

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-198-12-41-54

УДК 616.379-008.64:615.245.06

САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ ОНКОПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА (обзор литературы)

Р.Б. БАЗАРБЕКОВА, И.С. БЕКТАЕВА, А.Б. КОНЫРБАЕВА, М.М. ОМАРОВА, Д.К. АБСЕИТОВА, А.Р. КАЗБЕКОВА, И.А. СУСЛОВА, А.Т. МОЛДАШЕВА, Н.Е. БАЛАЖАНОВА, С.М. АБДАЗИМОВА

Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, Республика Казахстан



Базарбекова Р.Б.

Цель. Сформировать представление о влиянии основных классов сахароснижающих препаратов, включая инсулинотерапию, на риск развития онкопатологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы. Анализ результатов клинических исследований последних лет (2010-2018 гг.), направленных на выяснение связи онкопатологии с применением сахароснижающих препаратов.

Результаты и обсуждение. Несмотря на то, что было проведено множество исследований по изучению влияния сахароснижающей терапии на развитие онкологических заболеваний, многие стороны этой проблемы остаются нерешенными, что связано с отсутствием больших рандомизированных и специальных для этих целей исследований.

Результаты большинства исследований показали, что единственным сахароснижающим препаратом с доказанным протективным эффектом при некоторых видах рака является метформин. Препарат оказывает защитное влияние как в монотерапии, так и комбинации с другими классами сахароснижающих препаратов, в т.ч. с инсулинами. В противовес метформину другие классы сахароснижающих препаратов могут увеличить риск развития онкологии.

Что касается инсулинотерапии, в частности, применения гларгина, доказательства влияния этого препарата на развитие онкологических заболеваний отсутствуют.

Не до конца решенным остается вопрос касательно безопасности применения препаратов сульфонилмочевины, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2, агонистов ГПП-1, ингибиторов ДПП-4 и пиоглитазона. Для ингибиторов α -глюкозидазы и глинидов существуют нейтральные или только несколько указаний о риске рака при их применении.

Выводы. При применении некоторых классов сахароснижающих препаратов существует потенциальный риск развития опухолевых заболеваний. Для получения достоверных данных и точных ответов на вопросы безопасности необходимо проведение масштабных рандомизированных, хорошо разработанных клинических исследований с длительными периодами наблюдения.

Ключевые слова: сахарный диабет, сахароснижающая терапия, риск развития онкологии, инсулинотерапия, метформин, онкопатология, гларгин.

Для цитирования: Базарбекова Р.Б., Бектаева И.С., Конарбаева А.Б., Омарова М.М., Абсеитова Д.К., Казбекова А.Р., Сусллова И.А., Молдашева А.Т., Балажанова Н.Е., Абдазимова С.М. Сахароснижающая терапия и риск развития онкопатологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (обзор литературы) // Медицина (Алматы). – 2018. - №12 (198). – С. 41-54.

Т Ъ Ж Ы Р Ы М

2 ТИП ҚАНТ ДИАБЕТІ БАР НАУҚАСТАРДА ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ПАТОЛОГИЯНЫҢ ДАМУ ҚАУПІ ЖӘНЕ ҚАНТ ТҮСІРУ ТЕРАПИЯСЫ (әдебиеттер шолуы)

Р.Б. БАЗАРБЕКОВА, И.С. БЕКТАЕВА, А.Б. ҚОҢЫРБАЕВА, М.М. ОМАРОВА, Д.К. ӘБСЕИТОВА, А.Р. ҚАЗБЕКОВА, И.А. СУСЛОВА, А.Т. МОЛДАШЕВА, Н.Е. БАЛАЖАНОВА, С.М. ӘБДӘЗИМОВА
Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Зерттеудің мақсаты. 2 тип қант диабеті бар науқастарда онкологиялық аурулардың дамуына қант түсіретін препараттар мен инсулиннің әсері жайлы түсінікті тұжырымдау.

Материал және әдістері. Онкопатология және қант түсіретін препараттарды қабылдаумен байланысы бар соңғы жылдардағы клиникалық зерттеулердің анализі.

Нәтижелері және талқылауы. Қант түсіретін терапияның онкопатологиялардың дамуына әсері жайлы көптеген зерттеулер жүргізілгеніне қарамастан, көптеген мәселелер әлі жауабын тапқан жоқ, ол ірі рандомизирленген зерттеулердің жүргізілмегеніне байланысты.

Зерттеулердің нәтижелері бойынша, метформин кейбір онкология түрлеріне қарсы проективті әсері дәлелденген. Препарат монотерапияда, сондай-ақ басқа пероральды препараттармен, инсулинмен комбинацияда өзінің протективті әсерін көрсеткен. Ал басқа препараттардың класс-тары керісінше, онкологияның даму қаупін ұлғайтуы мүмкін.

Инсулинотерапияға келетін болсақ, соның ішінде гларгин, онкологияның дамуына тигізетін тікелей әсері жайлы дәлелдер жоқ.

Контакты: Базарбекова Римма Базарбековна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии КазМУНО, председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана». г. Алматы, ул. Манаса, 34, индекс 050057. E-mail: rimma.bazarbekova@gmail.com

Contacts: Rimma B Bazarbekova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Department of Endocrinology KazMUCE, Chairman of the NGO "Association of Endocrinologists of Kazakhstan". Almaty c., Manas str, 34, index 050057. E-mail: rimma.bazarbekova@gmail.com

Поступила 22.10.2018

Сульфонилмочевина, SGLT-2 ингибиторлары, ГПП-1 агонистері, ДПП-4 ингибиторлары және пиоглитазондарды қолданудағы қауіпсіздік жайлы мәселе әлі шешілген жоқ. α -глюкозидаза ингибиторлары мен глинидтер жайлы мәліметтер бейтарап немесе өте аз.

Қорытынды. Қант түсіретін препараттардың кейбір кластарын қолдануда онкологияның дамуына потенциалды тәуекелдер бар. Қауіпсіздік жайлы нақты және дәлелденген мәліметтер алу үшін ірі рандомизирленген, ұзақ бақылау кезеңі бар зерттеулер жүргізілуі қажет.

Негізгі сөздер: қант диабеті, қант түсіретін терапия, онкологияның даму қаупі, ісіктер, инсулинотерапия, метформин, онкопатология, гларгин.

SUMMARY

HYPOGLYCEMIC THERAPY AND THE RISKS OF DEVELOPING ONCOPATHOLOGY AMONG PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (literature review)

RB BAZARBEOVA, IS BEKTAYEVA, AB KONYRBAYEVA, MM OMAROVA, DK ABSEITOVA, AR KAZBEKOVA, IA SUSLOVA, AT MOLDA SHEVA, NE BALAZHANOVA, SM ABDAZIMOVA

Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Background. This study was aimed to give a clear understanding of the hazards of the development of a cancer in patients with type 2 diabetes associated with the influence of the effect from main hypoglycemic drugs, including insulin therapy.

Material and methods. We analyzed recent clinical studies (2010-2018) which were aimed at finding out the connection between cancer and the use for the therapy hypoglycemic drugs.

Results and discussions. Despite the fact that a lot of researches had been done about the impact of hypoglycemic drugs in the development of oncological diseases, a lot of aspects of this problem are still unclear which can be explained due to the lack of randomized and précised studies for these purposes.

The results from many surveys have revealed that the only drug with hypoglycemic impact have been proved its protective benefit in some types of cancer is metformin. The medicine has a protective effect both in monotherapy and in combination with other classes of drugs, even including insulin therapy. In contrast to metformin, other groups of hypoglycemic drugs may increase the risk of developing oncology.

With regards to insulin therapy, in particular, the use of glargine; there is no absolute evidence that it can influence by developing a cancer. It is still unclear the situation related to such hypoglycemic groups as sulfonylurea, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, GLP-1 agonists, DPP-4 inhibitors, and pioglitazone. There are some evidences about α -glucosidase inhibitors and glinides, which are in some studies neutral and in others, have risks in developing a cancer.

Conclusions. There are some proved data about some hypoglycemic classes which have potential risk in developing tumor diseases. However, for the purpose of obtaining reliable data and accurate answers about safe using these drugs, we need to provide more reliable, randomized and well-designed clinical trials with long follow-up periods.

Keywords: diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, risk of developing oncology, insulin therapy, metformin, oncopatology, glargine.

For reference: Bazarbekova RB, Bektayeva IS, Konyrbayeva AB, Omarova MM, Abseitova DK, Kazbekova AR, Suslova IA, Moldasheva AT, Balazhanova NE, Abdazimova SM. Hypoglycemic therapy and the risks of developing oncopathology among patients with type 2 diabetes. (literature review). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;12(198):41-54 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-198-12-41-54

Сахарный диабет (СД) является одной из глобальных медико-социальных проблем во всем мире. По данным FDA, в 2017 году количество пациентов с СД составило 425 млн. человек во всем мире, и с каждым годом заболеваемость растет. Впервые связь между развитием рака и СД еще в 30-годах прошлого столетия описал Marble A. [1].

