

Использование пероральных сахароснижающих препаратов и долгосрочный риск развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы

С.Н. Волков¹, Р.К. Михеев^{✉1}, О.Р. Григорян¹, В.И. Терещенко¹, В.С. Степанченко¹, Е.Н. Андреева^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. На сегодняшний день одна из наиболее серьезных угроз для мужского здоровья – проблема коморбидности доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и сахарного диабета 2-го типа (СД 2). Предполагаетсяотячающее влияние гипергликемии на выраженность обструкции нижних мочевыводящих путей. Клинически важный вопрос о характере влияния на выраженность симптомов ДГПЖ наиболее распространенных пероральных сахароснижающих препаратов – бигуанидов (метформина гидрохлорид) и производных сульфонилмочевины III поколения (глимепирид) – до сих пор не решен.

Цель. Оценить, влияет ли использование пероральных сахароснижающих препаратов на риск развития ДГПЖ путем сравнения риска ДГПЖ у мужчин с СД 2 разной степени медикаментозной компенсации (гликированный гемоглобин <7%; 7–<8%; >8%), получавших в качестве лечения монотерапию метформина гидрохлоридом (500, 1000, 2000 мг/сут) или глимепиридом (2, 4, 6 мг/сут) в период с 2012 по 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Материалы и методы. Проведены одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование, ретроспективный анализ стационарных и амбулаторных карт больных. Первично оцениваемые показатели: частота рецидивов ДГПЖ (по данным назначения соответствующих препаратов или установки диагноза ДГПЖ в стационаре), а также частота трансуретральной резекции ПЖ. Показатели приема метформина гидрохлорида и производных сульфонилмочевины сравнивали в целом и стратифицировали по 6-месячному уровню гликированного гемоглобина с использованием регрессии Кокса.

Результаты. У 95 пациентов, начавших лечение метформина гидрохлоридом, общая заболеваемость ДГПЖ за 10 лет составила 25,7% (25 случаев; 95% доверительный интервал – ДИ 24,2–27,1) в сравнении с 95 пациентами, получавшими препараты сульфонилмочевины: кумулятивная заболеваемость за 10 лет 27,4% (26 случаев; 95% ДИ 26,2–28,6), грубые коэффициенты риска ДГПЖ составили 0,82 (95% ДИ 0,76–0,88). Скорректированные коэффициенты риска в анализе ожидаемых результатов – 0,96 (95% ДИ 0,87–1,05), для трансуретральной резекции ПЖ скорректированные коэффициенты риска – 0,95 (95% ДИ 0,62–1,45). В анализе после лечения скорректированные коэффициенты риска ДГПЖ составили 0,90 (95% ДИ 0,80–1,01).

Заключение. По сравнению с производными сульфонилмочевины метформина гидрохлорид существенно не снижал частоту ДГПЖ у мужчин с СД 2.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сахарный диабет, метформин, глимепирид, урология

Для цитирования: Волков С.Н., Михеев Р.К., Григорян О.Р., Терещенко В.И., Степанченко В.С., Андреева Е.Н. Использование пероральных сахароснижающих препаратов и долгосрочный риск развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Consilium Medicum. 2024;26(12):815–819. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203023

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), связанная с возникновением патологических симптомов нижних мочевыводящих путей, является распространенным заболеванием, которым, по оценкам раз-

ных исследований, страдают около 20% мужчин в возрасте 30–79 лет [1]. Более того, воспаление ПЖ, вероятно, является ключевым фактором развития ДГПЖ, а также риска возникновения рака ПЖ. В настоящее время существует гипотеза о том, что инсулинорезистентность и гиперинсу-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Михеев Роберт Константинович** – аспирант, врач-эндокринолог лечебно-диагностического отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: iceberg1995@mail.ru; SPIN-код: 9767-8468

