©Коллектив авторов, 2014
УДК 616.006.6-616.43

Вопросы онкологии, 2014. Том 60, № 6

Л.М. Берштейн, Т.Е. Порошина, А.Г. Иевлева

Сравнение гормонально-метаболического фенотипа у имеющих или не имеющих онкологическое заболевание носительниц генетических маркеров чувствительности к метформину

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

При сравнительной оценке гормонально-метаболического статуса у носительниц генетических маркеров потенциального ответа на антидиабетический бигуанид метформин в группах больных диабетом постменопаузальных женщин с недавно выявленным онкологическим заболеванием или без такового, а также у онкологических больных без диабета и здоровых женщин установлено, что: а) полиморфизмы гена транспортера 1 органических катионов (OCT1) и гена половые гормоны связывающего глобулина ПГСГ, D356N rs6259 (GA) не только могут предсказать потенциальную чувствительность к метформину, но и их носительницы характеризуются определенными отличиями гормонально-метаболического фенотипа; б) подобные гормонально-метаболические особенности связаны, преимущественно, с нестероидной сферой и выявляются, главным образом, у больных диабетом, имеющих или не имеющих недавно обнаруженное онкологическое заболевание; в) в то же время, наличие онкологического заболевания не является препятствием для ориентации как на гормонально-метаболические, так и генетические параметры при решении вопроса о возможности назначения метформина, что, однако, подлежит проверке при использовании тех же показателей в условиях реального применения препарата.

Ключевые слова: рак, диабет, метформин, чувствительность, маркеры

Среди факторов риска онкологических заболеваний — прежде всего, возникающих в т.н. гормонозависимых тканях — немаловажное место принадлежит сахарному диабету [12], входящему, как и онкопатология, в группу основных неинфекционных заболеваний. В связи с наличием таких, ныне активно изучаемых взаимосвязей (см. [1]), закономерно возникает вопрос о том, какое влияние на возникновение и течение онкологических заболеваний оказывают современные антидиабетические препараты, и среди них бигуанид метформин. Хотя, в первую очередь, метформин является наиболее часто используемым средством для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2), ему уже достаточно давно приписываются и противоопухолевые свойства [9, 10].

По современным представлениям, метформин обладает на опухолевый рост непрямым (как минимум, через инсулинорезистентность) и прямым (как минимум, через пролиферацию) эффектом. Данное обстоятельство, наряду с другими причинами (включая индивидуальные особенности фармакокинетики этого бигуанида [17]), приводит к тому, что противоопухолевое действие метформина как в эксперименте, так и в клинике, достаточно селективно [4, 6, 17, 18]. Подобное заключение справедливо и в отношении его специфических (антидиабетических и «антиметаболических») свойств, что находится в рамках представлений о персонализированной медицине [11]. В этих условиях необходим поиск маркеров потенциальной эффективности метформина, которые можно подразделить в настоящее время на гормонально-метаболические и генетические (см. [14, 15]) и которые применительно к онкологическому аспекту проблемы до последних лет практически не изучались.

Ранее нами было установлено, что гормонально-метаболическая характеристика постменопаузальных женщин с комбинацией впервые выявленного онкологического заболевания и только что обнаруженного сахарного диабета 2 типа отличается от его особенностей у больных с впервые выявленным СД2, не имеющих онкопатологии. Основное отличие сводилось к большей выраженности в первой из изучавшихся групп факторов, сопряженных с избыточной массой тела/ожирением/инсулинорезистентностью, а также к более высокой эстрадиолемии и концентрации маркера легкого хронического воспаления — интерлейкина-6 [2]. Далее анализу подвергся генетический раздел исследования проблемы [3]. В результате этого исследования удалось установить, что больные диабетом, страдающие и не страдающие онкологическим заболеванием, по генетическим критериям потенциальной чувствительности к метформину отличаются между собой меньше, чем от онкологических больных без диабета (что не было свойственно гормонально-метаболическим па-

