

## НЕГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.А. Греков<sup>1</sup>, И.А. Тюзиков<sup>2</sup>, А.В. Смирнов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Клиника «Hormone Life», Москва

<sup>2</sup> Медицинский центр «Тандем-Плюс», Ярославль

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург

### Адрес для переписки:

Тюзиков Игорь Адамович, phoenix-67@list.ru

### Ключевые слова:

инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, инсулиновые сенситайзеры, метформин, хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак предстательной железы, фармакотерапия

### Резюме

В настоящее время инсулинорезистентность (ИР) традиционно рассматривается как ранняя обратимая доклиническая стадия сахарного диабета 2-го типа (СД2), и уже несколько десятилетий для эффективной коррекции обоих нарушений углеводного обмена используются классические гликемические эффекты инсулиновых сенситайзеров (метформина). Вместе с тем сегодня накоплены убедительные научные данные, подтверждающие участие инсулиновых сигнальных путей в механизмах формирования и прогрессирования многих возраст-ассоциированных заболеваний, включая заболевания предстательной железы, что делает ИР и СД2 важными системными гормонально-метаболическими факторами их патогенеза. Установлены также многочисленные позитивные негликемические эффекты метформина (противовоспалительный, антипролиферативный, гиполипидемический, антиоксидантный), которые могут быть полезными при лечении патологии предстательной железы у мужчин с углеводными нарушениями. Настоящий обзор современной литературы выполнен с целью уточнения влияния приема метформина на клиническое течение заболеваний предстательной железы у пациентов с углеводными нарушениями. Показано, что назначение метформина по прямым показаниям (ИР и/или СД2) пациентам при одновременном наличии у них заболеваний предстательной железы улучшает клиническое течение хронического простатита и снижает риск прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Эффекты препарата на рак предстательной железы остаются противоречивыми. Целесообразность назначения инсулиновых сенситайзеров (метформина) в качестве средства комбинированной терапии мужчинам с заболеваниями предстательной железы без прямых показаний к его назначению (без ИР и/или СД2) на сегодняшний день не доказана и требует дальнейших клинических исследований.

### Для цитирования:

Греков Е.А., Тюзиков И.А., Смирнов А.В. Негликемические эффекты метформина при заболеваниях предстательной железы. Обзор литературы. Фармакология & Фармакотерапия. 2024; 1: 56–63.  
DOI 10.46393/27132129\_2024\_1\_56

## NON-GLYCEMIC EFFECTS OF METFORMIN IN PROSTATE DISEASES. LITERATURE REVIEW

E.A. Grekov<sup>1</sup>, I.A. Tyuzikov<sup>2</sup>, A.V. Smirnov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Clinic "Hormone Life", Moscow

<sup>2</sup> Medical Center "Tandem-Plus", Yaroslavl

<sup>3</sup> City clinical hospital No. 31, St. Petersburg

### For correspondence:

Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

### Key words:

insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, insulin sensitizers, metformin, chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, pharmacotherapy

### For citation:

Grekov E.A., Tyuzikov I.A., Smirnov A.V. Non-glycemic effects of metformin in prostate diseases. Literature review. Pharmacology & Pharmacotherapy. 2024; 1: 56–63.  
DOI 10.46393/27132129\_2024\_1\_56

## Summary

Currently, insulin resistance is traditionally considered as an early reversible preclinical stage of type 2 diabetes mellitus, and for several decades the classical glycemic effects of insulin sensitizers (metformin) have been used to effectively correct both disorders of carbohydrate metabolism. At the same time, convincing scientific data have been accumulated today confirming the participation of insulin signaling pathways in the mechanisms of formation and progression of many age-associated diseases, including prostate diseases, which makes insulin resistance and type 2 diabetes mellitus important systemic hormonal and metabolic factors of their pathogenesis. On the other hand, metformin has numerous positive non-glycemic effects (anti-inflammatory, antiproliferative, lipid-lowering, antioxidant), which may be useful in the treatment of prostate pathology in men with carbohydrate disorders. In order to clarify the effect of taking metformin on the clinical course of prostate diseases in patients with carbohydrate disorders, this review of modern literature was performed, which showed that the administration of metformin for direct indications (insulin resistance and/or type 2 diabetes mellitus) by men with simultaneous presence of prostate diseases improves the clinical course of chronic prostatitis and reduces the risk the progression of benign prostatic hyperplasia in these patients. The effects of the drug on prostate cancer remain controversial. The expediency and effectiveness of the appointment of insulin sensitizers (metformin) as a means of combination therapy for men with prostate diseases without direct indications for its appointment (without insulin resistance and/or type 2 diabetes mellitus) has not been proven to date and requires further evidence-based clinical studies.

## Введение

Заболевания предстательной железы (ПЖ) занимают большой удельный вес в структуре современной урологической патологии у мужчин и характеризуются, как правило, прогрессирующим хроническим течением по мере увеличения возраста пациентов, являясь одним из классических примеров возраст-ассоциированной патологии [1].

