

ИНСУЛИНОЛЕЧЕНИЕ И ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ – ИМА ЛИ ВРЪЗКА МЕЖДУ ТЯХ?

М. Боянов

*Клиника по ендокринология, Катедра по вътрешни болести,
УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София*

Резюме. Захарният диабет се превръща в световна епидемия и в първостепенен приоритет на развитите здравеопазни системи. Болните с диабет тип 2 са по-възрастни хора, при които рискът от възникване на ракови заболявания е по-висок. Неслучайно вниманието на медицинската общественост беше привлечено от въпроса за евентуалната връзка между тези две големи групи заболявания. В обзора са разгледани част от данните, публикувани в хода на дебата за вида на прилагания инсулин и евентуалната канцерогенеза. Изложени са и основните изводи на консенсусния доклад на Американската диабетна асоциация, в който са обобщени основните схващания за връзката между затлъстяването, захарния диабет, провежданото антидиабетно лечение и риска от възникване или изява на злокачествени заболявания.

Ключови думи: *захарен диабет, инсулинолечение, канцерогенеза*

M. Boyanov. INSULIN TREATMENT AND CANCER – IS THERE A LINK?

Summary. Diabetes mellitus is becoming a wide spread epidemic and a major priority of the developed health care systems. Type 2 diabetics are elderly and therefore the risk for cancer is higher. That is why the medical community has been focused on the possible link between these two major illnesses. This review displays some of the data published during the debate about the insulin type and the possible cancer genesis. Shown are the main conclusions of the American Diabetes Association Consensus Report on the link between obesity, diabetes, the antidiabetic treatment and the risk for cancer induction or progression.

Key words: *diabetes mellitus, insulin treatment, carcinogenesis*

Увод

Превръщането на захарния диабет в световна епидемия налага приоритетното внимание на развитите здравни системи. Международната диабетна федерация (IDF) съобщава, че **абсолютният брой на диабетиците ще нарасне с над 50% за по-малко от 20 години**. Към тях се прибавят и хората с нарушен

глюкозен толеранс – 7.5%, или 308 млн. души през 2007 г., които ще станат 8.0%, или 418 млн. души през 2025 г. Днес се предполага, че **честотата на захарния диабет у нас е между 3 и 5% от възрастното население (т.е. 300-400 000 души).**

Около 91-92% от диабетиците са със захарен диабет тип 2; повечето от тях имат и затлъстяване. По принцип болните с диабет тип 2 са по-възрастни хора, при които рискът от възникване на ракови заболявания е по-висок. Неслучайно вниманието на медицинската общественост беше привлечено от въпроса за евентуалната връзка между тези две големи нозологични единици.

В хода на оживените дебати се стигна до **консенсусния доклад на Американската диабетна асоциация, в който се разглеждат и обобщават основните схващания за връзката между затлъстяването, захарния диабет, провежданото антидиабетно лечение и риска от възникване или изява на злокачествени заболявания (табл. 1) [5].**

Таблица 1. Основни изводи в консенсусния доклад на Американската диабетна асоциация, касаещи връзката захарен диабет, антидиабетно лечение и канцерогенеза [по 5]

- Захарен диабет (главно тип 2) се асоциира с повишена честота на някои карциноми (чернодробен, панкреасен, ендометриален, колоректален и мамарен) и с понижена честота на карцином на простатата.
- Възможните механизми за канцерогенезата включват хиперинсулинемията, хипергликемията и хроничното възпаление.
- Здравословното хранене, физическата активност и контролът на телесното тегло подобряват прогнозата на самия захарен диабет тип 2 и някои форми на карциноми.
- Диабетиците следва да бъдат скринирани за злокачествени заболявания подобно на останалите си връстници.
- Наличните данни за връзка между различни антидиабетни лекарства и повишена/понижена честота на злокачествени заболявания са все още недостатъчно убедителни.
- Независимо от недостига на данни може да се предполага, че лечението с метформин понижава риска от поява на злокачествени заболявания, а лечението с екзогенен инсулин го повишава.
- Рискът от канцерогенеза не би следвало да бъде водещ фактор при подбора на антидиабетно лечение. В специфични подгрупи обаче този въпрос заслужава по-внимателно обмисляне.
- В полето диабет – канцерогенеза остават редица нерешени въпроси – обект на бъдещи проучвания.

