретация не би могла да даде пълно обяснение на наблюдаваните промени в поведението на неопластичните тъкани. В действителност трансформираните клетки при диабет тип 2 най-вероятно в продължение на години са били изложени на ненормално повишени нива ендогенен инсулин преди назначаване на екзогенен инсулин.

Друга хипотеза предполага, че повишеният риск от рак и смърт при пациенти с тип 2 диабет е резултат от хронично високи нива на кръвната захар. Тази позиция се подкрепя от няколко проучвания, които демонстрират налична връзка между повишената кръвна захар и случаите на рак, както и повишената смъртност от това състояние^{19, 20}. Тази връзка се установява обаче при всички нива на глюкоза в кръвта, дори и при нормогликемия. От друга страна, няколко големи епидемиологични изследвания отбелязват наличната връзка на случаите на рак с повишените нива както на циркулиращия инсулин, така и на С-пептид^{21, 22, 23}. Допълнително тази връзка съществува и при индивиди без изявен диабет, а също и при тези без затлъстяване. Епидемиологичните данни насочват към тезата, че повишеният риск от рак при болни с диабет се дължи предимно на хиперинсулинемията и в малка степен на хипергликемия. Ако единствено хипергликемията е факторът, повишаващ риска от рак, то инсулинолечението, чрез коригиране на ни-

вото на кръвната захар при пациенти с диабет тип 2, би понижало този риск. Резултатите от големи рандомизирани и контролирани проучвания с интензифициран гликемичен контрол завършват със заключението, че, подобрявайки гликемичния контрол, не се постига подобрене по отношение на риска от рак²⁴. Едно изключение е UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) с метформин, което показва 29% намаление на смъртността от рак при пациенти с наднормено тегло на интензифициран контрол с метформин, сравнени с група, контролирана с диета. Резултатите от това рандомизирано проучване са подобни на останалите за отношението на метформин и рак, допълнително доказващо хипотезата, че рискът от рак се понижава от терапията с метформин, която заедно с другите си ефекти понижава нивото на инсулина при хиперинсулинемични пациенти. И още от UKPDS – няма разлика в нивото на смъртност от рак в рамната на интензивен и стандартен режим на лечение, което налага сериозно обсъждане на ролята на гликемичния контрол за малигнена трансформация на клетките.

Експериментални данни сочат, че трансформираните клетки имат висок глюкозен режим, като по този начин се осигурява относително високото ниво на глюкоза, сравнени с нормалните клетки. Действително туморните клетки имат високо ниво на глюкозно поемане, като осигуряват своя глюкозен режим и в нормогликемични състояния. Това съответства и на клиничния опит и знания, показващи агресивното поведение на карциномните клетки у нормогликемични пациенти. И още от експерименталните опити, показващи дозозависимата връзка между глюкозното ниво и туморния растеж. Повишената концентрация на глюкозата повишава пролиферацията на клетките с плато около 5 mmol/L. Това предполага, че хипергликемията подпомага туморното разрастване, докато, нормализирайки нивото на кръвната захар чрез инсулин, не се постига задържане на растежа. Това е в съгласие и с хипотезата, че разликата в енергийното осигуряване на туморните клетки обуславя бързата пролиферация на мутиралите клетки²⁵.

От друга страна, много видове туморни клетки са митогенно отговорни към инсулин, а така също много туморни клетъчни линии свръхекспресират инсулинови рецептори. Високите нива на ендогенен инсулин и/или назначаването на екзогенен инсулин теоретично биха могли да имат неблагоприятен ефект върху неопластичните състояния. Експерименталните резултати показват, че нарушенията при диабет тип 1, характеризиращи се с хипергликемия и хипоинсулинемия, водят до намаляване на малигнената пролиферация, подсказвайки, че има тумори, за които стимулиращото действие на инсулина за про-

лиферацията е по-важен фактор от нивото на глюкозата²⁶. Наблюденията относно предизвиканата от метформин редуция на растежа на експериментално индуцирани тумори *in vivo* са свързани с намаление на нивото на инсулина и повишаване на активността на инсулиновите рецептори. Допълнително чрез независим, присъщ на метформина механизъм от този на понижаване на нивото на циркулиращия инсулин, се постига активиране на AMP (AMPK) и повишена концентрация на LKB1, който е известен тумор-супресорен фактор²⁷.