Инсулинорезистентность (ИР) также рассматривается как типичный возраст-ассоциированный метаболический феномен и определяется как состояние пониженной чувствительности тканей к сигналам эндогенного и/или экзогенного инсулина (единственного гормона, снижающего уровень глюкозы в крови), всегда сопровождающееся его постоянным избытком в системном кровотоке (хронической гиперинсулинемией) [2]. Клиническое значение ИР заключается не только в том, что в результате снижения чувствительности клеток и тканей к инсулину все клетки организма испытывают тяжелый дефицит глюкозы, являющейся основным биохимическим субстратом для внутриклеточного синтеза энергии, что предопределяет клиническую сущность ИР как самой ранней, но обратимой при своевременной коррекции стадии сахарного диабета 2-го типа (СД2) [3]. У инсулина есть два основных сигнальных пути в клетках, и если первый, связанный с регуляцией поступления глюкозы в клетку (углеводный гомеостаз и энергетический обмен), при ИР всегда нарушен, то второй сигнальный путь – через митоген-активируемые протеинкиназы, опосредующие эффекты инсулина как клеточного фактора роста, стимулирующего пролиферацию, дифференциацию клеток и хроническое субклиническое воспаление, – не блокируется, что в условиях хронической гиперинсулинемии приводит к дальнейшему усилению процессов воспаления, пролиферации и канцерогенеза, в том числе в ПЖ [4, 5].

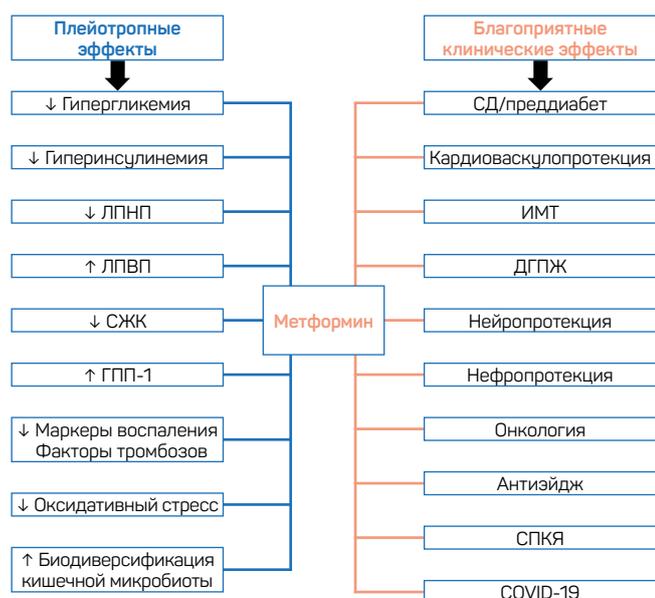
В настоящее время продолжает расти количество доказательств высокого уровня участия инсулина и инсулин-опосредованных механизмов в развитии и прогрессировании доброкачественных и злокачественных хронических пролиферативных заболеваний, а патогенетическая связь «инсулин – рак» выявлена в различных обсервационных и эпидемиологических исследованиях, которые продемонстрировали более высокую частоту рака в целом у пациентов с центральным ожирением, ИР и СД2 [6]. По мнению исследователей, молекулярные механизмы рака, связанные с нарушением

эффектов инсулина, вовлечены во все стадии онкогенеза человека (пролиферация, неоангиогенез и патологическая гиперваскуляризация, рост и метастазирование) и описаны сегодня как минимум для 12 локализаций онкологических заболеваний [7, 8]. Вместе с тем любая противоопухолевая терапия может индуцировать или усугублять уже имеющуюся, но не диагностированную ИР, что ведет к дальнейшему росту опухоли, снижению эффективности противоопухолевой терапии и повышению рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и впервые выявленного СД2 [9, 10].

В эндокринологической практике для коррекции ИР/СД2 с 1957 г. применяют инсулиновые сенситайзеры, легендарным представителем которых до сих пор остается метформин – пероральный противодиабетический препарат группы бигуанидов [11]. В настоящее время это наиболее часто назначаемый препарат, снижающий уровень глюкозы, который ежегодно принимают более 150 млн человек в мире [12]. История препарата связана с галегой лекарственной (также известной как козья рута), традиционным растительным лекарством в Европе, известным еще с XVII века, которое богато гуанидином, способным, как было показано в 1918 г., снижать уровень глюкозы в крови. Производные гуанидина, включая метформин, были синтезированы химическим путем, и некоторые из них (но не метформин) использовались для лечения диабета в 1920–1930-х годах, но потом были запрещены из-за токсичности. Метформин был вновь открыт в ходе поиска противомаларийных средств в 1940-х годах, а в 1957 г. французский врач Жан Стерне впервые в мире сообщил об использовании метформина для лечения диабета. Длительное время метформину уделяли небольшое внимание, однако его способность противостоять ИР и устранять гипергликемию, возникающую у взрослых, без увеличения веса или повышенного риска гипогликемии постепенно завоевала доверие врачей в Европе, и после тщательного изучения метформин был введен в США в 1995 г. Долгосрочные преимущества метформина для сердечно-сосудистой системы были выявлены Британским проспективным исследованием диабета (UKPDS) в 1998 г., что дало новое обоснование для применения метформина в качестве начальной терапии для лечения гипергликемии при СД2. Спустя 60 лет после внедрения в схемы лечения СД2 метформин стал наиболее часто назначаемым сахароснижающим препаратом во всем мире

с выраженным потенциалом дальнейшего терапевтического применения, о чем свидетельствует факт, что сегодня перечень показаний к его клиническому применению расширен и включает (кроме ИР/СД2) любые нарушения толерантности к глюкозе у обоих полов и синдром поликистозных яичников у женщин [13]. Помимо улучшения течения гликемии, метформин характеризуется целым спектром негликемических метаболических эффектов: позитивно влияет на строение тела, является антиоксидантом, митохондриальным протектором, кардиопротектором, гепатопротектором, иммуномодулятором, регулятором теломеразной активности, улучшает липидный профиль, оказывает онкостатическое, антипролиферативное, противомикробное, противовоспалительное действие (в том числе при COVID-19), а также позитивное влияние на некоторые маркеры старения, что делает данный препарат потенциальным антивозрастным средством и геропротектором [14]. Показано также, что использование метформина связано с более низким риском артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких, варикозного расширения вен, геморроя, деменции, узлового зоба, лейомиомы матки, остеопороза/переломов позвоночника, воспалительных заболеваний кишечника, а также снижает риски госпитализации по поводу сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий [15] (рисунок).