Туморогенез включает в себя множество факторов, таких как генетические, экологические, биологические и др., однако последние исследования показали, что частота развития опухолей у пациентов с СД выше, чем у относительно здоровых людей [2]. Эпидемиологические данные указывают на риски развития у пациентов СД 2 типа рака щитовидной, поджелудочной, молочной, предстательной

желез, желудка, яичников, эндометрия, рака шейки матки, почек, мочевого пузыря, колоректального и гепатоцеллюлярного рака, а также гематологических злокачественных новообразований (лейкемия, миелома, неходжкинская лимфома) [3-12].

На ежегодной 54-й конференции EASD в Берлине, которая прошла с 1 по 5 октября 2018 г., были предоставлены данные о том, что развитию рака поджелудочной железы у больных СД 2 типа способствуют такие факторы риска, как гиперинсулинизм и ожирение, а на развитие рака почек влияет еще и высокое артериальное давление [13]. Кроме того, у пациентов с СД 2 типа отмечается низкая чувствительность к химиотерапии, высокий риск рецидива онкологии и смертности [14-22]. Факторами риска при инициа-

ции или прогрессировании рака считают гипергликемию, гиперинсулинемию, ожирение, гиперлипидемию, повышенный окислительный стресс, а также воспаление.

В этой статье обобщены данные разных источников, содержащих сведения о клинической безопасности применения сахароснижающих препаратов (ССП), в частности, инсулина гларгина в отношении развития онкопатологии.

Инсулинотерапия и риск развития рака

На сегодняшний день существует несколько теорий развития опухоли у больных диабетом. Наиболее актуальны теории, связывающие развитие рака у больных СД 2 типа с воздействием инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) и инсулина как эндо-, так и экзогенного.

Известно, что рецепторы ИФР-1 и инсулина (рИ) являются гомологичными, имеют и метаболические, и митогенные эффекты. Сигнализация через рИФР-1 в основном приводит к митогенным эффектам – росту и пролиферации клеток, тогда как передача сигналов через рИ оказывает преимущественно метаболическое влияние. В то же время установлено, что инсулин также может связываться и с рИФР-1. В нескольких статьях последних лет было отмечено, что некоторые виды рака положительно связаны с повышенным эндогенным инсулином, а также с повышенным уровнем ИФР-1 [15, 23].

В опытах *in vivo* на мышах с использованием аналога инсулина AspB10 был показан митогенный эффект гиперинсулинемии, причем оказалось, что он осуществляется как через рИФР-1, так и через рИ [24]. А в исследованиях *in vitro* было показано, что более митогенная изоформа рецептора инсулина-A сверхэкспрессируется при многих типах раках [25, 29], а инсулин и его аналоги, по-видимому, способны стимулировать рост различных опухолевых клеток *in vitro* через рецептор инсулина-A [30-33].

Проблемы безопасности аналогов инсулина, в частности гларгина, изучались в нескольких исследованиях, которые являются в большей степени наблюдательными. Так, крупное рандомизированное клиническое исследование (РКИ) «Outcome reduction with Initial Glargin Intervention» (ORIGIN), результаты которого были опубликованы в 2012 году, было предназначено для исследования сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, получавших инсулин гларгин в течение 6,2 года. Его результаты не смогли подтвердить разницу между использованием гларгина и контрольной группой в отношении развития рака. Однако, безусловно, это заключение не может быть принято безоговорочно, поскольку: 1) главной целью проекта было исследование не раковых, а сердечно-сосудистых исходов; 2) пациенты использовали метформин, который, как известно, оказывает протективный эффект, и препараты сульфонилмочевины (ПСМ), которые, напротив, являются промоторами рака; 3) отсутствовало точное декларирование других лекарств, потенциально мешающих росту рака; 4) у 62% участников имело место временное прекращение использования или полная отмена гларгина; 5) низкие дозы гларгина; 6) короткий период наблюдения [34].

Второе РКИ, опубликованное в 2009 году Rosenstock и др., в котором участвовало 1017 человек и применялись

в течение 5 лет гларгин и нейтральный протамин Хагедорна (НПХ) человека, было разработано для определения различий между обоими инсулинами в отношении глазных осложнений у пациентов с СД. Попутно было установлено, что никаких различий в применении гларгина по сравнению с инсулином НПХ в развитии заболеваемости раком не отмечалось [35]. В группе инсулина гларгин (n = 514) было обнаружено 57 всех случаев рака и 62 в группе инсулина НПХ.

Были опубликованы три метаанализа, которые также не смогли найти связи между применением инсулина гларгин и риском развития онкопатологии. Так, в исследовании Du и др. был представлен метаанализ из семи когортных исследований [36]. В исследование Nome и Lagrenne были включены 31 РКИ и 10 880 человек, а Tang и соавт. проанализировали одно РКИ и 10 обсервационных исследований с включением всего 448 928 человек [37, 38].

Помимо этих РКИ и метаанализов, известна большая группа наблюдательных исследований, в которых исследовали риск развития рака при терапии инсулином гларгин, а также другими видами инсулина, причем, большинство их указывает на нейтральный эффект гларгина [39].

Однако отдельные наблюдательные исследования указывают на более высокий риск развития рака среди пациентов, получающих инсулин. Hemkens и соавт. в свое исследование включили 127 030 пациентов с СД со средним периодом наблюдения 1,63 года, которые получали человеческий инсулин или один из трех аналогов инсулина (гларгин, лизпро и аспарт). Авторы установили положительную корреляцию между частотой развития рака и дозой гларгина. Кроме того, сообщается, что на гларгине рак развивается при меньшей суточной дозе, нежели при применении человеческого инсулина. В то же время общая заболеваемость раком в группе пациентов, получавших инсулин гларгин, была значительно ниже [40]. В последующем это исследование было подвергнуто критике из-за отсутствия данных о гликемическом контроле и короткого периода наблюдения [41]. Исследование, проведенное Mannucci и др. на 1340 пациентах в течение 75,9 месяца, выявило ассоциацию использования инсулина гларгина с заболеваемостью раком [42].

Таким образом, на сегодня нет точных доказательств причинно-следственной связи между применением инсулина, в частности гларгина, и повышенным риском развития онкопатологии. В то же время на основе двух РКИ, имевших некоторые недостатки и которые были основаны на наблюдательных исследованиях, нельзя исключить остаточный риск развития онкологии при применении инсулина у пациентов с СД 2 типа. Поэтому для получения точных и достоверных ответов на вопросы безопасности применения инсулинов необходимы более масштабные рандомизированные хорошо подготовленные клинические исследования с длительным периодом наблюдения.

Бигуаниды: метформин

На протяжении многих лет препараты метформина (МФ) остаются «золотым стандартом» в лечении СД. В связи с безопасностью в плане низкого риска развития гипогликемии препарат широко применяется в клиниче-

ской практике. Кроме основного сахароснижающего эффекта у МФ имеются и другие полезные эффекты. Доказано, что механизм его действия начинается на молекулярном уровне с блокирования сигнальных путей, которые способствуют клеточному росту, пролиферации и апоптозу. Основным антимитогенным механизмом МФ является активация 5'-аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (АМПК) через опухолевую супрессорную протеинкиназу – киназу печени В1 (LKB1). Через активацию АМПК МФ блокирует и другой путь роста раковых клеток – активацию рапамицина (mTOR). Ингибирование рапамицина приводит к прерыванию клеточного цикла и апоптоза, что приводит к снижению роста раковых клеток *in vitro* [43-47].

Существует большое количество ретроспективных исследований, которые свидетельствуют о снижении риска развития онкологии при применении МФ. В проведенных исследованиях МФ оказывал подавляющий эффект на воспалительную реакцию в раковых стволовых клетках [48, 49]. Тем не менее протективные антимитогенные эффекты препаратов МФ все еще находятся на стадии исследования.

Определение онкологической смертности у пациентов, которые принимали МФ, проводилось в исследованиях: «A Diabetes outcome Progression Trial» (ADOPT) и «Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcome and Regulation of glycaemia in diabetes» (RECORD). Результаты исследований выявили низкую смертность от онкологических заболеваний у пациентов, принимавших МФ [50, 51, 52].

В другом РКИ у женщин, страдающих СД 2 типа и операбельным раком молочной железы, прием МФ в течение двух недель до операции способствовал снижению пролиферации клеток, что показало его антимитогенный эффект [53]. В то же время нельзя не обратить внимание на системный обзор, в котором 500 пациентов в течение 1 года принимали МФ и плацебо, однако обнаружить какое-либо положительное влияние препарата на смертность от онкологии не удалось [54]. И все же интерпретировать результаты этих исследований следует с осторожностью, т.к. проект был разработан с намерением собрать данные о лечении СД. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости проведения более продолжительных РКИ, сравнивающих метформин с плацебо или обычным уходом.

Инсулиновые секретagogи и риск развития онкологии

Препараты сульфонилмочевины. Общеизвестно, что СД 2 типа по ряду причин сопровождается уменьшением количества функционирующих β -клеток поджелудочной железы. Вследствие этого одними из наиболее часто используемых при СД 2 типа ССП являются препараты СМ [55].

Данные литературы о влиянии ПСМ на развитие рака противоречивы. Имеются убедительные доказательства, основанные на эпидемиологических исследованиях, которые указывают на высокий риск развития рака в случае имеющейся эндогенной гиперинсулинемии [56]. В большинстве их производилось сравнение пациентов с СД 2 типа на ПСМ, с пациентами, получавшими МФ [57, 58, 59].