раметрам). Наиболее характерными маркерами потенциального ответа на метформин оказались полиморфные варианты не только избранного в качестве «золотого стандарта»/точки отсчета гена транспортера 1 органических катионов (OCT1_R61C, генотипы CT+TT), но и генов половые гормоны связывающего глобулина, ПГСГ (в частности, D356N rs6259, генотип GA) и рецепторов лептина (LEPR, Gln223Arg, генотип AG). Полиморфизмы генов рецепторов окисленных липопротеинов низкой плотности (OLR1, G501C) и белка, ассоциированного с BRCA1 (BRAP, rs11065987), при сравнении с особенностями распределения в сравниваемых группах полиморфизмов гена OCT1_R61C на связь с потенциальной чувствительностью к метформину не указывали, хотя это и не исключало полностью их самостоятельной роли. В то же время, в работе была продемонстрирована ценность комбинированного подхода к оценке *«стандартного генетического маркера» потенциальной чувствительности к метформину* (OCT1) [3].

В совокупности, эти результаты в значительной степени определили задачи настоящего исследования, которые сводились к тому, чтобы выяснить, сопряжены ли изучавшиеся и показавшие потенциальную значимость генотипические стигматы с признаками тех или иных эндокринно-обменных нарушений в приложении к потенциально благоприятному эффекту метформина или к отсутствию такового.

Материалы и методы

К исследованию было привлечены женщины в возрасте старше 43-50 лет с длительностью менопаузы не менее одного года. Группа включала в себя больных СД2 без онкологических заболеваний (ср. возраст 62,0±1,5 гг.), больных с сочетанием СД2 и недавно выявленного злокачественного новообразования — главным образом, рака толстой кишки, молочной железы или эндометрия (ср. возраст 62,5±1,1), больных с онкологическим заболеванием без признаков СД2 (ср. возраст 59,7±2,0) и здоровых женщин (ср. возраст 57,1±1,1 гг.). Никто из онкологических больных никакой специфической противоопухолевой терапии до момента обследования не получал.

В ходе работы изучены полиморфизмы упоминавшихся выше генов, в отношении которых уже имелись сведения о связях с ответом на метформин (см. [8, 12]) или такая связь была установлена по косвенным данным [7]. В исследовавшуюся группу были включены полиморфные варианты генов транспортера 1 органических катионов OCT1 (R61C_rs12208357 и интронного варианта A>C, rs622342), гена рецепторов окисленных липопротеинов низкой плотности, OLR1_G501C (rs1053646), гена рецепторов лептина, LEPR_Gln223Arg (rs1137101) и гена половые гормоны связывающего глобулина, ПГСГ (D356N, rs6259); кроме того, изучались полимофные варианты гена BRAP (rs11065987), который в определенном смысле является «компаньоном» гена BRCA1, обеспечивая ядерные функции последнего. Источником ДНК, выделявшейся соль-хлороформным методом, служили лейкоциты периферической (венозной) крови, пробы которой отбирались после ночного голодания. Дополнительная информация по генотипированию образцов, проводившемся при помощи аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, представлена в работе [7]. С целью изучения гормонально-метаболического фенотипа обследованных производили оценку гликемии, гликированного гемоглобина, липидемии, инсулинемии и эстрадиолемии, индекса массы тела (ИМТ) и соотношения окружностей талии/бедер (см. [2]), а также рассчитывали индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR) по формуле Matthews et al. [13].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ SigmaPlot for Windows и Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

В первую очередь, сопоставляли особенности носительства полиморфных вариантов гена транспортера органических катионов–1 (OCT1) с гормонально-метаболическим статусом у постменопаузальных женщин — больных сахарным диабетом 2 типа/СД2 без (n=32) или с (n=64) недавно обнаруженным злокачественным новообразованием (ЗНО), а также больных с ЗНО без СД2 (n=23) и здоровых женщин (n=37). Почти в 90% случаев СД2 у обследованных больных был выявлен впервые (СД2вп). При обработке результатов было обнаружено достоверное увеличение индекса инсулинорезистентности HOMA-IR у носительниц генотипов CC OCT1_R61C (в подгруппах СД2все + ЗНО и СД2вп ± ЗНО) и AA+AC OCT1_rs622342 (в объединенной группе больных с ЗНО без СД2 и здоровых женщин). В дополнение, тенденция к возрастанию и величины HOMA, и отношения талия/бедра была найдена у носительниц «метформин-позитивных» вариантов OCT_622342 (СД2вп ± ЗНО), в то время как заметных отклонений в уровне эстрадиолемии у носительниц изучавшихся генотипов обнаружено не было (табл. 1).