Рутинная клиническая практика показывает, что среди мужчин с заболеваниями ПЖ на приеме у урологов немало пациентов с уже установленным диагнозом СД2, длительно получающих по показаниям метформин, и, наверное, еще больше пациентов с ИР, которая сегодня тоже рассматривается как показание для назначения метформина, но до сих пор крайне плохо выявляется на урологических приемах. Следовательно, современные урологи нередко лечат профильных пациентов, многие из которых уже принимают метформин,



ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; СЖК – свободные жирные кислоты; ГПП-1 – глюкагон-подобный пептид 1; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; СПКЯ – синдром поликистозных яичников.

Негликемические эффекты метформина [14, 15]

влияние которого на течение и исходы заболеваний ПЖ имеет большое научно-практическое значение, но до сих пор не нашло своего отражения в отечественной литературе.

С этой целью нами был проведен поиск публикаций в международной базе данных Medline на платформе PubMed. Поискковые запросы включали следующие комбинации слов: insulin resistance/инсулинорезистентность, diabetes mellitus/сахарный диабет, metformin/метформин, prostatitis/простатит, benign prostatic hyperplasia/доброкачественная гиперплазия простаты, prostate cancer/рак предстательной железы. Для расширения списка выявленных исследований дополнительно был проведен поиск по следующим ключевым словам: meta-analysis/метаанализ, systematic review/систематический обзор и pathogenetic relationship/патогенетическая связь. Ограничений в отношении статуса и периода публикации не вводилось. В общей сложности было отобрано 69 публикаций, соответствующих поставленной цели поиска и наиболее полно отражающих изучаемые явления.

### Применение метформина при хроническом простатите

Хронический простатит (ХП) представляет собой очень гетерогенную с точки зрения этиологии и патогенеза группу воспалительных заболеваний ПЖ, эффективная фармакотерапия которых до сих пор нередко является сложной задачей [16, 17]. Исследований на животных или людях, изучающих влияние метформина на течение ХП, пока недостаточно. Однако показано, что метформин обладает антибактериальной, противовирусной и противогрибковой активностью, и в настоящее время разрабатываются новые антимикробные комплексы, содержащие метформин [18].

В частности, некоторые авторы сообщили о синтезе новых 16- и 18-электронных противомикробных комплексов на основе иридия (III), содержащих хелатированные бигуаниды (метформин), которые проявляют мощную активность в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий (включая метициллин-резистентный золотистый стафилококк) и высокую противогрибковую активность в отношении *Candida albicans* и *C. neoformans* с минимальными ингибирующими концентрациями в наномолярном диапазоне [19]. При этом комплексы проявляют низкую цитотоксичность по отношению к клеткам млекопитающих, что указывает на их высокую селективность. При одновременном применении они могут восстанавливать активность ванкомицина в отношении устойчивых к ванкомицину энтерококков. Кроме того, комплексы могут разрушать и уничтожать бактерии в зрелых биопленках. Таким образом, предполагается, что метформин может снизить риск развития ХП благодаря своему антимикробному и противовоспалительному действию, и подобные исследования в век антибиотикорезистентности большинства патогенов крайне актуальны [20–22].

### Применение метформина при доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Важная роль ИР и других системных гормонально-метаболических нарушений в мультифакторных механизмах инициации, развития и прогрессирования простатической

пролиферации сегодня может считаться достоверно установленной, о чем свидетельствуют современные метаанализы [23–25]. Так, ИР является одним из ключевых патофизиологических механизмов развития эндотелиальной дисфункции независимо от локализации сосудов, поэтому она является независимым предиктором всех сосудистых заболеваний, к которым сегодня некоторые авторы относят не только эректильную дисфункцию, но и доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ) [26]. При хронической гиперинсулинемии, которая всегда имеет место при ИР, уменьшается концентрация белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) типа 3, что ведет к увеличению уровня свободного (биодоступного) инсулина и свободного ИФР-1 с дальнейшей активацией пролиферации клеток ПЖ [27]. Рецепторы ИФР-2 активно экспрессируются на более высоких уровнях в стромальных клетках ДГПЖ по сравнению с нормальными простатическими клетками; эти изменения сопровождаются уменьшением уровня белков, связывающих ИФР-2. При этом концентрации 5 $\alpha$ -дигидротестостерона как ключевого внутрипростатического андрогена и активность ИФР-2 выше в стромальных клетках периуретральной ткани ДГПЖ по сравнению с нормальными стромальными клетками [28]. Предполагается, что андрогеновый рецептор (AR), экспрессируемый в стромальных клетках, также может способствовать развитию ДГПЖ путем регулирования передачи сигналов ИФР-1 [29].