Волков Станислав Николаевич – канд. мед. наук, зав. лечебно-диагностическим отделением андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Григорян Ольга Рафаэлевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отделения эндокринной гинекологии Института репродуктивной медицины, проф. каф. эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». SPIN-код: 3060-8242

Терещенко Виталий Игоревич – врач уролог-андролог лечебно-диагностического отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Степанченко Владимир Сергеевич – врач уролог-андролог лечебно-диагностического отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Андреева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». SPIN-код: 1239-2937

[✉]**Robert K. Mikheev** – Graduate Student, Endocrinology Research Centre. E-mail: iceberg1995@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5826-3186

Stanislav N. Volkov – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-2049-2191

Olga R. Grigoryan – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0003-4979-7420

Vitaliy I. Tereshchenko – Urologist-Andrologist, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-4478-5968

Vladimir S. Stepanchenko – Urologist-Andrologist, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0003-2799-2241

Elena N. Andreeva – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre, Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0001-8425-0020

Oral glucose-lowering drugs and long-term risk of benign prostatic hyperplasia

Stanislav N. Volkov¹, Robert K. Mikheev^{✉1}, Olga R. Grigoryan¹, Vitaliy I. Tereshchenko¹, Vladimir S. Stepanchenko¹, Elena N. Andreeva^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Background. One of the most prominent threats for masculine health is comorbidity between benign prostatic hyperplasia (BPH) and diabetes mellitus type 2. Many publications suppose influence of hyperglycemia on lower urinary tract obstruction. Question about influence of the most common oral glucose-lowering drugs – biguanides (metformin hydrochloride) and third-generation sulfonylurea (glimepiride) has not been answered yet.

Aim. To assess whether glucose-lowering drugs affect risk of benign prostatic hyperplasia (BPH) in men with type 2 diabetes who initiated first-line treatment with either metformin or sulfonylurea monotherapy from 2012 until 2022 in the National Medical Research Center for Endocrinology.

Materials and methods. Single centre, retrospective, comparative study. Retrospective analysis of in-/outpatient medical cards. Primary outcome measures: Rates of subsequent BPH, identified based on community prescriptions for BPH-related treatment or hospital BPH diagnoses, and rates of transurethral resection of the prostate (TURP). Rates in metformin hydrochloride and sulfonylurea users were compared overall and stratified by 6-month haemoglobin A1c (HbA_{1c}) using Cox regression.

Results. In 95 metformin initiators with a median follow-up of 10 years, the 10-year cumulative BPH incidence was 25.7% (25 cases; 95% CI 24.2–27.1). Compared with 95 sulfonylurea users [median follow-up 8 years, 10-year cumulative incidence 27.4% (17 cases; 95% CI 16.2–38.6)], the crude HR for BPH was 0.83 (95% CI 0.77–0.89) and adjusted HR in the ITT analyses was 0.97 (95% CI 0.88–1.06). For TURP, the adjusted HR was 0.96 (95% CI 0.63–1.46). In the as-treated analysis, adjusted HR for BPH was 0.91 (95% CI 0.81–1.02).

Conclusion. Compared with sulfonylurea, metformin did not substantially reduce the incidence of BPH in men with diabetes.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, diabetes mellitus, metformin, glimepiride, urology

For citation: Volkov SN, Mikheev RK, Grigoryan OR, Tereshchenko VI, Stepanchenko VS, Andreeva EN. Oral glucose-lowering drugs and long-term risk of benign prostatic hyperplasia. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):815–819. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203023