Нерешенным остается вопрос о том, оказывают ли ПСМ на опухолевые клетки прямой митогенный эффект или косвенный (из-за гиперинсулинемии после лечения препаратами данной группы). Однако есть мнение, что на основе этих сравнительных исследований невозможно с уверенностью ответить на вопрос, могут ли ПСМ обладать митогенным эффектом [60].

Комплексный метаанализ рассматривал этот вопрос с участием 315 517 человек с СД 2 типа. В нем сообщается о значительном повышении риска заболеваемости всеми видами рака у пациентов, получавших ПСМ, по сравнению с пациентами, не получавшими их. Однако данные из двух других РКИ не смогли подтвердить такой результат [61].

Относительно конкретных локализаций рака у пациентов, принимающих ПСМ: результаты систематических метаанализов свидетельствуют о повышенном риске развития рака поджелудочной железы и гепатоцеллюлярного рака, а в отношении колоректального рака обнаружена только тенденция к его росту [62, 63, 64].

Не исключено, что противоречивость имеющихся данных связана с тем, что ПСМ представляют собой класс препаратов с различными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами.

Что касается доклинических данных, несколько таких исследований указывают на антимитогенный эффект ПСМ. В недавнем всеобъемлющем обзоре Pasello и другие авторы ссылаются на множество исследований, свидетельствующих об ингибирующем на рост опухоли эффекте глибенкламида и несколько исследований – гликлазида, но не показавших антимитогенный эффект глимепирида и глипизида. Однако авторы также указывают на наличие противоречивых эпидемиологических данных о заболеваемости раком у пациентов, получавших ПСМ [65].

Ретроспективное когортное исследование, проведенное с 568 пациентами, показало, что глибенкламид ассоциируется с более высокой смертностью из-за злокачественных новообразований по сравнению с гликлазидом [66]. В той же группе с участием пациентов, которые также принимали метформин, глибенкламид ассоциировался с более высокой смертностью, чем гликлазид, а также глимепирид [67]. Следует упомянуть, что существует несколько систематических исследований по влиянию ПСМ на риск развития рака любой локализации [68].

Таким образом, митогенные эффекты отдельных представителей СМ в настоящее время двусмысленны, что подчеркивает сохраняющийся спрос на РКИ для дальнейшего уточнения.

Глиниды

Механизм действия глинидов (репаглинид, натеглинид), как и у ПСМ, основан на ингибировании АТФ-зависимого калиевого канала в β -клетках поджелудочной железы, что приводит к высвобождению секреторных везикул инсулина. Следовательно, теоретически глиниды должны иметь побочные эффекты, аналогичные таковым у ПСМ.

В недавнем исследовании *in vitro* подтверждены антимитогенные свойства репаглинида [69]. В то же время исследование случай-контроль с 275 164 пациентами с СД 2

типа не смогло найти доказательств изменения риска развития онкологии при применении репаглинида по сравнению с инсулином и другими пероральными препаратами, включая метформин, ПСМ и ТЗД [70].

Таким образом, из-за отсутствия всесторонних исследований достоверной информации о потенциальном воздействии препаратов данной группы на заболеваемость раком и смертность нет.

Инкретин-терапия и риск развития рака

Инкретины – инсулинотропные гормоны кишечника, которые включают в себя глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП). Хорошо известно, что эндогенные инкретины стимулируют секрецию инсулина и подавляют секрецию глюкагона в ответ на перорально поступающую глюкозу [71]. Кроме того, они индуцируют пролиферацию β -клеток поджелудочной железы и регулируют клеточную дифференцировку и апоптоз [72, 73].

Терапия на основе инкретина представляет собой группу антигипергликемических препаратов, действие которых основано либо на активации рецептора ГПП-1, либо на ингибировании метаболизирующего ГПП-1 фермента дипептидилпептидазы IV (ДПП-4).

Агонисты ГПП-1

Два агониста ГПП-1 – экзенатид и лираглутид считаются безопасными и хорошо переносимыми ССП. Возникающие у некоторых больных при их применении тошнота и легкая гипогликемия, как правило, не ухудшают их общее состояние.

Однако в литературе имеются сообщения и о более тяжелых неблагоприятных последствиях, в частности, указания на повышение риска развития острого панкреатита, рака поджелудочной и щитовидной желез [74].

Так, гистологическое исследование поджелудочных желез крыс и мышей, получавших аГПП-1, обнаружило в них воспаление ацинусов и диспластические изменения [75]. Сообщается о связи между применением экзенатида и развитием острого панкреатита у пациентов, получавших его в течение 1 года [76]. Аналогичные указания встречаются во многих других отчетах, в т.ч. при использовании лираглутида [77-80]. Сказанное послужило основанием для внесения существующего риска развития острого панкреатита при применении аГПП-1 в базу данных FDA.

Кроме того, в немецкой нормативной базе данных было зарегистрировано 11 случаев рака поджелудочной железы при применении экзенатида, а Jeong и др. недавно опубликовали результаты восьми клинических испытаний фазы 3, где сообщалось о шести случаях панкреатита и пяти случаях рака в группе лираглутида, по одному случаю панкреатита в группах экзенатида и глимепирида, а также об одном случае рака в группе ситаглиптина [81, 82]. Положительная связь между применением лираглутида и развитием панкреатита или рака поджелудочной железы указывает на отсутствие доказательств долгосрочной безопасности агонистов ГПП-1.

В дополнение к риску панкреатита и рака поджелудочной железы при использовании аГПП-1 существует риск

развития медуллярного рака щитовидной железы, о чем сообщается в нескольких исследованиях *in vitro* и *in vivo* на грызунах. Впервые такое сообщение о лираглутиде и экзенатиде было сделано в 2009 году на основе доклинических токсикологических исследований в комитете FDA по надзору за эндокринными и метаболическими препаратами [83]. Однако следует отметить, что рецепторы ГПП-1 по-разному экспрессируются в С-клетках у грызунов и людей. У людей в противовес крысам экспрессия рецептора ГПП-1 в С-клетках щитовидной железы очень низкая [84]. Этим можно объяснить разный уровень восприимчивости крысиных и человеческих С-клеток к аГПП-1.

Высокая экспрессия рецептора ГПП-1 у крыс при длительном применении аГПП-1 приводила к выбросу у них кальцитонина, С-клеточной гиперплазии и образованию опухолей С-клеток. Данное явление у крыс имело дозозависимый характер [85-88]. У людей выброса кальцитонина, а у обезьян – пролиферации С-клеток при применении аГПП-1 не было обнаружено [89]. Тем не менее Elashoff и соавторы на основе базы данных FDA о зарегистрированных побочных эффектах сообщили о значительно повышенном риске развития рака щитовидной железы у пациентов, получавших экзенатид, который превышал таковой при применении розиглитазона [90].

Поскольку потенциальный риск панкреатита, рака поджелудочной и щитовидной желез при применении аГПП-1 не может быть исключен в настоящее время, перед их применением необходимо тщательное медицинское обследование в отношении положительного семейного анамнеза. Следует помнить, что для категории пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом следует рассматривать другие классы ССП.

Таким образом, на основании результатов исследований *in vitro*, проведенных на грызунах и людях, в настоящее время нельзя быть абсолютно уверенными в безопасности аГПП-1, особенно экзенатида, в отношении риска развития панкреатита, рака поджелудочной железы и медуллярного рака щитовидной железы.

Ингибиторы ДПП-4

Как известно, механизм действия ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) заключается в ингибировании фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), вследствие чего замедляется деградация инкретинов и продлевается действие эндогенных инкретинов. В результате этого стимулируется глюкозозависимая секреция инсулина, происходит подавление глюкагона [91]. Логично предположить, что из-за схожести механизма действия с таковым у аГПП-1 иДПП-4 могут иметь и похожие побочные эффекты.

В исследовании на грызунах с применением сверхтерапевтических доз было выявлено, что иДПП-4, в частности, ситаглиптин, повышают риск развития острого панкреатита, а Matveyenko и соавторы сообщили, что у одной из восьми крыс с СД 2 типа после лечения ситаглиптином в течение 12 недель наблюдалось увеличение оборота протоков поджелудочной железы, протокавая метаплазия [92].

На сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос, могут ли иДПП-4 быть безопасными у пациентов с СД 2 типа при их использовании в терапевтической дозе.

ровке. В нескольких исследованиях сообщалось о риске развития у людей рака при применении ИДПП-4 по сравнению с плацебо и другими активными лекарственными средствами. Так, Elashoff и др., используя базу данных FDA AERS для исследования связи между ситаглиптином и побочными эффектами, такими как панкреатит, рак поджелудочной железы, щитовидной железы или других видов рака, сообщили о повышенном риске панкреатита при применении ситаглиптина [93]. В то же время в ретроспективном когортном исследовании, в котором были проанализированы данные 786 656 пациентов, никакой ассоциации между использованием ситаглиптина и развитием острого панкреатита не было обнаружено, а в метаанализе, включавшем РКИ продолжительностью не менее 24 недель, не было выявлено связи между ИДПП-4 и заболеваемостью раком [94, 95]. Анализ 20 РКИ, включавших 9156 пациентов, не выявил повышенного риска развития панкреатита или злокачественных новообразований при терапии саксаглиптином [96]. В двух крупных клинических испытаниях: «Исследование сердечно-сосудистых исходов при терапии алоглиптином в сравнении со стандартным уходом» (EXAMINE, исследование алоглиптина) и «Оценка сосудистых исходов у пациентов с СД при терапии саксаглиптином» (SAVOR, исследование саксаглиптина), тоже не было выявлено высокой заболеваемости раком и панкреатитом по сравнению с плацебо, хотя целью данных исследований было изучение влияния ИДПП-4 на сердечно-сосудистые исходы, а не на заболеваемость раком [97, 98].