Дискусията за връзката между затлъстяването, захарния диабет, провежданото антидиабетно и по-специално инсулиново лечение и появата на злокачествени заболявания получи своя тласък за развитие от 4 публикации в списание *Diabetologia* (2009 г.) [1, 2, 7, 9]. Става дума за германско, шведско, шотландско и английско проучване за връзка между прилагания вид инсулин за лечение на захарния диабет и честотата на поява на различни видове неоплазми сред диабетиците. Безпокойство предизвиква основно твърдението за повишена асоциация между приложението на инсулин Glargine (Lantus®) и появата на различни видове рак сред диабетиците. Всички тези проучвания са ретроспективни и обсервационни и обобщават данни от различни здравноосигурителни фондове. В едно от тях категорично се отхвърля тезата за възможна статистическа връзка между приложението на инсулин Glargine и появата на рак при пациентите, но останалите 3 дават противоречиви сигнали за възможния характер на подобна връзка. Основните характеристики и изводи на тези проучвания са обобщени в табл. 2.

В публикуваните след това обзори по въпроса се обръща внимание на редица научни и епидемиологични недостатъци на посочените проучвания [16]. Така например S. Pocock и L. Smeeth правят повторен и по-различен анализ на данните от посочените проучвания (табл. 3) и смятат, че тревогата около инсулин Glargine е безпочвена [12].

Въпреки това Европейската агенция за медицински продукти (ЕМЕА) прави изявление, в което обръща внимание, че „наличните за момента данни не позволяват да се приеме или отхвърли категорично хипотезата за връзка между лечението с инсулин Glargine и регистрираните случаи на рак, но въпросът налага допълнително проучване“. ЕМЕА не препоръчва замяна на този вид инсулин с друг, но приема, че диабетиците, които го получават, имат право да знаят, че въпросът за възможна негова канцерогенност се проучва.

Всички тези дебати налагат критично осмисляне на наличните *in vitro* и *in vivo* данни за връзката между захарния диабет, антидиабетното лечение и канцерогенезата и дават възможност да се избистрят поредица от ясни твърдения, касаещи този изключи-

телно важен въпрос в диабетологията. В обзора са разгледани само някои от най-значимите публикации, натрупани по въпроса, през последните няколко години.

Таблица 2. Основни характеристики и изводи на алармиращите проучвания, изследващи ретроспективно връзката между приложението на инсулин Glargine и появата на карциноми сред лекуваните диабетици

Проучване	Брой пациенти	Основни резултати	Основни изводи
J. M. Jonasson et al. – Швеция [9]	114 841	Самостоятелна употреба на Glargine спрямо други инсулини и съчетания – отн. риск за Са на гърдата 1.99, за стомашно-чревен – 0.93 (n.s.), за простата – 1.27 (n.s.), Са въобще – 1.07 (n.s.)	Повишена заболяемост на жените от карцином на гърдата
L. G. Hemkens – Германия [7]	127 031	Glargine спрямо човешки инсулин при дневна доза 10 UI – риск за рак, hazard ratio = 1.09 (n.s.), при 30 UI – HR = 1.19, при 50 UI – HR = 1.31	Положителна връзка между инсулинова доза и заболяемост от рак въобще; при Glargine – още по-силна
H. M. Colhoun et al. – Шотландия [1]	49 104	Еднаква честота на неоплазми въобще в сравнение с другите инсулини. Glargine самостоятелно в сравнение с други инсулини – HR за неоплазма = 1.55, съчетанието с друг инсулин понижен HR = 0.81 (n.s.)	Няма повишен риск за неоплазми въобще при Glargine. При рак на млечната жлеза – по-скоро уклон в подбора (bias)
C. J. Curie et al. – Великобритания [2]	62 809	Повишен риск за рак в прогресия: метформин < СУП < инсулин. HR за рак базален инсулин спрямо Glargine 1.24	Няма повишена честота на рак при инсулинови аналози, сравнени с човешки инсулини