Далее была осуществлена сравнительная оценка гормонально-метаболического статуса у носительниц потенциально «метформин-позитивных» и «метформин-негативных» вариантов генов половые гормоны связывающего глобулина, ПГСГ (D356N, rs6259) и рецепторов лептина (LEPR, Gln223Arg). Оценка гормонально-метаболического фенотипа проводилась по вышеупомянутой схеме. При сопоставлении эндокринно-обменных характеристик у носительниц различных полиморфизмов гена половые гормоны связывающего глобулина выяснилось, что при носительстве генотипа GA, предположительно связанного с ответом на метформин, у больных с впервые выявленным СД2, страдающих или не страдающих онкологическими заболеваниями, отмечаются лишь более низкий уровень гликированного гемоглобина (5,80±0,07% vs 6,43±0,18%) и более низкая величина индекса

массы тела, чем в случае носительства генотипа GG, не сопряженного с этим потенциальным свойством препарата. Подобных отличий в пределах объединенной группы онкологических больных без диабета и здоровых женщин обнаружено не было (табл. 2).

Аналогичным образом сравнивались особенности гормонально-метаболического статуса у носительниц генотипов AA+GG и AG гена рецепторов лептина (LEPR, Gln223Arg), ассоциированных по предварительным сведениям [16] с возможностью, соответственно, позитивной реакции на метформин или ее отсутствия. При этом каких-либо различий в изучавшемся отношении (т.е., по параметрам, характеризующим гормонально-метаболический фенотип) между сравниваемыми группами установить не удалось (табл. 2). Такое заключение подтверждалось и при сравнении не представленных в таблице данных о содержании в крови гликированного гемоглобина — интегральной характеристики состояния углеводного обмена (6,42±0,19% и 6,31±0,27% в группе больных диабетом, имеющих или не имеющих недавно выявленное онкологическое заболевание, и, соответственно, 5,49±0,10% и 5,49±0,15% в комбинированной группе онкологических больных без СД2 и здоровых женщин). Таким образом, можно прийти к выводу, что носительницы полиморфных вариантов таких генов как ген половые гормоны связывающего глобулина (ПГСГ) и ген рецепторов лептина (LEPR, Gln223Arg) при разделении по потенциальной способности реагировать или не реагировать на прием метформина различаются (независимо от наличия или отсутствия онкологического заболевания) по изученным гормонально-метаболическим параметрам в весьма небольшой степени, что отличает их от носительниц соответствующих по свойствам генотипов гена транспортера органических катионов (OCT1).

В своем третьем разделе работа сводилась к тому, чтобы сравнительно оценить гормонально-метаболический статус у носительниц вариантов генов рецепторов окисленных липопротеинов (OLR1) и гена BRAP, который кодирует белок, участвующий в обеспечении ядерных функций BRCA1 и, по имеющимся данным, может быть связан с нарушенной толерантностью к глюкозе [5]. При этом, роль потенциальных маркеров ответа на метформин исследованным полиморфным вариантам этих генов (т.е., OLR1 и BRAP), по данным литературы, ранее не приписывалась, а, по нашим предварительным наблюдениям, не было установлено и их связи с особенностями распределения в сравниваемых группах полиморфизмов «золотого стандарта» — гена OCT1, R61C, что, однако, не исключало полностью возможного самостоятельного значения изученных однонуклеотидных полиморфизмов.