линемия натошак являются промоутерами возникновения ДГПЖ, рака ПЖ и обструкции мочевыводящих путей [2]. Некоторые обсервационные исследования показали, что среди мужчин с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) применение метформина гидрохлорида снижает риск развития рака ПЖ по сравнению с использованием других сахароснижающих препаратов, в то время как другие четкой взаимосвязи не обнаружили [3–9]. Недавнее исследование показало, что метформин ингибирует пролиферацию эпителиальных клеток ПЖ человека [10] и таким образом может уменьшить развитие ДГПЖ и рака ПЖ. Однако в нескольких исследованиях, наоборот, изучалась связь между использованием метформина гидрохлорида и риском развития ДГПЖ у мужчин с СД. Когортное исследование, включавшее 192 457 мужчин с СД 2 и 259 995 человеко-лет наблюдения, не выявило связи между применением тиазолидиндионов или метформина гидрохлорида и новым медикаментозным или хирургическим лечением ДГПЖ по сравнению с применением препаратов сульфонилмочевины III поколения (глимепирида) [11], в то время как гипергликемия, малоподвижный образ жизни и плохое питание, по-видимому, в значительной степени способствуют развитию ДГПЖ и ухудшению качества мочеиспускания. Недавнее южнокорейское когортное исследование показало, что среди 211 648 мужчин с СД 2 и недавно диагностированной ДГПЖ при лечении метформина гидрохлоридом выявлен более низкий риск прогрессирования до необходимости выполнения аденомэктомии в сравнении с мужчинами без СД 2 или с мужчинами с СД 2, но без лечения метформина гидрохлоридом [12].

Сравнение эффектов различных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) в наблюдаемых исследованиях затруднено тем, что у разных препаратов различаются показания и противопоказания [13]. По сравнению с глимепиридом метформина гидрохлорид чаще принимают пациенты с ожирением и более высоким уровнем гиперинсулинемии [14]. По крайней мере с 2011 г. метформина гидрохлорид однозначно рекомендован в качестве первого препарата выбора при лечении СД 2 во многих странах

Европы и России; основанием тому являются результаты британского проспективного исследования UKPDS от 2008 и 2018 г. [15]. Уже в середине 2000-х годов Европейская ассоциация по изучению диабета и Американская диабетическая ассоциация рекомендовали использовать метформина гидрохлорид в качестве препарата 1-й линии [16, 17]. Гипотеза нашего исследования заключается в том, что использование метформина гидрохлорида у мужчин с СД 2 связано с более низкой частотой ДГПЖ по сравнению с глимепиридом.

Материалы и методы

Все пациенты разделены на 2 группы, получающие метформина гидрохлорид и получающие глимепирид не менее 6 мес (табл. 1). Мы использовали принцип отбора по целенаправленному лечению больных по группам; затем классифицировали пациентов как пролеченных, так что пациенты считались подвергшимися воздействию определенного ПССП с момента его первого назначения до последнего.

Нашим первичным исходом являлась ДГПЖ, впервые выявленная при выписке из стационара/на амбулаторном приеме; в качестве вторичного результата мы включили информацию о трансуретральной резекции ПЖ (ТУРП). Также мы идентифицировали всех пациентов, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с кодом диагноза задержки мочи, установленного впервые, поскольку задержка мочи может быть первым острым проявлением ДГПЖ либо нейрогенного мочевого пузыря. С целью исключения нейрогенного мочевого пузыря мы проанализировали связь ДГПЖ с острой задержкой мочи и исключили мужчин с неврологической патологией до начала наблюдения.

Степень тяжести СД оценивалась во время начала последующего наблюдения через 6 мес после первого лечения ПССП с учетом длительности заболевания диабетом, наличия макро- и микроангиопатий, гликемического контроля, т.е. последний показатель гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) измерен за год до начала наблюдения. Мы классифицировали пациентов на 3 группы в зависимости

от уровня HbA_{1c} : <7% (53 ммоль/моль), 7–8% (53–64 ммоль/моль), ≥8% (64 ммоль/моль) – на основе рекомендаций Американской диабетической ассоциации [18] и российских алгоритмов специализированной помощи больным СД (2022 г.) [19].