Доказателствата от проведените изследвания в областта на диабета и неговото лечение и отношението на тези фактори към канцерогенезата сочат, че различните групи фармацевтични препарати имат различно отношение към неопластичните процеси.

Загадъчният метформин

Въпреки че метформин е медикамент с достатъчно дълга история на употреба, в последните години се откри серия от непознати ефекти, извън известните – понижаване на повишените нива на глюкоза и инсулин. Напоследък голям интерес предизвикват и ефектите на метформин отвъд гликемичния контрол, а именно – противотуморен, невропротективен, както и наскоро дебатираните антиатерогенни свойства, като способност да понижават маркерите на възпаление, както и адхезионните молекули и коагулационни параметри. Това сочат резултатите от проучването SPREAD-DIMCAD, проведено в Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, China, което дава основание да се счита, че метформин понижават ендотелната дисфункция. Метформин е медикамент на първа линия за терапия на пациенти с диабет тип 2 според всички авторитетни международни диабетни организации. Той е и подходящ за комбинирано лечение с всички налични перорални медикаменти или инсулин. Метформин е утвърден медикамент и за състоянията на преддиабет, диабет тип 1, затлъстяване, PCOS (поликистозна болест на яйчниците). Въпреки че механизмът на действие на метформина е частично познат, лечението с медикамента доказано понижават както нивото на кръвната захар, така и това на инсулина при болни с инсулинова резистентност.

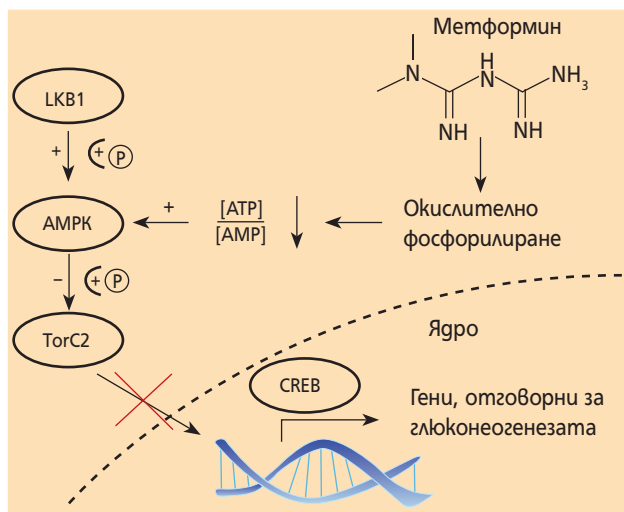
При лабораторни опити е доказано, че метформин инхибира клетъчната пролиферация, понижават колонияобразуването и причиняват частичен клетъчен арест при карциномни клетъчни линии^{27, 28}. Тези ефекти са резултат от предизвикано от метформин активиране на AMPK в туморните клетки, водещо до потискане на клетъчния растеж, в частност и чрез понижаване на протеиновата синтеза²⁹. При опити *in vivo* резултатите показват по-ниска антитуморна активност при мишки на контролирана диета, сравнена с мишките

на висококалорийна диета, която се асоциира с хиперинсулинемия и повишен туморен растеж. Тези данни дават основание да се счита, че инсулинопонижаващото действие на метформин допринася за неговата противотуморна активност и тя е по-ниска при по-малко хиперинсулинемични пациенти. И други *in vitro* опити демонстрират въздействието на метформин върху трансформирани клетки. Така метформин може селективно да унищожи стволови туморни клетки и да повиши ефективността на лечебните режими при рак на гърдата^{30, 31}. За метформин се доказва, че редуцира туморния растеж при модели гризачи³². Резултатите от растящ брой рандомизирани и контролирани проучвания с интензифициран гликемичен контрол доказват, че единствено подобрявайки гликемичния контрол не се постига подобрене по отношение на риска от рак²⁴.

Последното десетилетие се реализираха голям брой проучвания, доказващи редуцията на случаите с карцином при болни от диабет, лекувани с метформин като начална терапия, както и комбинирането му с други хипогликемизиращи медикаменти.