В результате проведенного анализа выяснилось (табл. 3), что у носительниц более редкого генотипа GC гена рецептора-1 окисленных липопротеинов низкой плотности (OLR1) по сравнению с женщинами, несущими его более распространенный генотип GG, отмечается одно заслуживающее внимания отличие: более низкое содержание эстрадиола в крови в объединенной группе онкологических больных без диабета и здоровых женщин (p 0.052); у больных с впервые выявленным диабетом, страдающих или не страдающих онкологическим заболеванием, подобной закономерности не наблюдалось. При исследовании связи между гормонально-метаболическим фенотипом [охарактеризованным по стероидному (эстрадиолемия) и нестероидному (антропометрия, липидемия, инсулинорезистентность) компоненту] и носительством полиморфных вариантов гена-«компаньона» BRCA1 (BRAP) у носительниц более редкого генотипа AA были, в свою очередь, установлены достоверно более высокое содержание холестерина в крови (в группе диабетиков, имеющих или не имеющих онкологического заболевания, $p<0.05$) и тенденция к более высокому отношению окружностей талия/бедра (p 0.07) и — заметно слабее — к более высокой концентрации эстрадиола в крови, p 0.23 (в объединенной группе онкологических больных без диабета и здоровых женщин), табл. 3.

Сопоставляя полученные результаты между собой (табл. 4) можно прийти к выводу о том, что потенциальная реакция на метформин, заключение о которой сделано на основании исследования генетических маркеров, коррелирует — в зависимости от носительства полиморфных вариантов конкретных генов — чаще с состоянием нестероидного компонента гормонально-метаболического статуса. Это выявляется у больных диабетом, страдающих или не страдающих онкологическим заболеванием чаще, чем у онкологических больных без диабета или здоровых женщин. С другой стороны (в частности, на основании данных полученных у постменопаузальных женщин без диабета), складывается впечатление о том, что онкологическое заболевание не является препятствием для ориентации как на гормонально-метаболические, так и генетические параметры при решении вопроса о возможности назначения метформина, что следует проверять при использовании тех же показателей в условиях реального применения этого препарата, необходимость чего уже отмечалась ранее [7]. При этом не исключено, что те лабораторные факторы, которые при использовании метформина

способны коррелировать с ответом на него по метаболическим параметрам, не обязательно будут совпадать с маркерами, которые окажутся значимыми при оценке его противоопухолевого эффекта, что также заслуживает специального анализа.

Табл. 1. Гормонально-метаболический статус у обследованных постменопаузальных женщин: сравнение пробандов с потенциально различным по данным изучения полиморфизмов гена OCT1 ответом на метформин

Полиморфизмы и генотипы	Группа	ИМТ, усл. ед.	Т/Б	ТГ, ммол/л	HOMA-IR, усл. ед.	Эстрадиол, пмол/л
OCTR61C rs12208357 (CC vs CT+TT)	СД2вп±ЗНО	32,1±0,89 (56) 33,6±2,26 (7)	0,87±0,01 (56) 0,91±0,018(7)	1,73±0,07(53) 2,06±0,25(7)	5,11±0,77(34)1 3,23±0,37(3)	84,6±23,2(39) 92,5±77,4(4)
	ЗНО без СД2 + Здор. Ж	29,2±1,0 (45) 28,4±1,9 (15)	0,84±0,01 (45) 0,81±0,02 (14)	1,63±0,08 (44) 1,74±0,12 (15)	2,71±0,35 (35) 3,56±0,84 (12)	48,9±12,4 (31) 38,2±19,7 (11)
OCT1 rs622342 (AA+AC vs CC)	СД2вп±ЗНО	32,3±0,89 (58) 31,5±2,00 (5)	0,88±0,01 (58) 0,84±0,025(5)	1,77±0,07(56) 1,73±0,25(4)	5,29±0,77(33)1 3,31±0,67(5)	89,4±24,0(39) 45,9±27,7(4)
	ЗНО без СД2 + Здор. Ж	29,3±1,0 (54) 26,7±1,5 (6)	0,84±0,01 (53) 0,84±0,02 (6)	1,62±0,06 (53) 2,00±0,35 (6)	3,06±0,37 (42)1) 1,75±0,53 (5)	48,6±11,4 (38) 22,2±16,3 (4)