Таблица 3. Риск за злокачествени заболявания при пациенти на инсулин Glargine в сравнение с други инсулини в проспективните проучвания [по 12]

	Сравнение със:	Риск, hazard ratio
Германия	Човешки инсулин	0.86
Великобритания	Човешки инсулин	0.81 (n.s.)
Швеция	Човешки инсулин	1.07 (n.s.)
Шотландия	Човешки инсулин	1.02 (n.s.)

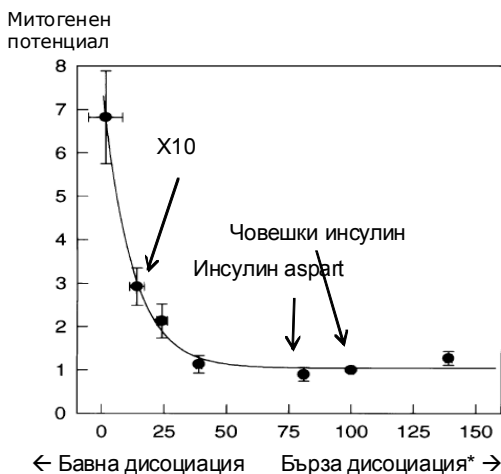
Видове инсулини и канцерогенеза

Експериментални данни – *in vitro* и върху клетъчни линии

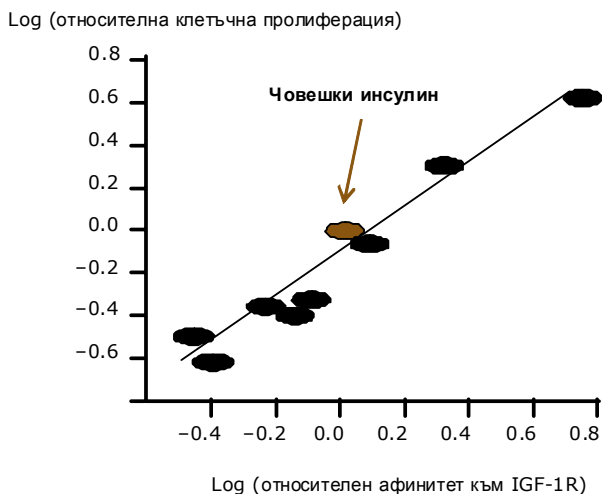
Въпросът за евентуалния растежен потенциал на инсулина като анаболен хормон се изследва задълбочено от поне 2 десетилетия. При това се натрупват големи масиви от данни *in vitro* и *in vivo*. В основата на съвременната концепция за метаболитните и митогенните свойства на различните видове инсулини стоят 2 хипотези:

1. За връзката между продължителността на свързване с инсулиновия рецептор и очакваната метаболитна ефективност на инсулина. Класически труд е публикацията на В. F. Hansen и сътр., които изследват скоростта на дисоциация на различни видове инсулини от рецептора им и определят съотношение метаболитно/митогенно въздействие (фиг. 1). Така те установяват, че инсулиновият аналог Aspart е сравним с човешкия инсулин, докато изоставеният вече аналог X10 е с висока митогенна активност [6].

2. За връзката между афинитета на свързване на инсулина с рецептора за IGF-1 и пролиферативния отговор към дългодействащите аналози *in vivo*. По този въпрос базисна е публикацията на W. D. Kohn и сътр. (фиг. 2) [10].