Мы также проанализировали информацию о наличии в анамнезе ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистых заболеваний, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и почечной недостаточности наряду с другими ковариантами, потенциально связанными с ДГПЖ и другими патологиями ПЖ: микро- и макроангиопатиями, не включенными в индекс коморбидности, продолжительностью заболевания СД (если госпитальный диагноз диабета установлен до начала приема ПССП), наличием ожирения, алкоголизмом, иммуносупрессией, приемом пероральных кортикостероидов и статинов, семейным положением как маркером социальной поддержки (замужем/никогда не состоял в браке/разведен/вдовец).

Статистический анализ

«Интересующим» исходом стал либо диагноз ДГПЖ, либо назначение препаратов для лечения ДГПЖ, либо острая задержка мочи, либо ТУРП.

Критериями исключения явились прекращение лечения метформина гидрохлоридом или глимепиридом и переход на другой препарат. Поскольку α-адреноблокаторы (α-АБ) могут использоваться по другим показаниям, кроме ДГПЖ, мы также провели анализ, в котором определили ДГПЖ либо как установленный диагноз ДГПЖ, либо как назначение ингибитора 5-α-редуктазы.

Мы рассчитали критерий риска для каждого случая ДГПЖ (с 95% доверительным интервалом – ДИ) и ТУРП, связанных с описанными выше критериями, используя регрессию Кокса, с началом приема сульфонилмочевины в качестве эталона, с поправкой на возраст, семейное положение, длительность СД, сопутствующую патологию, наличие микро- и макроангиопатий, уровень HbA_{1c} , достигнутый в начале наблюдения, ожирение, алкоголизм, прием глюкокортикоидов, статинов и календарный период первого лечения ДГПЖ; дополнительно мы стратифицировали по уровню HbA_{1c} , достигнутому в начале наблюдения.

Результаты

У 95 пациентов, начавших лечение метформина гидрохлоридом, со средним периодом наблюдения 10 лет общая заболеваемость ДГПЖ за 10 лет составила 25,7% (25 случаев; 95% ДИ 24,2–27,1) в сравнении с 95 пациентами, получавшим глимепирид: медиана наблюдения – 8 лет, кумулятивная заболеваемость за 10 лет – 27,4% (26 случаев; 95% ДИ 26,2–28,6). Средний возраст составлял 57 лет (межквартильный интервал – 49–65) в группе метформина гидрохлорида, 63 года (межквартильный интервал – 54–72) – в группе глимепирида. Помимо того, что они оказались моложе, у принимавших метформин выявлено относительно меньше осложнений в виде микроангиопатий (5,9% против 9,0%; 5 случаев против 9 случаев) и макроангиопатий (22,2% против 28,1%; 21 случай против 27 случаев). Средние уровни HbA_{1c} , достигнутые в начале наблюдения, являлись одинаковыми: 6,9% (52 ммоль/моль) и 6,8% (51 ммоль/моль). Распространенность ожирения оказалась самой высокой в группе метформина, в то время как распространенность других включенных сопутствующих заболеваний – выше у принимавших глимепирид. В группе метформина отмечена самая высокая распространенность использования статинов: 38,2% (36 человек) по сравнению с 27,7% (26 человек) в группе глимепирида, но у них выявлена несколько более низкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний.

Число пациентов, принимавших метформина гидрохлорид, с установленным диагнозом ДГПЖ составило 95 че-

Таблица 1. Распределение пациентов по демографическим признакам, степени компенсации углеводного обмена, коморбидным патологиям, абс. (%)