Итак, на данный момент сохраняются опасения относительно возможного повышенного риска развития панкреатита и рака поджелудочной железы при применении ИДПП-4, поскольку непоследовательные результаты могут быть объяснены ограничениями в виде краткой продолжительности наблюдения или недостаточной корректировки для таких факторов, как степень тяжести диабета [99, 100].

Для выяснения потенциального риска развития рака при применении ИДПП-4 необходимы дальнейшие долгосрочные РКИ с адекватными корректировками и подходящей статистической мощностью.

Ингибиторы натрийглюкозного котранспортера-2 (иSGLT-2)

Механизм действия препаратов данной группы основан на их способности подавлять активность фермента SGLT2, ответственного за обратное всасывание глюкозы в проксимальных отделах почечных канальцев, уровень экспрессии которого при СД2 типа повышен [101]. Данных о возможном риске развития рака при применении иSGLT-2 мало. Тем не менее имеется настороженность в плане повышенного риска развития рака мочевого пузыря, а также рака молочной железы при терапии дапаглифлозином, первым одобренным препаратом из данной группы. Основанием являются данные отчета FDA, согласно которым рак мочевого пузыря был диагностирован у девяти из 5478 пациентов, применявших дапаглифлозин, и только у одного из 3156 пациентов на плацебо. Также в опыте было выявлено девять случаев рака молочной железы по сравнению с одной женщиной в контрольной группе [102].

Таким образом, исходя из представленных FDA данных, на сегодняшний день нельзя исключать потенциальные проблемы в плане безопасности применения препаратов иSGLT-2, для решения которых необходимо проведение дополнительных адекватных долгосрочных клинических испытаний.

Тиазолидиндионы (ТЗД)

На сегодняшний день однозначного ответа на вопрос о влиянии ТЗД на риск развития рака, особенно конкретной локализации, не существует. Большинство отчетов, пытавшихся уточнить влияние ТЗД на заболеваемость и смертность от рака, не смогло уточнить долгосрочные последствия их применения при СД 2 типа из-за их относительно короткой продолжительности лечения.

Более того, существуют некоторые эпидемиологические исследования, которые свидетельствуют о возможном защитном эффекте розиглитазона в отношении развития рака.

В уже упомянутом ретроспективном исследовании случай-контроль, полученном из «Veterans Integrated Services Network 16» (VISN 16), в котором зарегистрировано 87 678 человек, получавших ТЗД (рози- или пиоглитазон), наблюдалось снижение риска рака легких на 33% по сравнению с не получавшими [103]. В этом же исследовании значительно снижался риск развития рака печени. Причем было обнаружено, что защитные эффекты препаратов были более сильными, когда их кумулятивная доза была выше, а продолжительность лечения более продолжительной.

В недавно опубликованном 6-летнем когортном исследовании популяций было зарегистрировано дозозависимое снижение риска развития рака у пациентов с диабетом, использовавших ТЗД, в отношении нескольких раковых заболеваний, включая колоректальный рак, рак молочной железы, головного мозга, матки, желудка, простаты, почек, легких и лимфатических узлов [104].

По данным FDA два представителя из группы тиазолидиндионов – розиглитазон и пиоглитазон оказывают антимитогенное действие при раке молочной железы и простаты, но из-за неблагоприятного эффекта на сердечно-сосудистую систему эти препараты ограничены в применении [105].

В то же время в общенациональном исследовании случай-контроль из Тайваня с 606 583 пациентами с СД 2 не было обнаружено никакой ассоциации между терапией ТЗД и заболеваемостью раком легких [106].

Еще в одном систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 334 307 пациентов с СД 2 типа, ТЗД не изменяли риск гепатоцеллюлярного рака [107].

Общеизвестен потенциальный митогенный эффект пиоглитазона в отношении рака мочевого пузыря, а троглитазон у крыс повышает риск развития гемагиосаркомы [108-111].

Важно отметить, что антигипергликемические препараты могут действовать не только как супрессоры, энхансеры или инициаторы роста раковых клеток, но также влиять на эффективность противораковой терапии. Так, имеется единственное сообщение о том, что розиглитазон

усиливает радиочувствительность клеток колоректального рака человека [112]. Однако сообщений о подобного рода исследованиях в доступной нам литературе не встретилось.

Вероятнее всего конкретное воздействие каждого отдельного представителя класса ТЗД на рак может отличаться и должно быть тщательно изучено.

Ингибиторы альфа-глюкозидазы

Препараты данной группы ингибируют панкреатическую α -амилазу и кишечную α -глюкозидазу, тем самым подавляют абсорбцию глюкозы в желудочно-кишечном тракте. Представителями класса являются акарбоза, миглитол и воглибоза.

Существует лишь несколько публикаций, касающихся исследования ингибиторов α -глюкозидазы и риска развития рака. В недавно опубликованном исследовании по контролю над случаями заболевания из базы данных Национального медицинского страхования Тайваня, в котором было зарегистрировано 116 пациентов с раком почки и 464 пациента в контрольной группе, была обнаружена значительная связь повышенного риска рака почки с использованием ингибиторов α -глюкозидазы [113]. Но данное исследование имело некоторые недостатки, а именно: небольшое число случаев и отсутствие корректировки для таких факторов, как курение, индекс массы тела, уровни гликемии и HbA1c.

В другом исследовании из Тайваня, включавшем 39 515 пациентов с недавно диагностированным СД 2 типа и 79 030 пациентов контрольной группы, выявлена связь между использованием ингибиторов α -глюкозидазы и меньшим риском развития рака печени [114].

Напротив, в ходе исследования в Барселоне с участием 1040 пациентов с любым видом рака и 3120 пациентов контрольной группы, основанном на когорте из 275 164 пациентов с СД 2 типа, не было выявлено связи между применением ингибиторов α -глюкозидазы и риском развития рака. Следует отметить, что по данным этого исследования ни один из ПССП, включая МФ, ПСМ, репаглинид, ТЗД, иДПП-4, а также некоторые виды инсулина, не инициировали риск развития рака [115].

Не было выявлено связи между использованием акарбозы и риском развития рака мочевого пузыря и щитовид-

ной железы в тайваньском исследовании, в котором принимали участие 495 199 мужчин и 503 748 женщин [116, 117].

Следовательно, с учетом опубликованных данных нет серьезной причины для беспокойства относительно заболеваемости раком при применении ингибиторов α -глюкозидазы. Что касается вышеупомянутых исследований, показывающих возможное участие ингибиторов α -глюкозидазы в развитии рака, то их данные нуждаются в уточнении.

ВЫВОДЫ

Поскольку у преобладающего большинства пациентов с СД 2 типа заболевание развивается на фоне гиперинсулинизма, ожирения, высокого артериального давления, а также воздействия целого ряда экологических, биологических, генетических факторов, стресса, которые сами могут влиять на инициацию и прогрессирование рака, можно утверждать, что пациенты с СД 2 типа независимо от выбранной сахароснижающей терапии имеют предшествующую склонность к развитию онкопатологии. И все же, как показали клинические исследования, описанные в данном обзоре, существует связь между СД 2 типа и риском развития рака при применении определенных групп ССП (иSGLT-2, ПСМ, ТЗД). Лишь по метформину были получены достоверные данные о его антимиогеномном и протективном эффектах. Следует отметить, что подавляющее большинство изученных исследований выполнялось с методическими погрешностями, что указывает на необходимость проведения крупных целенаправленных РКИ с большой выборкой и длительным периодом наблюдения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Marble A. Diabetes and cancer // *N Engl J Med.* – 1934. – Vol. 211. – P. 339-349. DOI: 10.1056/NEJM193408232110801.
- 2 LeRoith D., Novosyadlyy R., Gallagher E.J. et al. Obesity and type 2 diabetes are associated with an increased risk of developing cancer and a worse prognosis; epidemiological and mechanistic evidence // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* – 2008. – Vol. 116. – P. 4-6. DOI: 10.1055/s-2008-1081488
- 3 Huxley R., Ansary-Moghaddam A., de Gonzalez A.B. et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies // *Br J Cancer.* – 2005. – Vol. 92. – P. 2076-2083. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602619
- 4 Xu X., Wu J., Mao Y. et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8: e58079. DOI: 10.1371/journal.pone.0058079

REFERENCES

- 1 Marble A. Diabetes and cancer. *N Engl J Med.* 1934;211:339-49. DOI: 10.1056/NEJM193408232110801.
- 2 LeRoith D, Novosyadlyy R, Gallagher EJ, et al. Obesity and type 2 diabetes are associated with an increased risk of developing cancer and a worse prognosis; epidemiological and mechanistic evidence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116:4-6. DOI: 10.1055/s-2008-1081488
- 3 Huxley R, Ansary-Moghaddam A, de Gonzalez AB, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer.* 2005;92:2076-83. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602619
- 4 Xu X, Wu J, Mao Y, et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies. *PLoS One.* 2013;8:e58079. DOI: 10.1371/journal.pone.0058079

