



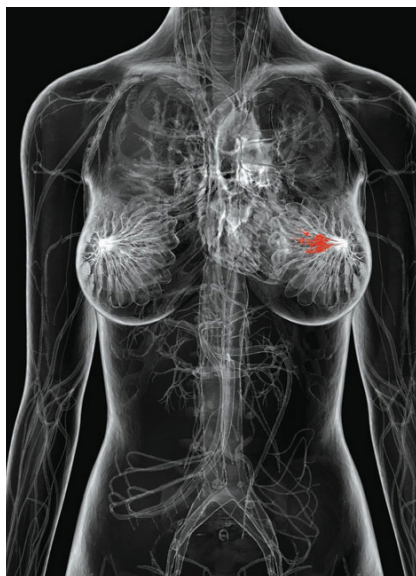
Penggunaan Jangka Panjang Metformin Menurunkan Risiko Kanker Payudara

Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa resistensi insulin atau diagnosis diabetes mellitus tipe 2 berkaitan dengan risiko terjadinya keganasan epithelial di antaranya kanker payudara *post-menopause*, prostat, kolon dan ginjal, meskipun adapula beberapa peneliti lain yang tidak menyetujuinya. Penelitian lain juga menunjukkan kadar insulin puasa yang tinggi pada wanita meningkatkan risiko kanker payudara, lebih lanjut pasien kanker payudara dan menderita pula diabetes mellitus, mortalitasnya lebih tinggi dibandingkan pasien kanker payudara non diabetes.

Oleh karena itu perbaikan resistensi insulin dan koreksi hiperinsulinemia mungkin dapat menjadi strategi yang efektif untuk menurunkan risiko kanker payudara dan menurunkan risiko mortalitas pada pasien kanker payudara dengan diabetes.

Landasan pemikirannya adalah bahwa diabetes tipe 2 memiliki karakteristik resistensi insulin dan hiperinsulinemia, dan insulin memiliki efek metabolik termasuk efek mitogenik diperantarai oleh reseptor IGF (*insulin like growth factor*)-1 dan reseptor insulin; sedangkan metformin bekerja memperbaiki hiperinsulinemia dan resistensi insulin terutama dengan menurunkan glukoneogenesis di hati dan meningkatkan ambilan glukosa darah ke otot. Penelitian *in vitro* menunjukkan pada sel kanker payudara metformin tidak hanya bekerja sebagai "*insulin sensitizing drug*" tetapi mampu sebagai penghambat pertumbuhan, diperantarai dengan upregulasi aktivitas AMP *activated protein kinase* (AMPK) dan menekan aliran sinyal pada mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*). Dengan hasil kerja tersebut diduga metformin akan secara langsung bekerja sebagai antitumor dengan mengaktifasi AMPK dan konsekuensi akhirnya akan mengganggu metabolisme sel kanker.

Berdasarkan hal di atas, peneliti di Inggris menggunakan data *General*



Practice Research Database (GPRD) untuk *case control analysis* menyelidiki hubungan antara penggunaan jangka panjang metformin dan obat hipoglikemik lainnya terhadap risiko berkembangnya kanker payudara.

Penelitian ini melibatkan 22.621 pasien wanita yang setidaknya menerima satu peresepan OHO (Obat Hipoglikemik Oral) dalam 1 penelitian. Dalam penelitian ini teridentifikasi 305 pasien terdiagnosis kanker payudara yang memenuhi kriteria inklusi dengan rata-rata usia 67,5 tahun pada saat kanker terdiagnosis, dengan kelompok kontrol (*matched*) adalah 1.153 wanita bebas dari kanker