Еще одним важным опосредованным механизмом влияния ИР на простатическую пролиферацию может быть развитие автономной вегетативной симпатической гиперактивности  $\alpha$ -адренергических нейронов посредством нарушения метаболизма глюкозы в вентромедиальных гипоталамических ядрах, что приводит к повышенной системной активности центральных и периферических  $\alpha$ 1-адренорецепторов, в том числе гладких мышц простатической капсулы, шейки мочевого пузыря и тазового дна, с развитием в них повышенной contractильности, гипоксии, ишемии и спонтанной активацией простатической пролиферации [30]. Более того, автономная симпатическая гиперактивность, опосредованная ИР, способна независимо приводить к симптомам нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин даже в отсутствие роста ПЖ [31]. Результаты исследований также свидетельствуют о том, что инсулин и ИФР-1 находятся в тесных двусторонних взаимоотношениях с 5 $\alpha$ -редуктазой – ферментом, играющим ключевую роль в обеспечении андрогенного гомеостаза ПЖ [32]. С одной стороны, показано, что инсулин и ИФР-1 могут играть роль природных активаторов 5 $\alpha$ -редуктазы, ассоциированных с простатической гиперплазией, поэтому пролиферативные эффекты инсулина могут опосредоваться через активацию андроген-зависимого пути гиперплазии, а с другой стороны, имеются данные о том, что 5 $\alpha$ -редуктаза, в свою очередь, оказывает обратное влияние на метаболизм глюкозы и инсулина [32]. Таким образом, ИР является независимым фактором индукции и прогрессирования простатической пролиферации, ведущей к развитию ДГПЖ, поэтому, по мнению ряда экспертов, применение метформина в данном случае при наличии у пациентов ИР/СД2 представлялось бы патогенетически обоснованным и целесообразным [33–35].

Z. Wang и соавт. (2017) в экспериментальном исследовании культивировали и тестировали клеточные линии ВРН-1 и Р69, мышечные фибробласты 3т3 и первичные фибробласты ПЖ человека с точки зрения влияния на них метформина и показали, что метформин ингибирует пролиферацию доброкачественных эпителиальных клеток ПЖ путем подавления экспрессии ИФР-1R и секреции ИФР-1 в стромальных клетках, снижает популяцию клеток G2/M и одновременно увеличивает популяцию клеток G0/G1. Полученные результаты могут иметь значительные клинические последствия для ведения пациентов с ДГПЖ, получающих метформин [36].

В крупном корейском популяционном исследовании Y. Hong и соавт. (2019) приняли участие 211 648 пациентов с ДГПЖ, у которых заболевание было диагностировано в 2009 г. и которым в 2017 г. была выполнена аденомэктомия в связи с прогрессированием [37]. Все пациенты были разделены на три группы: без СД2, СД2 без метформина и СД2 с метформином. В стратифицированном анализе у пациентов с СД2, получавших высокие дозы метформина, был значительно более низкий риск аденомэктомии (отношение рисков 0,76; доверительный интервал (ДИ) 0,62–0,92;  $p = 0,005$ ). Авторы полагают, что метформин может уменьшить прогрессирование ДГПЖ и снизить риск аденомэктомии, хотя влияние СД2 на ДГПЖ остается неясным [37]. Дополнительно С.Н. Tseng (2023) показал, что значительно более низкий риск развития СНМП, связанных с ДГПЖ, наблюдался у мужчин с СД2, которые регулярно принимали метформин [38].

Y.J. Kuo и соавт. (2019) изучили влияние метформина на риск развития рака предстательной железы (РПЖ) на фоне ДГПЖ и СД2, для чего проанализировали данные по страховым случаям мужчин в возрасте старше 50 лет с соответствующими диагнозами за период 1997–2007 гг. и установили, что у пациентов, принимавших метформин, скорректированный коэффициент риска РПЖ оказался ниже, чем у тех, кто не принимал метформин [39].

Таким образом, в настоящее время антипролиферативный эффект метформина при ДГПЖ все еще остается не до конца понятным и изученным, поэтому, очевидно, не следует рекомендовать его рутинное применение у всех мужчин без СД2/ИР только с целью профилактики или дополнительного лечения ДГПЖ, в то время как метформин может и должен регулярно использоваться у пациентов с СД2/ИР, имеющих одновременно ДГПЖ, после исключения стандартных противопоказаний к препарату [40].

### Применение метформина при раке предстательной железы

Рак предстательной железы занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин после рака бронхолегочной системы [41]. Хотя роль ИР/СД2 в механизмах канцерогенеза при РПЖ достоверно установлена, влияние метформина на риск возникновения и прогрессирования РПЖ остается спорным и неоднозначным, несмотря на то, что для объяснения его прямых противораковых эффектов при РПЖ уже предложены несколько доказанных

механизмов: активация печеночной киназы B1 (LKB1) и аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК), ингибирование активности рапамицина – мишени млекопитающих (mTOR), индукция апоптоза и аутофагии p53 и p21, снижение уровня инсулина в крови и другие, то есть механизмы, с помощью которых метформин способен ингибировать рост клеток РПЖ, безусловно, являются мультимодальными [42]. Препарат регулирует экспрессию множества белков/генов, ингибируя клеточную пролиферацию, прогрессирование клеточного цикла, а также клеточную инвазию и миграцию. Опубликованные исследования *in vivo* также убедительно демонстрируют, что метформин ингибирует рост раковых клеток. Это подчеркивает потенциал метформина для использования в качестве противоопухолевого средства при РПЖ [43].

Некоторые исследования декларируют расово-этнические особенности противоопухолевых эффектов метформина, которые якобы более выражены только у азиатских мужчин по сравнению с европейской когортой, однако метаанализ 2018 г., основанный на поиске в базах Medline, Embase, Scopus, Web of Science и EBM с момента создания и до 2015 г., включивший 47 исследований (из 23 западных исследований два были рандомизированными, а 21 – наблюдательными; все исследования, проведенные в Азии (n = 3), были наблюдательными) с общим количеством 1 572 307 мужчин (1 171 643 европейца против 400 664 азиатов) показал отсутствие прямой связи между приемом метформина и РПЖ во всех исследованиях независимо от расово-этнической характеристики пациентов (отношение шансов (ОШ) 1,01; 95% ДИ 0,86–1,18; I2 = 97%) [44].