- 5 El Serag H.B., Hampel H., Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – Vol. 4. – P. 369–380. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.12.007
- 6 Lee J.Y., Jeon I., Kim J.W. et al. Diabetes mellitus and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Int J Gynecol Cancer.* – 2013. – Vol. 23. – P. 402–412. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31828189b2
- 7 Boyle P., Boniol M., Koechlin A. et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis // *Br J Cancer.* – 2012. – Vol. 107. – P. 1608–1617. DOI: 10.1038/bjc.2012.414
- 8 Zhang Z.H., Su P.Y., Hao J.H. et al. The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Int J Gynecol Cancer.* – 2013. – Vol. 23. – P. 294–303. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31827b8430
- 9 Larsson S.C., Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54. – P. 1013–1018
- 10 Luo W., Cao Y., Liao C. et al. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: a metaanalysis of 24 cohort studies // *Colorectal Dis.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1307–1312. DOI: 10.1111/bcp.12350
- 11 Schmid D., Behrens G., Jochem C. et al. Physical activity, diabetes, and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Epidemiol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 945–958. DOI: 10.1007/s10654-013-9865-0
- 12 Castillo J.J., Mull N., Reagan J.L. et al. Increased incidence of non-Hodgkin lymphoma, leukemia, and myeloma in patients with diabetes mellitus type 2: a meta-analysis of observational studies // *Blood.* – 2012. – Vol. 119. – P. 4845–4850. DOI: 10.1182/blood-2011-06-362830
- 13 Formisano P. Italy, Insulin and cancer revisited: a basic scientist perspective, EASD 2018. Berlin, Germany
- 14 Mussig K., Staiger H., Kantartzis K. et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of malignancy: is there a strategy to identify a subphenotype of patients with increased susceptibility to endogenous and exogenous hyperinsulinism? // *Diabet Med.* – 2011. – Vol. 28. – P. 276–286. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03132.x
- 15 Yang X., Ko G.T., So W.Y. et al. Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry // *Diabetes.* – 2010. – Vol. 59. – P. 1254–1260. DOI: 10.2337/db09-1371
- 16 Calle E.E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms // *Nat Rev Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – P. 579–591 DOI: 10.1038/nrc1408
- 17 Campbell P.T., Newton C.C., Patel A.V. et al. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35. – P. 1835–1844. DOI: 10.2337/dc12-0002
- 18 Coughlin S.S., Calle E.E., Teras L.R. et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults // *Am J Epidemiol.* – 2004. – Vol. 159. – Vol. 1160–1167. DOI:10.1093/aje/kwh161
- 19 Barone B.B., Yeh H.C., Snyder C.F. et al. Long-term allcause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *JAMA.* – 2008. – Vol. 300. – P. 2754–2764. DOI: 10.1001/jama.2008.824
- 20 Seshasai S.R., Kaptoge S., Thompson A. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 829–841. DOI: 10.1056/NEJMoa1008862
- 21 Noto H., Osame K., Sasazuki T. et al. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan // *J Diabetes Complications.* – 2010. – Vol. 24. – P. 345–353. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2010.06.004
- 5 El Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:369–80. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.12.007
- 6 Lee JY, Jeon I, Kim JW, et al. Diabetes mellitus and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23:402–12. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31828189b2
- 7 Boyle P, Boniol M, Koechlin A, et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2012;107:1608–17. DOI: 10.1038/bjc.2012.414
- 8 Zhang ZH, Su PY, Hao JH, et al. The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23:294–303. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31827b8430
- 9 Larsson SC, Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia.* 2011;54:1013–8
- 10 Luo W, Cao Y, Liao C, et al. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: a metaanalysis of 24 cohort studies. *Colorectal Dis.* 2012;14:1307-1312. DOI: 10.1111/bcp.12350
- 11 Schmid D, Behrens G, Jochem C, et al. Physical activity, diabetes, and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2013;28:945–58. DOI: 10.1007/s10654-013-9865-0
- 12 Castillo JJ, Mull N, Reagan JL, et al. Increased incidence of non-Hodgkin lymphoma, leukemia, and myeloma in patients with diabetes mellitus type 2: a meta-analysis of observational studies. *Blood.* 2012;119:4845–50. DOI: 10.1182/blood-2011-06-362830
- 13 Formisano P. Italy, Insulin and cancer revisited: a basic scientist perspective, EASD 2018. Berlin, Germany
- 14 Mussig K, Staiger H, Kantartzis K, et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of malignancy: is there a strategy to identify a subphenotype of patients with increased susceptibility to endogenous and exogenous hyperinsulinism? *Diabet Med.* 2011;28:276–86. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03132.x
- 15 Yang X, Ko GT, So WY, et al. Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes.* 2010;59:1254–60. DOI: 10.2337/db09-1371
- 16 Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:579-91. DOI: 10.1038/nrc1408
- 17 Campbell PT, Newton CC, Patel AV, et al. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. *Diabetes Care.* 2012;35:1835–44. DOI: 10.2337/dc12-0002
- 18 Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol.* 2004;159:1160–7. DOI:10.1093/aje/kwh161
- 19 Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Long-term allcause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:2754–64. DOI: 10.1001/jama.2008.824
- 20 Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364:829–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1008862
- 21 Noto H, Osame K, Sasazuki T, et al. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications.* 2010;24:345–53. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2010.06.004
- 22 Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, et al. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2011;17:616–28. DOI: 10.4158/EPI10357.RA.