Tabel 1. Karakteristik responden kelompok kasus dan kelompok kontrol

	Cases (N=305)		Controls (N=1153)		crude OR*	95% CI
	No	%	No	%		
Age, years						
<40	5	(1.6)	7	(0.6)	--	--
40-49	14	(4.6)	57	(4.9)	--	--
50-59	40	(13.1)	167	(14.5)	--	--
60-69	99	(32.5)	359	(31.2)	--	--
70-79	113	(37.0)	445	(38.6)	--	--
≥80	34	(11.2)	118	(10.2)	--	--
BMI (kg/m ²)						
<25	48	(15.7)	174	(15.1)	1.00 (ref.)	--
25-30	100	(32.8)	356	(30.9)	1.01	(0.68-1.48)
≥30	138	(45.3)	526	(45.6)	0.95	(0.65-1.38)
unknown	19	(6.2)	97	(8.4)	0.69	(0.38-1.27)
Smoking status						
non	190	(62.3)	677	(58.7)	1.00 (ref.)	--
current	32	(10.5)	168	(14.6)	0.71	(0.47-1.07)
past	71	(23.3)	245	(21.2)	1.08	(0.78-1.48)
unknown	12	(3.9)	63	(5.5)	0.66	(0.33-1.31)
Estrogen use						
non	220	(72.1)	902	(78.2)	1.00 (ref.)	--
1-19 Rx	49	(16.1)	174	(15.1)	1.18	(0.82-1.70)
≥20 Rx	36	(11.8)	77	(6.7)	2.10	(1.34-3.28)
Diabetes history in years						
<1	57	(18.7)	216	(18.7)	1.00 (ref.)	--
1-2	55	(18.0)	194	(16.8)	1.14	(0.74-1.76)
≥2	193	(63.3)	743	(64.5)	1.07	(0.74-1.54)
HbA1c, %						
<6.5	69	(22.6)	239	(20.7)	1.00 (ref.)	--
6.5-7.4	72	(23.6)	275	(23.9)	0.91	(0.62-1.33)
7.5-8.9	62	(20.4)	233	(20.2)	0.92	(0.62-1.39)
≥9	51	(16.7)	187	(16.2)	0.89	(0.58-1.38)
unknown	51	(16.7)	219	(19.0)	0.68	(0.42-1.10)
Renal failure						
CHF	10	(3.0)	43	(3.7)	0.78	(0.38-1.63)
CHF	15	(4.9)	88	(7.6)	0.65	(0.37-1.14)
IHD	60	(19.7)	218	(18.9)	1.09	(0.78-1.52)

OR = odds ratio, CI = confidence interval, BMI = body mass index, Rx = prescriptions, No = number, CHF = congestive heart failure, IHD = ischemic heart disease, *adjusted for age, gender, general practice and calendar time by matching



Tabel 2. Proporsi Kombinasi Antidiabetik pada Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol.

Antidiabetic drug use	Cases (n=305) (No, %)	Controls (n=1153) (No, %)
None	68 (22.3)	255 (22.1)
Insulin only	0 (0)	2 (0.1)
Sulfonylureas only	64 (21.0)	250 (21.7)
Metformin only	62 (20.3)	198 (17.3)
Insulin and sulfonylureas	7 (2.3)	25 (2.2)
Insulin and metformin	4 (1.3)	22 (1.9)
Sulfonylureas and metformin	55 (18.1)	263 (22.8)
Insulin, sulfonylureas and metformin	23 (7.5)	64 (5.5)
Else*	22 (7.2)	74 (6.4)

No = number

* any combination of above drugs with a thiazolidinedione, acarbose or a prandial glucose regulator

Karakteristik kelompok kasus dan kontrol sbb (tabel 1):

Proporsi usia, BMI, status merokok, penggunaan hormonal, riwayat diabetes, persentase kadar HbA1c dan fungsi jantung dan hati pada kedua kelompok sebanding.

Odd ratio pada kelompok non metformin adalah 1,03 (95% CI, 0,76-1,39) pada pemberian insulin, sulfonylurea, thiazolidinediones, sedangkan lama penggunaan metformin lebih dari 40 kali peresepan (5 tahun) menurunkan risiko kanker payudara dengan OR 0,44 (95% CI 0,24-0,82, p = 0,01).