Фиг. 1. Скорост на дисоциация от инсулиновия рецептор α – митогенен ефект на инсулиновите аналози [по 6]



Фиг. 2. Скорост на дисоциация от инсулиновия рецептор α – митогенен ефект на инсулиновите анализи [по 10]

Много са публикациите, които разглеждат данни за въздействието на инсулините *in vitro*, но тук ще бъдат цитирани някои от най-важните. М. Pollak и D. Russel-Jones правят обобщение на няколко проучвания (включително двете споменати по-горе) и предлагат следната сравнителна таблица за метаболитната и митогенната сила на различни видове инсулини (табл. 4) [13].

Таблица 4. Сравнение на свързването на различни видове инсулини с инсулиновия и IGF-1 рецептора [по 13]

Вид инсулин	Афинитет към инсулиновия рецептор (%)	Дисоциация от инсулиновия рецептор (%)	Метаболитна сила – липогенеза (%)	Афинитет към рецептора за IGF-1 (%)	Митогенна сила (%)
Човешки	100	100	100	100	100
Aspart	92 ± 6	81 ± 8	101 ± 2	81 ± 9	58 ± 22
Lispro	84 ± 6	100 ± 11	82 ± 3	156 ± 16	66 ± 10
Glargine	86 ± 3	152 ± 13	60 ± 3	641 ± 51	783 ± 132
Detemir	46 ± 5	204 ± 9	27	16 ± 1	11

Въз основа на своите данни авторите правят извода, че различните видове инсулини вероятно се асоциират с различна сте-

пен на повлияване на карциногенезата, но че данните от проучванията *in vitro* не могат да се прехвърлят автоматично в клиничната практика, а са нужни задълбочени проспективни и достатъчно продължителни клинични проучвания по този въпрос.

Много интересна *in vitro* разработка е тази на М. Sommerfeld и сътр., които изследват различната митогенност на инсулин Glargine и неговите метаболити [17]. Те използват данните за превръщането в организма на една значителна част от инсулин Glargine в интермедиерен метаболит, а след това – в метаболит M1 и метаболит M2. След това те разглеждат поотделно свързването с инсулиновия рецептор α и β и рецептора за IGF-1 и последващото им автофосфорилиране, с произлизащите от това метаболитна и митогенна сила (табл. 5) [17].

Таблица 5. Сравнение на свързването на инсулин Glargine и неговите метаболити с инсулиновите и IGF-1 рецептори с последваща метаболитна и митогенна активност [по 17]

Вид инсулин	Автофосфорилиране инсул. рецептор α EC ₅₀ , nmol/l	Автофосфорилиране инсул. рецептор β EC ₅₀ , nmol/l	Метаболитна сила EC ₅₀ , nmol/l	Автофосфорилиране рецептор за IGF-1 EC ₅₀ , nmol/l	Митогенна сила EC ₅₀ , nmol/l
Човешки	11.0 ± 1.3	11.7 ± 1.4	0.045 ± 0.003	447 ± 38.7	12.25 ± 0.27
Glargine	18.4 ± 2.4	23.6 ± 2.1	0.066 ± 0.005	87.5 ± 10	1.61 ± 0.26
Glargine IM	23.1 ± 2.7	20.9 ± 1.3	0.098 ± 0.012	179 ± 19.6	3.75 ± 0.31
Glargine M1	18.6 ± 2.5	18.1 ± 1.7	0.139 ± 0.009	644 ± 56.9	16.25 ± 2.35
Glargine M2	19.2 ± 1.6	21.4 ± 2.3	0.087 ± 0.007	485 ± 43.6	17.90 ± 6.50

Забележка: EC₅₀ = 50% от концентрацията, достигаща максимален резултат. Измерва се в nmol/l и веществото е толкова по-потентно, колкото по-ниска е тя – т.е. 50% от максималното му действие се проявява при по-ниски абсолютни концентрации

Въз основа на тези данни авторите правят извода, че в човешкия организъм въздействието на инсулин Glargine се опосредства главно от метаболитите му, които за разлика от него имат по-малка метаболитна сила, но и значително понижена митогенна способност. Така според авторите данните за повишената митогенност на оригиналната молекула на Glargine не могат пряко да се свързват с очакван клиничен резултат [17].