- 22 Noto H., Tsujimoto T., Sasazuki T. et al. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Endocr Pract.* – 2011. – Vol. 17. – P. 616–628. DOI: 10.4158/EP10357.RA.
- 23 Goodwin P.J., Ennis M., Pritchard K.I. et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study // *J Clin Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 42–51. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.42
- 24 Gallagher E.J., Alikhani N., Tobin-Hess A. et al. Insulin receptor phosphorylation by endogenous insulin or the insulin analog AspB10 promotes mammary tumor growth independent of the IGF-I receptor // *Diabetes.* – 2013. – Vol. 62. – P. 3553–3560. DOI: 10.2337/db13-0249
- 25 Frasca F., Pandini G., Scalia P. et al. Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells // *Mol Cell Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 3278–3288
- 26 Vella V., Pandini G., Sciacca L. et al. A novel autocrine loop involving IGF-II and the insulin receptor isoform-A stimulates growth of thyroid cancer // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 245–254. DOI: 10.1210/jcem.87.1.8142
- 27 Frittitta L., Sciacca L., Catalfamo R. et al. Functional insulin receptors are overexpressed in thyroid tumors: is this an early event in thyroid tumorigenesis? // *Cancer.* – 1999. – Vol. 85. – P. 492–498. PMID: 1187048 PMID: 11376121
- 28 Papa V., Pezzino V., Costantino A. et al. Elevated insulin receptor content in human breast cancer // *J Clin Invest.* – 1990. – Vol. 86. – P. 1503–1510. PMID: PMC296896 PMID: 2243127
- 29 Heni M., Hennenlotter J., Scharpf M. et al. Insulin receptor isoforms A and B as well as insulin receptor substrates-1 and -2 are differentially expressed in prostate cancer // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. e50953
- 30 Shukla A., Grisouard J., Ehemann V. et al. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines // *Endocr Relat Cancer.* – 2009. – Vol. 16. – P. 429–441. DOI: 10.1677/ERC-08-0240
- 31 Shukla A., Enzmann H., Mayer D. Proliferative effect of Apidra (insulin glulisine), a rapid-acting insulin analogue on mammary epithelial cells // *Arch Physiol Biochem.* – 2009. – Vol. 115. – P. 119–126. DOI: 10.1080/13813450903008628
- 32 Draznin B. Mitogenic action of insulin: friend, foe or ‘frenemy’? // *Diabetologia.* – 2010. – Vol. 53. – P. 229–233. DOI: 10.1007/s00125-009-1558-6
- 33 Kurtzhals P., Schaffer L., Sorensen A. et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use // *Diabetes.* – 2000. – Vol. 49. – P. 999–1005. PMID: 10866053
- 34 Vigneri R., Vigneri P., Frittitta L. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 1761–1762. DOI: 10.1056/NEJMc1210553.
- 35 Rosenstock J., Fonseca V., McGill J.B. et al. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52. – P. 1971–1973. DOI: 10.1007/s00125-009-1452-2
- 36 Du X., Zhang R., Xue Y. et al. Insulin glargine and risk of cancer: a meta-analysis // *Int J Biol Markers.* – 2012. – Vol. 27. – P. 241–246. DOI: 10.5301/IJBM.2012.9349
- 37 Home P.D., Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52. – P. 2499–2506. DOI: 10.1007/s00125-009-1530-5
- 38 Tang X., Yang L., He Z. et al. Insulin glargine and cancer risk in patients with diabetes: a meta-analysis // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. e51814 doi: 10.1371/journal.pone.0051814
- 39 Sturmer T., Marquis MA, Zhou H, et al. Cancer incidence among those initiating insulin therapy with glargine versus human NPH insulin. *Diabetes Care.* 2013;36:3517–25. DOI: 10.2337/dc13-0263
- 40 Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia.* 2009;52:1732–44. DOI: 10.1007/s00125-009-1418-4
- 41 Simon D. Diabetes treatment with insulin glargine and risk of malignancy: methodological pitfalls and ethical issues. *Diabetologia.* 2010;53:204–5. DOI: 10.1007/s00125-009-1572-8
- 23 Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol.* 2002;20:42–51. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.42
- 24 Gallagher EJ, Alikhani N, Tobin-Hess A, et al. Insulin receptor phosphorylation by endogenous insulin or the insulin analog AspB10 promotes mammary tumor growth independent of the IGF-I receptor. *Diabetes.* 2013;62:3553–60. DOI: 10.2337/db13-0249
- 25 Frasca F, Pandini G, Scalia P, et al. Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol Cell Biol.* 1999;19:3278–88
- 26 Vella V, Pandini G, Sciacca L, et al. A novel autocrine loop involving IGF-II and the insulin receptor isoform-A stimulates growth of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:245–54. DOI: 10.1210/jcem.87.1.8142
- 27 Frittitta L, Sciacca L, Catalfamo R, et al. Functional insulin receptors are overexpressed in thyroid tumors: is this an early event in thyroid tumorigenesis? *Cancer.* 1999;85:492–8. PMID: 1187048 PMID: 11376121
- 28 Papa V, Pezzino V, Costantino A, et al. Elevated insulin receptor content in human breast cancer. *J Clin Invest.* 1990;86:1503–10. PMID: PMC296896 PMID: 2243127
- 29 Heni M, Hennenlotter J, Scharpf M, et al. Insulin receptor isoforms A and B as well as insulin receptor substrates-1 and -2 are differentially expressed in prostate cancer. *PLoS One.* 2012;7:e50953
- 30 Shukla A, Grisouard J, Ehemann V, et al. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16:429–41. DOI: 10.1677/ERC-08-0240
- 31 Shukla A, Enzmann H, Mayer D. Proliferative effect of Apidra (insulin glulisine), a rapid-acting insulin analogue on mammary epithelial cells. *Arch Physiol Biochem.* 2009;115:119–26. DOI: 10.1080/13813450903008628
- 32 Draznin B. Mitogenic action of insulin: friend, foe or ‘frenemy’? *Diabetologia.* 2010;53:229–33. DOI: 10.1007/s00125-009-1558-6
- 33 Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes.* 2000;49:999–1005. PMID: 10866053
- 34 Vigneri R, Vigneri P, Frittitta L. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes. *N Engl J Med.* 2012;367:1761–2. DOI: 10.1056/NEJMc1210553.
- 35 Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, et al. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia.* 2009;52:1971–3. DOI: 10.1007/s00125-009-1452-2
- 36 Du X, Zhang R, Xue Y, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a meta-analysis. *Int J Biol Markers.* 2012;27:241–6. DOI: 10.5301/IJBM.2012.9349
- 37 Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia.* 2009;52:2499–506. DOI: 10.1007/s00125-009-1530-5
- 38 Tang X, Yang L, He Z, et al. Insulin glargine and cancer risk in patients with diabetes: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7:e51814. DOI: 10.1371/journal.pone.0051814
- 39 Sturmer T, Marquis MA, Zhou H, et al. Cancer incidence among those initiating insulin therapy with glargine versus human NPH insulin. *Diabetes Care.* 2013;36:3517–25. DOI: 10.2337/dc13-0263
- 40 Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia.* 2009;52:1732–44. DOI: 10.1007/s00125-009-1418-4
- 41 Simon D. Diabetes treatment with insulin glargine and risk of malignancy: methodological pitfalls and ethical issues. *Diabetologia.* 2010;53:204–5. DOI: 10.1007/s00125-009-1572-8

- 39 Sturmer T., Marquis M.A., Zhou H. et al. Cancer incidence among those initiating insulin therapy with glargine versus human NPH insulin // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36. – P. 3517–3525. DOI: 10.2337/dcl3-0263
- 40 Hemkens L.G., Grouven U., Bender R. et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52. – P. 1732–1744. DOI: 10.1007/s00125-009-1418-4
- 41 Simon D. Diabetes treatment with insulin glargine and risk of malignancy: methodological pitfalls and ethical issues // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53. – P. 204–205. DOI: 10.1007/s00125-009-1572-8
- 42 Mannucci E., Monami M., Balzi D. et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 1997–2003. DOI: 10.2337/dcl0-0476
- 43 Pollak M.N. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning // *Cancer Discov*. – 2012. – Vol. 2. – P. 778–790. DOI: 10.1158/2159-8290
- 44 Zakikhani M., Blouin M.J., Piura E. et al. Metformin and rapamycin have distinct effects on the AKT pathway and proliferation in breast cancer cells // *Breast Cancer Res Treat*. – 2010. – Vol. 123. – P. 271–279. DOI: 10.1007/s10549-010-0763-9
- 45 Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain // *Biochem J*. – 2000. – Vol. 348. – Pt. 3. – P. 607–614. PMID:10839993 PMCID:PMC1221104
- 46 Dowling R.J., Zakikhani M., Fantus I.G. et al. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells // *Cancer Res*. – 2007. – Vol. 67. – P. 10804–10812. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2310
- 47 Alimova I.N., Liu B., Fan Z. et al. Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro // *Cell Cycle*. – 2009. – Vol. 8. – P. 909–915. DOI: 10.4161/cc.8.6.7933
- 48 Algire C., Zakikhani M., Blouin M.J. et al. Metformin attenuates the stimulatory effect of a high-energy diet on in vivo LLC1 carcinoma growth // *Endocr Relat Cancer*. – 2008. – Vol. 15. – P. 833–839. DOI: 10.1677/ERC-08-0038
- 49 Hirsch H.A., Iliopoulos D., Tschlis P.N. et al. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission // *Cancer Res*. – 2009. – Vol. 69. – P. 7507–7511. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2994.
- 50 Home P.D., Kahn S.E., Jones N.P. et al. Experience of malignancies with oral glucose-lowering drugs in the randomised controlled ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) and RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) clinical trials // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53. – P. 1838–1845. DOI: 10.1007/s00125-010-1804-y
- 51 Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 355. – P. 2427–2443. DOI: 10.1056/NEJMoa066224
- 52 Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H. et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 2125–2135. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60953-3
- 53 Hadad S., Iwamoto T., Jordan L. et al. Evidence for biological effects of metformin in operable breast cancer: a pre-operative, window-of-opportunity, randomized trial // *Breast Cancer Res Treat*. – 2011. – Vol. 128. – P. 783–794. DOI: 10.1007/s10549-011-1612-1
- 54 Decensi A., Puntoni M., Goodwin P. et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis // *Cancer Prev Res*. – 2010. – Vol. 3. – P. 1451–1461. DOI: 10.1158/1940-6207
- 42 Mannucci E., Monami M., Balzi D. et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010;33:1997–2003. DOI: 10.2337/dcl0-0476
- 43 Pollak MN. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning. *Cancer Discov*. 2012;2:778–90. DOI: 10.1158/2159-8290
- 44 Zakikhani M, Blouin MJ, Piura E, et al. Metformin and rapamycin have distinct effects on the AKT pathway and proliferation in breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123:271–9. DOI: 10.1007/s10549-010-0763-9
- 45 Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000;348(3):607–14. PMID:10839993 PMCID:PMC1221104
- 46 Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, et al. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res*. 2007;67:10804–12. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2310
- 47 Alimova IN, Liu B, Fan Z, et al. Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro. *Cell Cycle*. 2009;8:909–15. DOI: 10.4161/cc.8.6.7933
- 48 Algire C, Zakikhani M, Blouin MJ, et al. Metformin attenuates the stimulatory effect of a high-energy diet on in vivo LLC1 carcinoma growth. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15:833–9. DOI: 10.1677/ERC-08-0038
- 49 Hirsch HA, Iliopoulos D, Tschlis PN, et al. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res*. 2009;69:7507–11. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2994.
- 50 Home PD, Kahn SE, Jones NP, et al. Experience of malignancies with oral glucose-lowering drugs in the randomised controlled ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) and RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) clinical trials. *Diabetologia*. 2010;53:1838–45. DOI: 10.1007/s00125-010-1804-y
- 51 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427–43. DOI: 10.1056/NEJMoa066224
- 52 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373:2125–135. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60953-3
- 53 Hadad S, Iwamoto T, Jordan L, et al. Evidence for biological effects of metformin in operable breast cancer: a pre-operative, window-of-opportunity, randomized trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128:783–94. DOI: 10.1007/s10549-011-1612-1
- 54 Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res*. 2010;3:1451–61. DOI: 10.1158/1940-6207
- 55 Polozova LG. Therapy of diabetes mellitus type 2: time-proven efficiency. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2017;8(182):73–8 (In Russ.)
- 56 Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:915–28. DOI: 10.1038/nrc2536.
- 57 Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1766–77. DOI: 10.1007/s00125-009-1440-6.
- 58 Ruitter R, Visser LE, Herk-Sukel MP, et al. Lower risk of cancer in patients on metformin in comparison with those on sulfonylurea derivatives: results from a large populationbased follow-up study. *Diabetes Care*. 2012;35:119–24. DOI: 10.2337/dcl1-0857
- 59 Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*. 2006;29:254–8. PMID:16443869