Високите нива на ендогенен инсулин и/или назначаването на екзогенен теоретично биха могли да имат неблагоприятен ефект на неопластичните състояния. Наблюденията са, че предизвиканата от метформин редуция на растежа на експериментално индуцирани тумори *in vivo* е свързана с намаление на нивото на инсулина и повишаване на активността на инсулиновите рецептори. Антитуморният ефект на метформина се медира от:

- Възможност на медикамента да повиши AMP, активирайки протеинкиназния сигнален път (AMPK). AMPK се повишава при покачване на отношението AMP/ATP и играе ключова роля в клетъчния енергиен баланс. Активира и възстановяват нивата на ATP, включвайки пътищата, генериращи ATP, и изключвайки тези, консумиращи ATP. Именно този ензим медира повечето от метаболитните ефекти на метформин. Повишената AMPK активност води също така до намаление на нивото на mTOR комплекс. mTOR киназата интегрира различни клетъчни сигнали от растежните фактори, хранителния и енергийния статус за регулация на синтеза на белтъци и клетъчния растеж. Rapamycin възпрепятства mTOR, като той и неговите производни са били тествани с известен успех при различни ракови експерименти;
- Редуцира налична хиперинсулинемия и/или инсулинови дози;
- Понижават активността на IGF-1 чрез повишение на IGFBP (свързващите IGF протеини);
- Намаляват нивото на реактивния оксидативен стрес, подобreno възстановяване на ДНК;
- Понижена експресия на синтетазата на мастните киселини;



Фиг. 1. Механизмът, стоящ в основата на противотуморното действие на метформин (Oncologist Express, December 10, 2009)
 LKB1 – тумор-супресорен ген, регулатор на аденосинмонофосфат-киназата
 AMPK – аденосинмонофосфат-киназа
 TorC2 – активатор на транскрипцията
 ATP – аденосинтрифосфат
 AMP – аденосинмонофосфат
 CREB – фактор на транскрипцията, с възможности да свързва ДНК и регулира генната експресия

■ Блокиране на клетъчния цикъл в G0/G1. При проучване с ракови клетки от простата на човек е установен силен задържащ растежа ефект на метформина. Този ефект не е бил повлиян от задържането на AMPK пътищата, а е бил свързан с блокиране-

то на клетъчния цикъл в G0/G1. Лечението с метформин при болни с карцином на гърдата и химиотерапия е показало по-добър отговор³³.

На фигура 1 е представен механизмът, стоящ в основата на противотуморното действие на метформин. Медикаментът частично инхибира оксидативната фосфорилация, повлиявайки отношението ATP–AMP. Това повишава активността на AMPK, с резултат фосфорилация на TorC2, което блокира неговата ядрена транслокация и транскрипция на гените, замесени в глюконеогенезата.

Ретроспективен анализ на 3071 пациенти в Клиниката по ендокринология и болести на обмяната при Военномедицинска академия показва редукция на относителния риск от развитие на карцином при добавяне на метформин към терапия с инсулин или сулфанилуреен препарат (СУП) и при двата пола, като в женския се наблюдава малко по-голяма редукция. Пациенти с тип 2 захарен диабет на комбинирано лечение инсулин и метформин са с 86.1% по-нисък риск от развитие на карцином, сравнени с тези на монотерапия с инсулин. По отношение на сулфанилуреините препарати получените резултати са още по-окуражаващи. Комбинираната терапия СУП – метформин редуцира риска с 90.4%, сравнено с монотерапия на сулфанилуреен препарат.

Не са случайни и препоръките за включване на метформин при всички състояния, при които се подозира инсулинова резистентност, както и непрекъснатото разширяващите се показания за употребата му.

Литература

- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16:1103–1123.
- Mayer D, Chantelau E. Treatment with insulin glargine (Lantus) increases the proliferative potency of the serum of patients with type-1 diabetes: a pilot study on MCF-7 breast cancer cells. *Arch Physiol Biochem*, 2010, 116:73–78.
- Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia*, 2009, 52:2499–2506.
- Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol*, 2009, 46:279–284.
- Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32:1620–1625.
- Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes care*, January 1, 2011, 34:129–131.
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 2009, 58:773–795.
- Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Type 2 Diabetes: Assessing the Relative Risks and Benefits of Glucose lowering Medications. *Am J Med*, 2010, 123:374.e9–374.e18.
- Yang Y, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology*, 2004, 127:1044–1050.
- Chung YW. Insulin therapy and colorectal adenoma risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in Korea. *Dis Colon Rectum*, 2008, 51:593–597.

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