Метаанализ 18 когортных исследований и исследований «случай – контроль» с общим количеством участников 52 328 показал, что в объединенном анализе случайных эффектов применение метформина не было достоверно связано с риском развития РПЖ (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,80–1,16; p = 0,711), а среди включенных исследований была выявлена статистически значимая гетерогенность (p < 0,001, I<sup>2</sup> = 98,1%) [45]. Еще один метаанализ 11 исследований за период с 2009 по 2018 г. с общим размером выборки 877 058 мужчин выявил ОШ применения метформина для снижения риска РПЖ, равное 0,89 (95% ДИ 0,67–1,17). Это позволило авторам сделать вывод о том, что применение метформина у мужчин снижает риск развития РПЖ, но показатель не является статистически значимым [46].

В одном из новых метаанализов обобщено влияние приема метформина на рецидив, прогрессирование, специфическую раковую выживаемость и общую выживаемость при трех основных урологических видах рака (рак почки, рак мочевого пузыря и РПЖ) [47]. Авторы изучили базы данных PubMed, Embase, Web of Science, Wanfang и China National Knowledge Infrastructure (с января 2010 г. по декабрь 2019 г.), в которых были выявлены исследования, касающиеся пациентов с онкоурологическими заболеваниями, принимавших и не принимавших метформин. Из 1883 найденных работ было отобрано 27 подходящих исследований соответствующего качества (n = 123 212 участников). Установлено, что пациенты с РПЖ, принимающие метформин,

имеют значительные преимущества в отношении рецидива (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,61–0,90; p = 0,007; I2 = 56%), специфической раковой выживаемости (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,61–0,91; p = 0,002; I2 = 79%) и общей выживаемости (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,65–0,90; p < 0,001; I2 = 86%). Более того, благотворное воздействие метформина может быть более значительным для пациентов, получающих радикальную лучевую терапию по поводу локального РПЖ [47]. Такая же неоднозначная ситуация складывается, когда мы начинаем анализировать эффективность метформина не в мужской когорте в целом, а у пациентов с прямым показанием к назначению данного препарата, а именно с ИР/СД2. Дело в том, что у человека описана достоверная обратная связь между СД2 и РПЖ, что было показано в исследованиях, проведенных в основном среди европейских белых мужчин [48–50]. Однако в нескольких исследованиях, проведенных в азиатских странах, также показано, что среди пациентов с СД2 регистрируются значительно более высокие частота встречаемости РПЖ и смертность от него [51, 52]. С другой стороны, некоторые ранние метаанализы показали, что более низкая заболеваемость РПЖ у пациентов с СД2 может быть связана, в частности, со снижением уровня тестостерона при данном заболевании при отсутствии должного гликемического контроля [49]. Отчасти это объясняется тем, что АР является ключевым пусковым механизмом в развитии РПЖ, поэтому до сих пор андроген-депривационная терапия (АДТ) остается основным методом лечения местно-распространенного и метастатического РПЖ, направленным на снижение экспрессии АР в ткани ПЖ [53]. Однако метформин способен снижать уровень экспрессии АР в ПЖ путем усиления активности комплекса трансляционных регуляторов Midline-1 (MID1) и тем самым повышать эффективность АДТ. Кроме того, метформин может ингибировать непосредственные сигнальные пути андрогеновых рецепторов, снижая в нем уровни мРНК, что подтверждает потенциальные эффекты метформина в сочетании с АДТ при РПЖ [54].

D. Margel и соавт. (2013) сравнивали пациентов с недавно диагностированным СД2 в возрасте старше 66 лет с пациентами, у которых были одновременно диагностированы СД2 и РПЖ, и выявили, что терапия метформином снижала смертность как от СД2, так и от РПЖ [55]. Применение метформина также снижало риск развития РПЖ у тайских мужчин с СД2, согласно результатам ретроспективного когортного исследования [56]. Однако при этом есть исследования, показавшие, что терапия метформином повышает риск развития РПЖ у мужчин с СД2 [57].

Несколько эпидемиологических исследований также показали, что у мужчин, принимавших метформин, уровень простатического специфического антигена (ПСА) в крови был достоверно ниже в зависимости от дозы препарата по сравнению с теми, кто не принимал метформин [58, 59]. Однако все эти исследования носили перекрестный характер, поэтому причинно-следственная связь не может быть достоверно обоснована. Кроме того, неизвестно, может ли пониженный уровень ПСА, связанный с приемом метформина, отражать более низкий риск РПЖ. Ретроспективное исследование, в котором оценивался риск развития РПЖ

у 2032 пациентов (467 мужчин с СД2 и 1565 мужчин без него), которым провели биопсию ПЖ, показало значительно более высокий риск развития РПЖ (особенно РПЖ высокой степени) у пациентов с СД2, даже несмотря на то, что у них был значительно более низкий уровень ПСА [60]. Исследователи заподозрили задержку выявления РПЖ на фоне более низких уровней ПСА у пациентов с СД2, что могло бы привести к более частому выявлению РПЖ в дальнейшем. Однако другое исследование, проведенное в Швеции, не подтвердило «маскирующий эффект» низких уровней ПСА, связанных с антидиабетическими препаратами, в том числе с метформином [61].