- 55 Полозова Л.Г. Терапия сахарного диабета 2-го типа: эффективность, доказанная временем // «Медицина» (Алматы). – 2017. - №8 (182). – С. 73–78
- 56 Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia // *Nat Rev Cancer*. – 2008. – Vol. 8. – P. 915–928. DOI: 10.1038/nrc2536.
- 57 Currie C.J., Poole C.D., Gale E.A. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52. – P. 1766–1777. DOI: 10.1007/s00125-009-1440-6.
- 58 Ruiter R., Visser L.E., Herk-Sukel M.P. et al. Lower risk of cancer in patients on metformin in comparison with those on sulfonylurea derivatives: results from a large populationbased follow-up study // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35. – P. 119–124. DOI: 10.2337/dcl1-0857
- 59 Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P. et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 254–258. PMID:16443869
- 60 Ruiter R., Visser L.E., Herk-Sukel M.P. et al. Lower risk of cancer in patients on metformin in comparison with those on sulfonylurea derivatives: results from a large populationbased follow-up study // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35. – P. 119–124. DOI: 10.2337/dcl1-0857
- 61 Thakkar B., Aronis K.N., Vamvini M.T. et al. Metformin and sulfonylureas in relation to cancer risk in type II diabetes patients: a meta-analysis using primary data of published studies // *Metabolism*. – 2013. – Vol. 62. – P. 922–934. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.01.014
- 62 Singh S., Singh P.P., Singh A.G. et al. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 108. – P. 881–891. DOI: 10.1038/ajg.2013.5
- 63 Singh S., Singh H., Singh P.P. et al. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2013. – Vol. 22. – P. 2258–2268. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0429.
- 64 Singh S., Singh P.P., Singh A.G. et al. Anti-diabetic medications and risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 108. – P. 510–519. DOI: 10.1038/ajg.2013.7
- 65 Pasello G., Urso L., Conte P. et al. Effects of sulfonylureas on tumor growth: a review of the literature // *Oncologist*. – 2013. – Vol. 18. – P. 1118–1125. PMID: 24043597
- 66 Monami M., Balzi D., Lamanna C. et al. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2007. – Vol. 23. – P. 479–484. DOI: 10.1002/dmrr.736
- 67 Monami M., Luzzi C., Lamanna C. et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2006. – Vol. 22. – P. 477–482. DOI: 10.1002/dmrr.642
- 68 Soranna D., Scotti L., Zambon A. et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis // *Oncologist*. – 2012. – Vol. 17. – P. 813–822. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0462
- 69 El Sharkawi F.Z., El Shemy H.A., Khaled H.M. Possible anticancer activity of rosuvastatine, doxazosin, repaglinide and oxcabazepine // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2014. – Vol. 15. – P. 199–203. PMID:24528027
- 70 Simo R., Plana-Ripoll O., Puente D. et al. Impact of glucose-lowering agents on the risk of cancer in type 2 diabetic patients. The Barcelona case-control study // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – P. e79968. DOI: 10.1371/journal.pone.0079968
- 71 Drucker D.J. The biology of incretin hormones // *Cell Metab*. – 2006. – Vol. 3. – P. 153–165. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.01.004
- 72 Buteau J., Foisy S., Joly E. et al. Glucagon-like peptide 1 induces pancreatic beta-cell proliferation via transactivation of the epidermal growth factor receptor. // *Diabetes*. – 2003;52:124–32. PMID:12502502
- 73 Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. // *Mol Endocrinol*. – 2003;17:161–71. DOI: 10.1210/me.2002-0306
- 74 Ahmad SR, Swann J. Exenatide and rare adverse events. // *N Engl J Med*. – 2008;358:1970–1. PMID:18456920
- 75 Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A, et al. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. // *Diabetologia*. – 2010;53:153–9. DOI: 10.1007/s00125-009-1515-4.
- 76 Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. // *Diabetes Care*. – 2006;29:471. PMID:16443920
- 77 Ahmad SR, Swann J. Exenatide and rare adverse events. // *N Engl J Med*. – 2008;358:1970–1
- 78 Ayoub WA, Kumar AA, Naguib HS, et al. Exenatide-induced acute pancreatitis. // *Endocr Pract*. – 2010;16:80-3. DOI: 10.4158/EP09104.CRR.
- 79 Lee PH, Stockton MD, Franks AS. Acute pancreatitis associated with liraglutide. // *Ann Pharmacother*. – 2011;45:e22. DOI: 10.1345/aph.1P714.

- 72 Buteau J., Foisy S., Joly E. et al. Glucagon-like peptide 1 induces pancreatic beta-cell proliferation via transactivation of the epidermal growth factor receptor // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P. 124–132. PMID:12502502
- 73 Drucker D.J. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis // *Mol Endocrinol*. – 2003. – Vol. 17. – P. 161–171. DOI: 10.1210/me.2002-0306
- 74 Ahmad S.R., Swann J. Exenatide and rare adverse events // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 358. – P. 1970–1971. PMID:18456920
- 75 Nachnani J.S., Bulchandani D.G., Nookala A. et al. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53. – P. 153–159. DOI: 10.1007/s00125-009-1515-4.
- 76 Denker P.S., Dimarco P.E. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 471. PMID:16443920
- 77 Ahmad S.R., Swann J. Exenatide and rare adverse events // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 358. – P. 1970–1971
- 78 Ayoub W.A., Kumar A.A., Naguib H.S. et al. Exenatide-induced acute pancreatitis // *Endocr Pract*. – 2010. – Vol. 16. – P. 80–83. DOI: 10.4158/EP09104.CRR.
- 79 Lee P.H., Stockton M.D., Franks A.S. Acute pancreatitis associated with liraglutide // *Ann Pharmacother*. – 2011. – Vol. 45: e22. DOI: 10.1345/aph.1P714.
- 80 Elashoff M., Matveyenko A.V., Gier B. et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 141. – P. 150–156. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.018.
- 81 Spranger J., Gundert-Remy U., Stammerschulte T. GLP-1-based therapies: the dilemma of uncertainty // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 141. – P. 20–23. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.05.019.
- 82 Jeong K.H., Yoo B.K. The efficacy and safety of liraglutide // *Int J Clin Pharm*. – 2011. – Vol. 33. – P. 740–749. DOI: 10.1007/s11096-011-9552-8
- 83 Elashoff M., Matveyenko A.V., Gier B. et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 141. – P. 150–156
- 84 Bjerre K.L., Madsen L.W., Andersen S. et al. Glucagonlike Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation // *Endocrinology*. – 2010. – Vol. 151. – P. 1473–1486
- 85 Crespel A., De Boisvilliers F., Gros L. et al. Effects of glucagon and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide on C cells from rat thyroid and medullary thyroid carcinoma CA-77 cell line // *Endocrinology*. – 1996. – Vol. 137. – P. 3674–3680. DOI: 10.1210/endo.137.9.8756532
- 86 Vertongen P., Ciccarelli E., Woussen-Colle M.C. et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptors of types I and II and glucagon-like peptide-I receptors are expressed in the rat medullary carcinoma of the thyroid cell line 6/23 // *Endocrinology*. – 1994. – Vol. 135. – P. 1537–1542. DOI: 10.1210/endo.135.4.7925114
- 87 Kurosawa M., Sato A., Shiraki M. et al. Secretion of calcitonin from the thyroid gland increases in aged rats // *Arch Gerontol Geriatr*. – 1988. – Vol. 7. – P. 229–238. PMID:3178364
- 88 Wolfe H.J., Melvin K.E., Cervi-Skinner S.J. et al. C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma // *N Engl J Med*. – 1973. – Vol. 289. – P. 437–441. DOI: 10.1056/NEJM197308302890901
- 89 Bjerre K.L., Madsen L.W., Andersen S. et al. Glucagonlike Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation // *Endocrinology*. – 2010. – Vol. 151. – P. 1473–1486. DOI: 10.1210/en.2009-1272.
- 90 Elashoff M., Matveyenko A.V., Gier B. et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 141. – P. 150–156. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.018.
- 80 Elashoff M., Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141:150–6. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.018.
- 81 Spranger J, Gundert-Remy U, Stammerschulte T. GLP-1-based therapies: the dilemma of uncertainty. *Gastroenterology*. 2011;141:20–3. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.05.019.
- 82 Jeong KH, Yoo BK. The efficacy and safety of liraglutide. *Int J Clin Pharm*. 2011;33:740–9. DOI: 10.1007/s11096-011-9552-8
- 83 Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141:150–6
- 84 Bjerre KL, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagonlike Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*. 2010;151:1473–86
- 85 Crespel A, De Boisvilliers F, Gros L, et al. Effects of glucagon and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide on C cells from rat thyroid and medullary thyroid carcinoma CA-77 cell line. *Endocrinology*. 1996;137:3674–80. DOI: 10.1210/endo.137.9.8756532
- 86 Vertongen P, Ciccarelli E, Woussen-Colle MC, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptors of types I and II and glucagon-like peptide-I receptors are expressed in the rat medullary carcinoma of the thyroid cell line 6/23. *Endocrinology*. 1994;135:1537–42. DOI: 10.1210/endo.135.4.7925114
- 87 Kurosawa M, Sato A, Shiraki M, et al. Secretion of calcitonin from the thyroid gland increases in aged rats. *Arch Gerontol Geriatr*. 1988;7:229–38. PMID:3178364
- 88 Wolfe HJ, Melvin KE, Cervi-Skinner SJ, et al. C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1973;289:437–41. DOI: 10.1056/NEJM197308302890901
- 89 Bjerre KL, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagonlike Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*. 2010;151:1473–86. DOI: 10.1210/en.2009-1272.
- 90 Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141:150–6. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.018.
- 91 Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:2632–37. DOI: 10.2337/dc06-0703
- 92 Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin. *Diabetes*. 2009;58:1604–15. DOI: 10.2337/db09-0058.
- 93 Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141:150–6. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.018.
- 94 Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care*. 2010;33:2349–54. DOI: 10.2337/dc10-0482.
- 95 Monami M, Dicembrini I, Martelli D, et al. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:57–64. DOI: 10.1185/03007995.2011.602964.
- 96 Hirshberg B, Parker A, Edelberg H, et al. Safety of saxagliptin: events of special interest in 9156 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. Epub ahead of print 3 December 2013. DOI: 10.1002/dmrr.2502
- 97 White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889