Tabel 3. Korelasi Terjadinya Kanker Payudara pada Pasien Diabetes yang mendapatkan terapi OHO dan Insulin

Drug	Rx	Cases N=305	Controls N=1153	Unadj. OR	95% CI	Adj. OR†	95% CI	p‡
Metformin	none	140	540	1.00 (ref.)		1.00 (ref.)		
	1-9	64	205	1.21	(0.86-1.72)	1.20	(0.82-1.78)	0.35
	10-39	84	288	1.16	(0.85-1.60)	1.09	(0.76-1.55)	0.65
	≥40	17	120	0.55	(0.31-0.97)	0.44	(0.24-0.82)	0.01
Sulfonylureas	none	138	492	1.00 (ref.)		1.00 (ref.)		
	1-9	62	243	0.87	(0.61-1.23)	0.85	(0.58-1.24)	0.39
	10-39	71	292	0.87	(0.62-1.20)	0.79	(0.55-1.15)	0.22
	≥40	34	126	0.96	(0.62-1.49)	1.03	(0.62-1.69)	0.92
TZD	none	285	1084	1.00 (ref.)		1.00 (ref.)		
	1-4	4	24					
	5-9	4	15					
	≥10	12	30	1.59	(0.80-3.17)	1.76	(0.84-3.68)	0.13
Insulin	none	262	1022	1.00 (ref.)		1.00 (ref.)		
	1-9	18	49	1.51	(0.86-2.66)	1.74	(0.95-3.21)	0.07
	10-29	11	40	1.13	(0.57-2.26)	1.30	(0.62-2.70)	0.49
	≥30	14	42	1.35	(0.72-2.54)	1.51	(0.76-3.01)	0.24

OR = odds ratio, CI = confidence interval, Rx = prescriptions, TZD = thiazolidinediones

†adjusted for age, gender, general practice and calendar time by matching

‡adjusted for age, gender, general practice and calendar time by matching, and further adjusted for each other plus use of prandial glucose regulators, acarbose, estrogens, smoking, BMI, diabetes duration, and HbA1c

‡ p values relate to the adjusted model

Analisa lebih lanjut dengan mengeksklusi kelompok metformin yang juga mendapatkan insulin pada peresepan di atas 40, antara kelompok metformin dan non metformin didapatkan OR kelompok metformin 0,42 (95% CI 0,21-0,87, p = 0,02), sedangkan pada kelompok non metformin tidak ada perubahan.

SIMPULAN

Hasil observasi tersebut makin menguatkan bukti ilmiah pemberian metformin dalam periode lama nampaknya berkaitan dengan penurunan risiko kanker payudara, meskipun penelitian ini hanya berupa penelitian observasi sehingga kaitan langsung tidak dapat disimpulkan. ■ (ARI)

Drug	Rx	Cases (n=262)	Controls (n=1022)	Adj. OR	95% CI	P
Metformin	none	132	509	1.00 (ref.)		--
	1-9	55	172	1.40	(0.94-2.09)	0.10
	10-39	64	253	0.97	(0.67-1.42)	0.89
	≥40	11	88	0.42	(0.21-0.87)	0.02
Sulfonylureas	none	132	468	1.00 (ref.)		--
	1-9	49	208	0.90	(0.61-1.32)	0.58
	10-39	54	241	0.84	(0.57-1.24)	0.38
	≥40	27	105	1.11	(0.65-1.88)	0.70

OR = odds ratio, CI = confidence interval, Rx = prescriptions

*adjusted for age, gender, general practice and calendar time by matching, and further adjusted for each other plus use of prandial glucose regulators, acarbose, thiazolidinediones, estrogens, smoking, BMI, diabetes duration, and HbA1c.

REFERENSI

1. GW Landman et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes (ZODIAC-16). *Diabetes Care* 2009
2. M.Bodmer et al. Long term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. <http://care.diabetesjournals.org>