Примечания: Первыми (верхняя строка в каждой графе) упомянуты данные у носительниц генотип с предположительно позитивным ответом на метформин, а ниже — с потенциальным отсутствием такого; в скобках — число обследованных/распределение по группам в зависимости от характера потенциального ответа.
Обозначение сокращений (см. также в тексте): ИМТ — индекс массы тела; Т/Б — соотношение окружностей талии и бедер; ТГ — триглицериды; HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности
1Отличие от группы с вероятным отсутствием ответа на метформин достоверно ($p<0.05$)

Табл. 2. Гормонально-метаболический статус у обследованных постменопаузальных женщин: сравнение пробандов-носителей полиморфизмов гена половые гормоны связывающего глобулина (ПГСГ) и гена рецепторов лептина (LEPR) с потенциально различным ответом на метформин

Гены и полиморфные варианты/генотипы	Группа	ИМТ, усл. ед.	Т/Б	ТГ, ммол/л	HOMA-IR, усл. ед.	Эстрадиол, пмол/л
ПГСГ D356N, rs6259 (GA vs GG)	СД2вп±ЗНО	27,7±1,8 (9)1 33,0±0,9 (54)	0,87±0,02 (9) 0,88±0,01 (54)	1,71±0,20 (8) 1,77±0,07(52)	4,13±1,37(7) 5,15±0,81(30)	67,5±40,1(8) 75,2±15,0(35)
	ЗНО без СД2 + Здор. Ж	31,3±1,94 (15) 28,3±1,01 (45)	0,86±0,14 (15) 0,83±0,009 (44)	1,75±0,12 (14) 1,63±0,08 (45)	3,18±0,52 (12) 2,83±0,42 (35)	67,5±40,1(8) 75,2±15,0(35)
LEPR, Gln223Arg (AA+GG vs AG)	СД2вп±ЗНО	31,5±1,04 (34) 33,2±1,32 (29)	0,87±0,014(34) 0,89±0,009(29)	1,75±0,09(32) 1,79±0,10(28)	4,74±0,63(21) 5,25±1,42(16)	77,7±34,2(25) 96,1±23,0(16)
	ЗНО без СД2 + Здор. Ж	28,9±1,15 (28) 29,1±1,4 (32)	0,85±0,013 (27) 0,83±0,01 (32)	1,65±0,10 (28) 1,66±0,09 (31)	2,75±0,39 (23) 3,10±0,56 (24)	57,9±17,0 (20) 35,3±12,5 (22)

Примечания: Первыми (верхняя строка в каждой графе) упомянуты данные у носительниц генотип с предположительно позитивным ответом на метформин, а ниже — с потенциальным отсутствием/ослаблением такового; в скобках — число обследованных
Обозначение сокращений (см. также в тексте): ПГСГ — половые гормоны связывающий глобулин; LEPR — рецепторы лептина; ИМТ — индекс массы тела; Т/Б — соотношение окружностей талии и бедер; ТГ — триглицериды; HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности

Табл. 3. Гормонально-метаболический статус у обследованных постменопаузальных женщин: сравнение пробандов-носителей полиморфизмов гена рецептора-1 окисленных липопротеинов низкой плотности (OLR1) и гена белка, поддерживающего функционирование BRCA1 (BRAP) с предположительно различным ответом на метформин