Характеристика	Метформин	Глимепирид
Общее число	95	95
Медианный возраст	57 (49–65)	63 (54–72)
<i>Группы по возрастам, лет</i>		
30–<50	24 (25,4)	13 (13,8)
50–<70	57 (60,0)	52 (54,8)
>70	14 (14,6)	30 (31,4)
<i>Семейное положение</i>		
Женат	58 (61,6)	62 (65,3)
Холост	16 (17,2)	11 (12,8)
Разведен	12 (13,6)	10 (11,0)
Вдовец	7 (5,6)	10 (10,0)
Нет данных	2 (2,0)	1 (0,8)
<i>Длительность заболевания СД</i>		
До 1 года	25 (26,5)	22 (22,9)
1–5 лет	10 (10,3)	8 (8,9)
>5 лет	4 (4,3)	5 (5,0)
<i>Диабетические осложнения</i>		
Микроангиопатии	5 (5,9)	9 (9,0)
Макроангиопатии	21 (22,2)	27 (28,1)
<i>Уровень HbA_{1c}, % (ммоль/л)</i>		
<7 (53)	37 (39,0)	35 (37,6)
7–<8 (53–<64)	18 (19,5)	15 (16,4)
>8 (64)	13 (14,2)	13 (14,1)
<i>Сопутствующие заболевания</i>		
Инфаркт миокарда	7 (7,7)	10 (10,5)
ХСН	4 (4,4)	7 (7,3)
Заболевания периферических сосудов	3 (3,3)	5 (5,7)
Заболевания мозговых сосудов	7 (7,6)	9 (9,2)
ХОБЛ	7 (7,7)	8 (9,0)
Рак	3 (3,5)	5 (6,1)
Ожирение	12 (12,7)	5 (5,3)
Алкоголизм	4 (4,7)	5 (5,5)
<i>Оценка индекса Чарлсона</i>		
0	45 (48,3)	44 (46,7)
1–2	40 (42,4)	36 (38,1)
>2	8 (9,3)	14 (15,2)
Применение статинов	36 (38,2)	26 (27,7)
Иммуносупрессия	1 (0,6)	1 (0,9)
Пероральные кортикостероиды	6 (5,8)	8 (8,3)

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

люек, что дает показатель риска на 1000 человеко-лет 5,30 (95% ДИ 4,56–6,04) и 10-летнюю кумулятивную заболеваемость 4,7% (95% ДИ 4,1–5,5). По сравнению с пациентами из группы глимепирида грубый показатель риска диагностирования ДГПЖ составил 0,62 (95% ДИ 0,53–0,74), а после коррективки – 0,87 (95% ДИ 0,70–1,08).

При сочетании задержки мочи и ДГПЖ скорректированный показатель риска составил 0,97 (95% ДИ 0,88–1,07). Для ТУРП скорректированный показатель риска – 0,96 (95% ДИ 0,63–1,46).

Когда мы провели стратификацию по уровню HbA_{1c} , %, в предварительном анализе, мы обнаружили несколько более низкий риск в виде диагноза ДГПЖ в группе метформина с уровнем HbA_{1c} <7% (53 ммоль/л) по сравнению с группой глимепирида с уровнем HbA_{1c} <7% (53 ммоль/л), скорректи-

Таблица 2. Стратификация рисков ДГПЖ у пациентов в зависимости от схемы сахароснижающей терапии и степени компенсации углеводного обмена

	HbA _{1c} <7% (53 ммоль/л); метформин 500 мг/сут или глимеипирид 2 мг/сут, показатель риска (95% ДИ)		7–<8% (53–<64 ммоль/л); метформин 1000 мг/сут или глимеипирид 4 мг/сут, показатель риска (95% ДИ)		>8% (64 ммоль/л); метформин 2000 мг/сут или глимеипирид 6 мг/сут, показатель риска (95% ДИ)	
	грубый	скорректированный	грубый	скорректированный	грубый	скорректированный
Предварительный анализ						
Метформин	0,77 (0,68–0,87)	0,90 (0,79–1,02)	0,85 (0,71–1,01)	1,02 (0,84–1,24)	0,91 (0,73–1,14)	1,06 (0,70–1,62)
Глимеипирид*	X	X	X	X	X	X
Заключительный анализ						
Метформин	0,74 (0,65–0,85)	0,86 (0,75–0,99)	0,77 (0,62–0,95)	0,94 (0,74–1,19)	0,89 (0,67–1,19)	0,98 (0,71–1,33)
Глимеипирид*	X	X	X	X	X	X

*Риск ДГПЖ у глимеипирида условно принят за 1.