- 91 Aschner P, Kipnes M.S., Luceford J.K. et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glyce-mic control in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 2632–2637. DOI: 10.2337/dc06-0703
- 92 Matveyenko A.V., Dry S., Cox H.I. et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58. – P. 1604–1615. DOI: 10.2337/db09-0058.
- 93 Elashoff M., Matveyenko A.V., Gier B. et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide1-based therapies // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 141. – P. 150–156. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.018.
- 94 Garg R., Chen W., Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective obser-vational pharmacy claims analysis // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 2349–2354. DOI: 10.2337/dc10-0482.
- 95 Monami M., Dicembrini I., Martelli D. et al. Safety of dipep-tidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Curr Med Res Opin*. – 2011. – Vol. 27. – P. 57–64. DOI: 10.1185/03007995.2011.602964.
- 96 Hirshberg B., Parker A., Edelberg H. et al. Safety of saxaglip-tin: events of special interest in 9156 patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Metab Res Rev*. Epub ahead of print 3 December 2013. DOI: 10.1002/dmrr.2502
- 97 White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 369. – P. 1327–1335. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1305889
- 98 Mosenzon O., Raz I., Scirica B.M. et al. Baseline charac-teristics of the patient population in the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2013. – Vol. 29. – P. 417–426. DOI: 10.1002/dmrr.2413.
- 99 Singh S., Chang H.Y., Richards T.M. et al. Glucagonlike pep-tide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreati-tis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study // *JAMA Intern Med*. – 2013. – Vol. 173. – P. 534–539. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2720.
- 100 Plosker G.L. Sitagliptin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus // *Drugs*. – 2014. – Vol. 74. – P. 223–242. DOI: 10.1007/s40265-013-0169-1
- 101 Базарбекова П.Б., Досанова А.К. Результаты исследо-вания EMPA-REG OUTCOME // *Медицина (Алматы)*. – 2018. – №6(192). – С. 30-32. DOI: 10.31082/1728-452X-2018-192-6-30-32
- 102 <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrug-sAdvisoryCommittee/UCM262994.pdf> UCM502074.pdf
- 103 Govindarajan R., Ratnasinghe L., Simmons D.L. et al. Thi-azolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes // *J Clin Oncol*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1476–1481. DOI:10.1200/JCO.2006.07.2777
- 104 Lin H.C., Hsu Y.T., Kachingwe B.H. et al. Dose effect of thiazolidinedione on cancer risk in type 2 diabetes mellitus patients: a six-year population-based cohort study // *J Clin Pharm Ther*. – 2014. – Vol. 39. – P. 354–360. DOI: 10.4103/sjg.SJG_295_17
- 105 Phielix E., Szendroedi J., Roden M. The role of metformin and thiazolidinediones in the regulation of hepatic glucose metabo-lism and its clinical impact // *Trends Pharmacol Sci*. – 2011. – Vol. 32. – P. 607–616. DOI: 10.1016/j.tips.2011.06.006.
- 106 Chang C.H., Lin J.W., Wu L.C. et al. Association of thiazoli-dinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 55. – P. 1462–1472. DOI: 10.1002/hep.25509.
- 107 Singh S., Singh P.P., Singh A.G. et al. Anti-diabetic medica-tions and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and
- 108 Mosenzon O, Raz I, Scirica BM, et al. Baseline characteristics of the patient population in the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29:417–26. DOI: 10.1002/dmrr.2413.
- 109 Singh S, Chang HY, Richards TM, et al. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:534–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2720.
- 110 Plosker GL. Sitagliptin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2014;74:223–42. DOI: 10.1007/s40265-013-0169-1
- 111 Bazarbekova RB, Dosanova AK. Results of the study EMPA-REG OUTCOME. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;6(192):30-32 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-192-6-30-32
- 112 Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Advisory-Committees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM262994.pdf> UCM502074.pdf
- 113 Govindarajan R, Ratnasinghe L, Simmons DL, et al. Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *J Clin Oncol*. 2007;25:1476–81. DOI:10.1200/JCO.2006.07.2777
- 114 Lin HC, Hsu YT, Kachingwe BH, et al. Dose effect of thiazolidinedione on cancer risk in type 2 diabetes mellitus patients: a six-year population-based cohort study. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39:354–60. DOI: 10.4103/sjg.SJG_295_17
- 115 Phielix E, Szendroedi J, Roden M. The role of metformin and thiazolidinediones in the regulation of hepatic glucose metabolism and its clinical impact. *Trends Pharmacol Sci*. 2011;32:607–16. DOI: 0.1016/j.tips.2011.06.006.
- 116 Chang CH, Lin JW, Wu LC, et al. Association of thiazolidinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus. *Hepatology*. 2012;55:1462–72. DOI: 10.1002/hep.25509.
- 117 Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and

meta-analysis // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 881–891. DOI: 10.1038/ajg.2013.5.

108 Duddy S.K., Parker R.F., Bleavins M.R. et al. p53 is not inactivated in B6C3F1 mouse vascular tumors arising spontaneously or associated with long-term administration of the thiazolidinedione troglitazone // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 1999. – Vol. 156. – P. 106–112. PMID 10198275

109 Duddy S.K., Gorospe S.M., Bleavins M.R. et al. Spontaneous and thiazolidinedione-induced B6C3F1 mouse hemangiosarcomas exhibit low ras oncogene mutation frequencies // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 1999. – Vol. 160. – P. 133–140. DOI: 10.1186/1471-2407-10-619

110 Herman J.R., Dethloff L.A., McGuire E.J. et al. Rodent carcinogenicity with the thiazolidinedione antidiabetic agent troglitazone // *Toxicol Sci.* – 2002. – Vol. 68. – P. 226–236. PMID 12075125

111 Jin M., Takahashi M., Moto M. et al. Carcinogenic susceptibility of rasH2 mice to troglitazone // *Arch Toxicol.* – 2007. – Vol. 81. – P. 883–894. DOI: 10.1007/s00204-007-0218-1

112 Chiu S.J., Hsiao C.H., Tseng H.H. et al. Rosiglitazone enhances the radiosensitivity of p53-mutant HT-29 human colorectal cancer cells // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2010. – Vol. 394. – P. 774–779. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.03.068.

113 Lai S.W., Liao K.F., Lai H.C. et al. Kidney cancer and diabetes mellitus: a population-based case-control study in Taiwan // *Ann Acad Med Singapore.* – 2013. – Vol. 42. – P. 120–124. PMID: 23604500

114 Chiu C.C., Huang C.C., Chen Y.C. et al. Increased risk of gastrointestinal malignancy in patients with diabetes mellitus and correlations with anti-diabetes drugs: a nationwide population-based study in Taiwan // *Intern Med.* – 2013. – Vol. 52. – P. 939–946. PMID: 23648711

115 Simo R., Plana-Ripoll O., Puente D. et al. Impact of glucose-lowering agents on the risk of cancer in type 2 diabetic patients. The Barcelona case-control study // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8: e79968 doi.org/10.1371/journal.pone.0079968

116 Tseng C.H. Diabetes and risk of bladder cancer: a study using the National Health Insurance database in Taiwan // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54. – P. 2009–2015. DOI: 10.1007/s00125-011-2171-z.

117 Tseng C.H. Thyroid cancer risk is not increased in diabetic patients // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7: e53096 doi.org/10.1371/journal.pone.0053096

115 Simo R., Plana-Ripoll O., Puente D, et al. Impact of glucose-lowering agents on the risk of cancer in type 2 diabetic patients. The Barcelona case-control study. *PLoS One.* 2013;8:e79968 doi.org/10.1371/journal.pone.0079968

116 Tseng CH. Diabetes and risk of bladder cancer: a study using the National Health Insurance database in Taiwan. *Diabetologia.* 2011;54:2009–15. DOI: 10.1007/s00125-011-2171-z.

117 Tseng CH. Thyroid cancer risk is not increased in diabetic patients. *PLoS One.* 2012;7:e53096. doi.org/10.1371/journal.pone.0053096