Гены и полиморфные варианты/генотипы	Группа	ИМТ, усл. ед.	Т/Б	ТГ, ммол/л	ХС, ммол/л	HOMA-IR, усл. ед.	Эстрадиол, пмол/л
OLR1, G501C (GC vs GG)	СД2вп±ОБ	32,7±1,7(14) 31,7±0,9(48)	0,90±0,02(14) 0,87±0,01(48)	1,56±0,10(12) 1,83±0,08(47)	6,11±0,39(13) 6,14±0,18(47)	5,29±1,38(7) 4,92±0,72(33)	71,9±43,0(9) 85,0±25,5(36)
	ОБ без СД2 + Здоровые женщины	27,5±1,7(14) 29,5±1,1(46)	0,84±0,02(14) 0,84±0,01(45)	1,81±0,14(14) 1,61±0,08(45)	6,48±0,27(14) 6,05±0,16(45)	2,73±0,47(11) 2,98±0,42(36)	20,9±11,6(11)1 55,0±13,3(36)1
BRAP (AA vs AG+GG)	СД2вп±ОБ	32,0±1,5 (21) 32,4±1,0 (42)	0,87±0,01(21 0,88±0,01(42)	1,76±0,12(20) 1,77±0,08(40)	6,67±0,29(20)2 5,85±0,19(40)2	4,36±0,79(13) 5,28±1,0(24)	69,2±22,1(15) 75,8±18,4(28)
	ОБ без СД2 + Здоровые женщины	29,5±1,7 (21) 28,8±1,05 (43)	0,86±0,01 (21) 0,83±0,014 (43)	1,67±0,08 (21) 1,65±0,10 (42)	6,02±0,18 (21) 6,22±0,19 (42)	3,35±0,67 (17) 2,69±0,38 (33)	69,7±23,2 (12) 36,6±11,1 (33)

Примечания: Первыми (верхняя строка в каждой графе) упомянуты данные у носительниц более редких, а ниже — более частых генотипов; в скобках — число обследованных. Обозначение сокращений: ИМТ — индекс массы тела; Т/Б — соотношение окружностей талии и бедер; ТГ — триглицериды; ХС — холестерин; HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности. ОБ — больные со злокачественными новообразованиями; СД2вп. — впервые выявленный сахарный диабет 2 типа
[1] $p = 0.052$; [2] $p<0.05$

Табл. 4. Обобщение данных об особенностях гормонально-метаболического фенотипа у постменопаузальных женщин — носительниц генетических маркеров потенциальной чувствительности к селективному противоопухолевому средству антидиабетическому бигуаниду метформину (в сравнении с носительством соответствующих генотипов, предсказывающих сниженную вероятность ответа на метформин)

Гены, полиморфные варианты которых подверглись анализу	Гормонально-метаболические параметры и их изменение				
	ИМТ	Т/Б	Липидемия	Индекс ИР	Эстрадиолемия
OCT-1_R61C и rs622342				Повышен в группе больных СД2±ЗНО и в объед. группе онкологических больных без СД2 и здоровых женщин	
ПГСГ rs6259	Снижен в группе больных СД2±ЗНО				
LepR_Gln223Arg	Нет отличий ни по одному из изучавшихся параметров				
OLR1_G501C					Снижена в группе больных СД2±ЗНО
BRAP rs11065987		Повышено в группе больных СД2±ЗНО	Повышена в группе больных СД2±ЗНО		

Примечания: OCT-1: транспортер органических катионов–1; ПГСГ: половые гормоны связывающий глобулин; LepR: рецептор лептина; OLR1: рецептор окисленных липопротеинов; BRAP: кодирует белок, участвующий в обеспечении ядерных функций BRCA1. ИМТ — индекс массы тела; Т/Б — соотношение окружностей талия/бедра; ИР — инсулинорезистентность (индекс HOMA). СД2±ЗНО: больные сахарным диабетом 2 типа, имеющие или не имеющие недавно выявленное онкологическое заболевание