рованный показатель риска – 0,90 (95% ДИ 0,79–1,02), в то время как не выявлено никакого положительного эффекта при градации HbA_{1c} ≥7% (53 ммоль/л).

Использование метода отсутствующих показателей вместо полного анализа для учета отсутствующих значений HbA_{1c} не повлияло на оценки. В предварительном анализе скорректированный риск ДГПЖ составил 0,96 (95% ДИ 0,89–1,05) при анализе отсутствующих данных и 0,96 (95% ДИ 0,87–1,05) – при полном анализе (табл. 2).

Обсуждение

В проведенном исследовании мы не смогли подтвердить нашу гипотезу о том, что у пациентов, принимавших метформина гидрохлорид, частота ДГПЖ оказалась значительно ниже, чем у тех, кто принимал глимеипирид. Результаты нашего исследования в значительной степени подтверждают предыдущие выводы, сделанные Н. Murff и соавт. (2014 г.) [11] об отсутствии общей связи между типом лечения ПССП и ДГПЖ в течение среднего периода наблюдения от 1,4 года. Поскольку мы дополнительно приняли во внимание гликемический контроль, наши результаты дополняют имеющиеся данные. Тем не менее у нашего исследования есть некоторые недостатки, которые следует учитывать. Мы идентифицировали мужчин с ДГПЖ частично по больничным диагностическим кодам, которые могут быть не совсем точными. Однако положительная прогностическая ценность других диагностических кодов в группе урогенитальных заболеваний составляет от 75 до 100%. Поскольку мы включали только мужчин, которые продолжали монотерапию метформином или глимеипиридом в течение первых 6 мес наблюдения, наши результаты не относятся к мужчинам с более тяжелыми стадиями диабета. Однако при проведении стратификации по достигнутому уровню HbA_{1c} мы не обнаружили никакого «защитного» эффекта метформина у пациентов с плохим гликемическим контролем. Мы включили медикаментозное лечение ДГПЖ, но, несмотря на то, что α-АБ являются терапией 1-й линии при симптоматической ДГПЖ, они имеют и другие показания, поэтому мы могли включить мужчин без ДГПЖ, но принимающих α-АБ. И хотя мы могли по этой причине переоценить частоту ДГПЖ, полученные данные оказались аналогичными даже при исключении пациентов с α-АБ из исследования.

При сравнении эффекта различных ПССП существует несколько методологических проблем, которые могут повлиять на наше исследование [19]. Мы классифицировали лечение ПССП на основе выбора лечения в течение первых 6 мес после начала лечения, применяя принцип лечения по группам. Поскольку пациенты могут переключаться между разными ПССП, этот подход, вероятно, приводит к неправильной классификации статуса лечения, что может привести к смещению результатов в сторону нуля. Однако мы обнаружили аналогичную тенденцию в наших результатах при использовании методов лечения. К сожалению,

показатели С-пептида недоступны для этого периода исследования, поэтому принять во внимание секрецию эндогенного инсулина оказалось невозможным. Нам также не хватало информации о факторах образа жизни, например курении среди пользователей глимеипирида по сравнению с пользователями метформина. Тем не менее связь между курением и ДГПЖ четко не установлена [20]. Факторы, связанные с нездоровым образом жизни и меньшей социальной поддержкой между пользователями метформина и глимеипирида, также могли повлиять на наши результаты.