Метаанализ 47 обсервационных исследований с участием 3 094 152 мужчин с СД2 не выявил значимой связи между приемом метформина, тиазолидиндионов, сульфонилмочевины, инсулина или ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и риском развития РПЖ (для всех  $p > 0,05$ ), однако отдельный анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) выявил значительное снижение риска развития РПЖ только при применении тиазолидиндионов (ОШ 0,55;  $p = 0,04$ ) или агонистов рецепторов глюконоподобного пептида 1 (ОШ 0,53;  $p = 0,006$ ) [62].

J. Yang и соавт. (2022) выполнили метаанализ 80 исследований, опубликованных во всех базах данных, для оценки связи между метформином, выживаемостью и прогрессированием процесса у онкологических больных и показали, что прием метформина был связан с лучшей общей выживаемостью (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,77–0,85), выживаемостью, специфичной для колоректального рака и РПЖ (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,73–0,86), и выживаемостью без прогрессирования (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,66–0,87), в связи с чем было высказано предположение, что метформин может улучшить прогноз больных с СД2 с указанными локализациями онкологических заболеваний [63].

R. Tiwari и N. Fleshner (2022) провели поиск в базах данных PubMed, Medline, Embase и Cochrane Library с момента создания до августа 2021 г. и выявили 14 исследований метформина, 21 исследование статинов и 13 исследований диетических мероприятий с точки зрения их влияния на риск развития РПЖ [64]. Большинство из них были обсервационными, популяционными, когортными исследованиями или их метаанализами. Также сообщается о трех текущих проспективных РКИ. В целом авторы получили неоднозначные результаты. Роль метформина и статинов остается многообещающей, и в нескольких исследованиях показано снижение темпов прогрессирования и специфической смертности. Стратегии комбинированной терапии были оценены у ряда пациентов и демонстрируют синергизм. Диетические вмешательства, особенно употребление фруктов, овощей и рыбы, показали некоторую пользу, хотя и со смешанными результатами для других продуктов, таких как бобовые, красное мясо, кофе и поливитамины [64].

Несмотря на то что исследования клеточных культур показали благоприятный исход при применении метформина в комбинации с абиратероном или энзалутамидом [65], пилотное клиническое исследование II фазы, проведенное в Швейцарии, в котором приняли участие 25 мужчин

с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ и прогрессированием ПСА, не подтвердило какого-либо благоприятного эффекта применения метформина в дополнение к лечению абиратероном [66]. Неизвестно, может ли отсутствие пользы от метформина в этом клиническом исследовании быть связано с включением пациентов с поздней стадией РПЖ и небольшим размером выборки. Потенциальная польза метформина в качестве адъювантной терапии при РПЖ требует более углубленных исследований. В настоящее время, начиная с 2009 г., проводится по меньшей мере 30 подобных клинических испытаний, оценивающих адъювантный эффект метформина при терапии РПЖ [67, 68].

Таким образом, имеются противоречивые результаты исследований, касающихся связи между СД2 и РПЖ, влияния метформина на агрессивность и профилактику РПЖ, а также прогноз после диагностики и лечения РПЖ. Стоит отметить, что использование метформина в качестве профилактического средства при РПЖ отличается от использования метформина в качестве терапевтического средства при РПЖ. Следовательно, профилактические и терапевтические эффекты метформина при РПЖ не следует смешивать, а изучать их нужно отдельно, так как возможно, что метформин неэффективен в качестве самостоятельного терапевтического средства, но может играть определенную профилактическую роль при РПЖ [69].

## Закключение

Нарушения углеводного обмена (ИР/СД2) принимают активное участие в формировании общего коморбидного фона у урологических больных, который всегда требует соответствующей фармакологической коррекции инсулиновыми сенситайзерами (метформином). Несмотря на то что метформин как самостоятельный препарат рутинно не используется в урологической практике, он обладает целым спектром негликемических эффектов, которые могут оказывать разнонаправленное влияние на течение заболеваний ПЖ у пациентов с нарушениями углеводного обмена и, таким образом, в определенной степени влиять на исходы их клинического течения. Проведенный обзор современной литературы показал, что применение метформина по прямым показаниям мужчинами с ИР и/или СД2 при одновременном наличии у них заболеваний ПЖ улучшает клиническое течение ХП (благодаря антимикробным и противовоспалительным свойствам препарата) и снижает риск прогрессирования ДППЖ (благодаря антипролиферативным свойствам). Проводится множество клинических испытаний для изучения применения метформина в качестве адъювантной терапии РПЖ, но имеющиеся в настоящее время результаты не являются окончательными. В то время как некоторые исследователи предполагают уменьшение метастазирования и рецидива РПЖ, другие не показывают никакой пользы от дополнительного назначения метформина. При этом целесообразность назначения инсулиновых сенситайзеров (метформина) в качестве самостоятельного препарата для лечения заболеваний ПЖ у мужчин без углеводных нарушений (без ИР/СД2) на сегодняшний день не доказана и требуют дальнейших клинических исследований.