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Рак гормонозависимых тканей в системе основных неинфекционных заболеваний человека. СПб.: Эскулап. 2009, — 180 с.
2. Берштейн Л.М., Васильев Д.А., Порошина Т.Е. и др. Гормонально-метаболические особенности постменопаузальных женщин с впервые выявленным сахарным диабетом: роль онкологического заболевания и наследственной предрасположенности к диабету // Вестник РАМН. — 2013. — N2. — С. 29-34.
3. Берштейн Л.М., А.Г.Иевлева, Васильев Д.А. Потенциальная чувствительность к метформину больных диабетом, имеющих сопутствующую онкопатологию и без таковой: фармакогенетический анализ // Вестн. РАМН. — 2013. — N12. — С. 58-63
4. Anisimov V.N. Do metformin a real anticarcinogen? A critical reappraisal of experimental data // Ann. Transl. Med. — 2014. http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.02
5. Avery CL, He Q, North KE et al. A phenomics-based strategy identifies loci on APOC1, BRAP, and PLCG1 associated with metabolic syndrome phenotype domains // PLoS Genet. — 2011. — Vol. 7 (10). — e1002322.
6. Berstein LM. Metformin in obesity, cancer and aging: addressing controversies // Aging (Albany NY). — 2012. — Vol. 4 (5). — P. 320-329.
7. Berstein LM, Iyevleva AG, Vasilyev DA. et al. Genetic polymorphisms potentially associated with response to metformin in postmenopausal diabetics suffering and not suffering with cancer // Cell Cycle. — 2013. — Vol. 12 (23). — P. 3681-3688.
8. Christensen MM, Brasch-Andersen C, Green H. et al. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c // Pharmacogenet Genomics. — 2011. — Vol. 21 (12). — P. 837-850.
9. Corbellini A, Lugaro G, Giannattasio G, Torti G. Research on the antitumoral activity of the biguanides. IV // Arch Ital Patol Clin Tumori. — 1967. — Vol. 10 (3). — P. 197-210.
10. Dilman VM, Berstein LM, Ostroumova MN. et al. Metabolic immunodepression and metabolic immunotherapy: an attempt of improvement in immunologic response in breast cancer patients by correction of metabolic disturbances // Oncology. — 1982. — Vol. 39 (1). — P. 13–19.
11. Ong C.R., Molyneaux L.M., Constantino M.I. et al. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 2361–2364.
12. Pawlyk AC, Giacomini KM, McKeon C. et al. Metformin pharmacogenomics: current status and future directions // Diabetes. — 2014. — Vol. 63 (8). — P. 2590-2599.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28 (7). — P. 412-419.
14. Ong C.R., Molyneaux L.M., Constantino M.I. et al. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 2361–2364.
15. Pawlyk AC, Giacomini KM, McKeon C. et al. Metformin pharmacogenomics: current status and future directions // Diabetes. — 2014. — Vol. 63 (8). — P. 2590-2599.
16. Pollak MN. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning // Cancer Discov. — 2012. — Vol. 2 (9). — P. 778-790.
17. Robert F, Fendri S, Hary L. et al. Kinetics of plasma and erythrocyte metformin after acute administration in healthy subjects» // Diabetes Metab. — 2003. — Vol. 29 (3). — P. 279–283.
18. Suissa S., Azoulay L. Metformin and cancer: mounting evidence against an association // Diabetes Care — 2014. –Vol. 37 (7). — P. 1786-1788.

Поступила в редакцию 13.10. 2014 г.

L.M.Berstein, T.E.Poroshina, A.G.Ievleva

Comparison of hormonal and metabolic phenotype in carriers of genetic markers of sensitivity to metformin who have or do not have cancer

N.N.Petrov Research Institute of Oncology
St. Petersburg

In comparative evaluation of hormonal and metabolic status in carriers of genetic markers of potential response to antidiabetic biguanide metformin in groups of patients with diabetes (postmenopausal women with newly diagnosed cancer or without it) as well as in cancer patients without diabetes and healthy women it was found that: a) polymorphisms of a gene transporter 1 of organic cations (OCT1) and a gene of sex hormone-binding globulin SHBG, D356N rs6259 (GA) could not only predict the potential sensitivity to metformin, but their carriers were characterized by certain differences of hormonal and metabolic phenotype; b) similar hormonal and metabolic features were mainly associated with non-steroidal component and were identified mostly in patients with diabetes with or without newly discovered cancer; c) at the same time the presence of cancer was not an obstacle for orientation to both the hormonal and metabolic and genetic parameters in deciding on the possibility of metformin administration, which, however, needs verification by using the same indicators in conditions of the real use of the drug.

Key words: cancer, diabetes, metformin, sensitivity, markers