Заключение

Метформина гидрохлорид, по-видимому, существенно не снижает риск ДГПЖ у мужчин с диабетом по сравнению с производными сульфонилмочевины III поколения (глимеипиридом). Из-за общих биологических механизмов ДГПЖ и рака ПЖ наши результаты также косвенно увеличивают неопределенность в отношении причинной роли метформина гидрохлорида в развитии рака ПЖ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы. С.Н. Волков – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Р.К. Михеев – сбор и обработка материала, написание текста; О.Р. Григорян – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; В.И. Терещенко – сбор и обработка материала, написание текста; В.С. Степанченко – сбор и обработка материала, написание текста; Е.Н. Андреева – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work. S.N. Volkov – study concept and design, data collection and processing, text writing; R.K. Mikheev – data collection and processing, text writing; O.R. Grigoryan – study concept and design, data collection and processing, text writing; V.I. Tereshchenko – data collection and processing, text writing; V.S. Stepanchenko – data collection and processing, text writing; E.N. Andreeva – study concept and design, text writing, text editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Maserejian NN, Chen S, Chiu GR, et al. Incidence of lower urinary tract symptoms in a population-based study of men and women. *Urology*. 2013;82(3):560-4. DOI:10.1016/j.urology.2013.05.009
- Hammarsten J, Peeker R. Urological aspects of the metabolic syndrome. *Nat Rev Urol*. 2011;8(9):483-94. DOI:10.1038/nrurol.2011.112
- El-Arabey AA, Abdalla M, Ali Eltayb W. Metformin: Ongoing Journey with Superdrug Revolution. *Adv Pharm Bull*. 2019;9(1):1-4. DOI:10.15171/apb.2019.001
- Haring A, Murtola TJ, Talala K, et al. Antidiabetic drug use and prostate cancer risk in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Scand J Urol*. 2017;51(1):5-12. DOI:10.1080/21681805.2016.1271353
- Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*. 2014;66(6):1012-20. DOI:10.1016/j.eururo.2014.04.027
- Kuo YJ, Sung FC, Hsieh PF, et al. Metformin reduces prostate cancer risk among men with benign prostatic hyperplasia: A nationwide population-based cohort study. *Cancer Med*. 2019;8(5):2514-23. DOI:10.1002/cam4.2025
- Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(9):1766-77. DOI:10.1007/s00125-009-1440-6
- Farmer RE, Ford D, Mathur R, et al. Metformin use and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: a cohort study of primary care records using inverse probability weighting of marginal structural models. *Int J Epidemiol*. 2019;48(2):527-37. DOI:10.1093/ije/dyz005
- Tsilidis KK, Capothanassi D, Allen NE, et al. Metformin does not affect cancer risk: a cohort study in the U.K. Clinical Practice Research Datalink analyzed like an intention-to-treat trial. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2522-32. DOI:10.2337/dc14-0584
- Wang Z, Xiao X, Ge R, et al. Metformin inhibits the proliferation of benign prostatic epithelial cells. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173335. DOI:10.1371/journal.pone.0173335
- Murff HJ, Roumie CL, Greevy RA, et al. Thiazolidinedione and Metformin Use and the Risk of Benign Prostate Hyperplasia in Veterans with Diabetes Mellitus. *J Mens Health*. 2014;11(4):157-62. DOI:10.1089/jomh.2014.0051
- 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. DOI:10.1371/journal.pone.0219394
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-98. DOI:10.1007/s00125-018-4729-5
- Ulrichsen SP, Mor A, Svensson E, et al. Lifestyle factors associated with type 2 diabetes and use of different glucose-lowering drugs: cross-sectional study. *PLoS One*. 2014;9(11):e111849. DOI:10.1371/journal.pone.0111849
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1963-72. DOI:10.2337/dc06-9912
- Andersen HL. Medicinsk kompendium. 16 ed. Copenhagen, Denmark: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2004.
- American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):S66-76. DOI:10.2337/dc20-S006
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. *Сахарный диабет*. 2021;24(15):1-148 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by II Dedov, MV Shestakova, AY Mayorov. 10th edition. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(15):1-148 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12802
- Xu H, Fu S, Chen Y, et al. Smoking habits and benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4565. DOI:10.1097/MD.0000000000004565

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.12.2024