## Литература

1. Wiedemann A., Füsgen I. Multimorbidity in urology. *Aktuelle Urol.* 2016; 47 (1): 74–78.
2. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018; 20 (2): 12.
3. Lee S.H., Park S.Y., Choi C.S. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Metab. J.* 2022; 46 (1): 15–37.
4. De Nunzio C., Kramer G., Marberger M. et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur. Urol.* 2011; 60: 106–117.
5. Расин М.С. Хроническое воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология. 2016; 1: 52–56.
6. Kasprzak A., Kwasniewski W., Adamek A., Gozdzicka-Jozefiak A. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2017; 772: 78–104.
7. Cheng E., Kirley J., Cespedes Feliciano E.M., Caan B.J. Adiposity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2022; 33 (10): 1219–1246.
8. Sun Y., Sun X., Shen B. Molecular imaging of IGF-1R in cancer. *Mol. Imaging.* 2017; 16: 1536012117736648.
9. Belfiore A., Malaguarnera R. Insulin receptor and cancer. *Endocr. Relat. Cancer.* 2011; 18 (4): 125–147.
10. Harrison J.E., Weber S., Jakob R., Chute C.G. ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2021; 21 (Suppl. 6): 206.
11. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012; 35: 1364–1379.
12. He L. Metformin and systemic metabolism. *Trends Pharmacol. Sci.* 2020; 41: 868–881.
13. Bailey C.J. Metformin: historical overview. *Diabetologia.* 2017; 60 (9): 1566–1576.
14. Triggle C.R., Mohammed I., Bshesh K. et al. Metformin: is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism.* 2022; 133: 155223.
15. Tseng C.H. The Effect of metformin on male reproductive function and prostate: an updated review. *World J. Mens Health.* 2022; 40 (1): 11–29.
16. Magri V., Boltri M., Cai T. et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2019; 90: 227–248.
17. Xiong S., Liu X., Deng W. et al. Pharmacological interventions for bacterial prostatitis. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 504.
18. Maniar K., Moideen A., Mittal A. et al. A story of metformin-butyrate synergism to control various pathological conditions as a consequence of gut microbiome modification: genesis of a wonder drug? *Pharmacol. Res.* 2017; 117: 103–128.
19. Chen F., Moat J., McFeely D. et al. Biguanide iridium (III) complexes with potent antimicrobial activity. *J. Med. Chem.* 2018; 61: 7330–7344.
20. Hayashi T., Fujita K., Nojima S. et al. High-fat diet-induced inflammation accelerates prostate cancer growth via IL6 signaling. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24: 4309–4318.
21. Aglamis E., Ceylan C., Akin M.M. Is there a correlation between the aggressiveness of chronic asymptomatic prostatitis National Institutes of Health category IV and the Gleason score in patients with prostate cancer? *Can. Urol. Assoc. J.* 2020; 14: E568–E573.
22. Crocetto F., Boccellino M., Barone B. et al. The crosstalk between prostate cancer and microbiota inflammation: nutraceutical products are useful to balance this interplay? *Nutrients.* 2020; 12: 2648.
23. Wang J.Y., Fu Y.Y., Kang D.Y. The association between metabolic syndrome and characteristics of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (19): e3243.
24. Wu S., He H., Wang Y. et al. Association between benign prostate hyperplasia and metabolic syndrome in men under 60 years old: a meta-analysis. *J. Int. Med. Res.* 2019; 47 (11): 5389–5399.
25. Li J., Peng L., Cao D. et al. The association between metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male.* 2020; 23 (5): 1388–1399.
26. Berger A.P., Horninger W., Bektic J. et al. Vascular resistance in the prostate evaluated by colour Doppler ultrasonography: is benign prostatic hyperplasia a vascular disease? *BJU Int.* 2006; 98 (3): 587–590.
27. Ceylan C., Serel A., Doluoglu O.G. et al. Prostatic fluid free insulin-like growth factor-1 in relation to benign prostatic hyperplasia. *Urol. J.* 2014; 10 (4): 1067–1071.
28. Monti S., Di Silverio F., Iraci R. et al. Regional variations of insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, and receptor type I in benign prostatic hyperplasia tissue and their correlation with intraprostatic androgens. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1700–1706.
29. Lai K.P., Yamashita S., Vitkus S. et al. Suppressed prostate epithelial development with impaired branching morphogenesis in mice lacking stromal fibromuscular androgen receptor. *Mol. Endocrinol.* 2012; 26: 52–66.
30. Russo G.I., Castelli T., Urzi D. et al. Emerging link between non-neurogenic lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction, metabolic syndrome and its components: a systematic review. *Int. J. Urol.* 2015; 22 (11): 982–990.
31. McVary K.T., Rademaker A., Lloyd G.L., Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 2005; 174 (4 Pt. 1): 1327–1433.
32. Братчиков О.И., Тюзиков И.А., Артищев С.О. Системные гормонально-метаболические механизмы патогенеза аденомы предстательной железы. Курск: Издательство КГМУ, 2019. 136 с.
33. Breyer B.N., Sarma A.V. Hyperglycemia and insulin resistance and the risk of BPH/LUTS: an update of recent literature. *Curr. Urol. Rep.* 2014; 15 (12): 462.
34. Passos G.R., Ghezzi A.C., Antunes E. et al. The role of periprostatic adipose tissue on prostate function in vascular-related disorders. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 626155.
35. Kaplan S.A. The preventive effect of metformin on progression of benign prostatic hyperplasia: a nationwide population-based cohort study in Korea. *J. Urol.* 2020; 204 (6): 1354–1355.
36. Wang Z., Xiao X., Ge R. et al. Metformin inhibits the proliferation of benign prostatic epithelial cells. *PLoS One.* 2017; 12 (3): e0173335.

37. Hong Y, Lee S, Won S. The preventive effect of metformin on progression of benign prostate hyperplasia: a nationwide population-based cohort study in Korea. *PLoS One*. 2019; 14 (7): e0219394.
38. Tseng C.H. Effect of metformin on lower urinary tract symptoms in male patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study in Taiwan. *World J. Mens Health*. 2023; 41 (3): 680–691.
39. Kuo Y.J., Sung F.C., Hsieh P.F. et al. Metformin reduces prostate cancer risk among men with benign prostatic hyperplasia: a nationwide population-based cohort study. *Cancer Med*. 2019; 8 (5): 2514–2523.
40. Кузнецов К.О., Сафина Э.Р., Гаймакова Д.В. и др. Метформин и злокачественные новообразования: возможный механизм противоопухолевого действия и перспективы использования в практике. *Проблемы эндокринологии*. 2022; 68 (5): 45–55.
41. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin*. 2021; 71 (3): 209–249.
42. Ahn H.K., Lee Y.H., Koo K.C. Current status and application of metformin for prostate cancer: a comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21 (22): 8540.
43. Wang N.F., Jue T.R., Holst J., Gunter J.H. Systematic review of antitumour efficacy and mechanism of metformin activity in prostate cancer models. *BJUI Compass*. 2022; 4 (1): 44–58.
44. Chen C.B., Eskin M., Eurich D.T. et al. Metformin, Asian ethnicity and risk of prostate cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018; 18 (1): 65.
45. Feng Z., Zhou X., Liu N. et al. Metformin use and prostate cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (12): e14955.
46. Ghiasi B., Sarokhani D., Najafi F. et al. The relationship between prostate cancer and metformin consumption: a systematic review and meta-analysis study. *Curr. Pharm. Des*. 2019; 25 (9): 1021–1029.
47. Yao X., Liu H., Xu H. The impact of metformin use with survival outcomes in urologic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int*. 2021; 2021: 5311828.
48. Lin E., Garmo H., Van Hemelrijck M. et al. Association of type 2 diabetes mellitus and antidiabetic medication with risk of prostate cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer*. 2020; 20: 551.
49. Kasper J.S., Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2006; 15: 2056–2062.
50. Fall K., Garmo H., Gudbjörnsdóttir S. et al. Diabetes mellitus and prostate cancer risk; a nationwide case-control study within PCBaSe Sweden. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2013; 22: 1102–1109.
51. Tseng C.H. Prostate cancer mortality in Taiwanese men: increasing age-standardized trend in general population and increased risk in diabetic men. *Ann. Med*. 2011; 43: 142–150.
52. Long X.J., Lin S., Sun Y.N., Zheng Z.F. Diabetes mellitus and prostate cancer risk in Asian countries: a meta-analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2012; 13: 4097–4100.
53. Dai C., Heemers H., Sharifi N. Androgen signaling in prostate cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2017; 7 (9): a030452.
54. Wang Y., Liu G., Tong D. et al. Metformin represses androgen-dependent and androgen-independent prostate cancers by targeting androgen receptor. *Prostate*. 2015; 75 (11): 1187–1196.
55. Margel D., Urbach D.R., Lipscombe L.L. et al. Metformin use and all-cause and prostate cancer-specific mortality among men with diabetes. *J. Clin. Oncol*. 2013; 31 (25): 3069–3075.
56. Tseng C.H. Metformin significantly reduces incident prostate cancer risk in Taiwanese men with type 2 diabetes mellitus. *Eur. J. Cancer*. 2014; 50 (16): 2831–2837.
57. Freedland S.J., Fleshner N.E., Xu W. et al. Association between metformin medication, genetic variation and prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021; 24 (1): 96–105.
58. Jayalath V.H., Ireland C., Fleshner N.E. et al. The relationship between metformin and serum prostate-specific antigen levels. *Prostate*. 2016; 76: 1445–1453.
59. Park J.S., Lee K.S., Ham W.S. et al. Impact of metformin on serum prostate-specific antigen levels: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007 to 2008. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96: e9427.
60. Chen M., Luo Y., Yang S. et al. Association of diabetes mellitus with prostate cancer grade and prostate-specific antigen in Chinese biopsy population. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2018; 141: 80–87.
61. Beckmann K., Crawley D., Nordström T. et al. Association between antidiabetic medications and prostate-specific antigen levels and biopsy results. *JAMA Netw. Open*. 2019; 2: e1914689.
62. Cui H., Wang Y., Yang S. et al. Antidiabetic medications and the risk of prostate cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol. Res*. 2022; 177: 106094.
63. Yang J., Yang H., Cao L. et al. Prognostic value of metformin in cancers: an updated meta-analysis based on 80 cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (49): e31799.
64. Tiwari R., Fleshner N. The role of metformin, statins and diet in men on active surveillance for prostate cancer. *World J. Urol*. 2022; 40 (1): 61–69.
65. Xie Y., Wang L., Khan M.A. et al. Metformin and androgen-receptor-axis-targeted (ARAT) agents induce two PARP-1-dependent cell death pathways in androgen-sensitive human prostate cancer cells. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (4): 633.
66. Mark M., Klingbiel D., Mey U. et al. Impact of addition of metformin to abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with disease progressing while receiving abiraterone treatment (MetAb-Pro): phase 2 pilot study. *Clin. Genitourin. Cancer*. 2019; 17: e323–e328.
67. El-Arabey A.A., Abdalla M., Ali Eltayb W. Metformin: ongoing journey with superdrug revolution. *Adv. Pharm. Bull*. 2019; 9: 1–4.
68. Wang Z., Olumi A.F. Metformin: an antiproliferative agent and methylation regulator in treating prostatic disease? *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2018; 314: F407–F411.
69. Chen K., Li Y., Guo Z. et al. Metformin: current clinical applications in non-diabetic patients with cancer. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12: 3993–4009.