Продължават и опитите за оценка на въздействието на инсулиновите аналози върху клетъчни линии от различни карциноми. D. Weinstein и сътр. изследват ефектите върху култивирани клетки от колоректален, простатен и мамарен карцином и установяват, че Glargine, Detemir и Lispro имат ефекти, наподобяващи действието на IGF-1 (например антиапоптоза) [18]. Инсулин Glargine е индуцирал фосфорилиране на двата рецептора (инсулинов и IGF-1) и на поредица от сигнални каскади (MAPK и PI3-AKT). Така авторите обосновават нуждата от допълнителни проучвания на различния молекулен профил на безопасност на инсулиновите аналози. Подобни резултати върху клетъчни линии от карцином на млечната жлеза получават и A. Shukla и сътр. – те смятат, че за разлика от човешкия инсулин и другите инсулинови аналози инсулин Glargine активира силно рецептора за IGF и MAP киназите в клетки от типа MCF7 и поради това е силен митоген за този вид клетки [15].

В обобщение, изобилието от данни за въздействието на различните инсулини *in vitro* е много голямо. Ето защо от особено значение са данните от клинични проучвания – такива също се натрупват все повече, така че ще бъдат цитирани само някои от тях.

Клинични данни от големи обсервационни ретроспективни проучвания

A. Dejgaard прави метаанализ на 8693 болни с диабет тип 1 и тип 2, които са участвали в клиничните програми на Novo Nordisk [3]. Така той сравнява 16 проучвания, в които с NPH инсулин са лекувани 2661 пациенти, а с Detemir – 3983, и установява, че съотношението на шансовете (odds ratio, OR) за поява на малигнено заболяване е два пъти по-ниско с инсулин Detemir в сравнение с интермедиерния човешки инсулин. Освен това са сравнени 1219 пациенти, лекувани с Detemir, и 830 пациенти – с инсулин Glargine. При това второ сравнение отново профилът на безопасност е в посока на инсулин Detemir, но без да се достига статистическа значимост.

В проучване по типа случай-контрола E. Maricci и сътр. не намират повишена честота на канцерогенеза при сравнение между

човешки инсулин и инсулини Aspart и Lispro, но установяват такава за инсулин Glargine – при дози над 0.3 IU/kg тегло и при по-млади индивиди [11]. Повишено OR се установява за карцином на млечната жлеза, белия дроб, панкреаса и хемопоезата. Методологията на това проучване обаче е критикувана от други автори.

J. Rosenstock и сътр. съобщават данни от 5-годишно открито рандомизирано проучване върху 1017 пациенти и намират сходен риск за поява на злокачествено заболяване при лечение с инсулин Glargine и NPH инсулин [14].

P. D. Home и P. Lagarenne правят метаанализ на рандомизираните клинични проучвания с инсулин Glargine, ползвайки базата за фармакологична бдителност на Sanofi-Aventis [8]. В своя анализ те включват данни на 10 880 пациенти (5657 лекувани с Glargine, 5223 – сравнителна група) и не намират статистическата значима промяна в честотата на карциномите на кожата (relative risk, RR = 1.85, n.s.), стомашно-чревния тракт (RR = 1.38, n.s.), колона/ректума (RR = 0.55, n.s.) и млечната жлеза (RR = 0.62, n.s.).

Особено балансирано мнение изказват K. L. Edwards и сътр. от името на Американската колегия по клинична фармация [4]. Те заявяват, че **„изтъкваната връзка между инсулин Glargine и канцерогенезата е основана на оскъдни и слаби данни, но заслужава допълнителни проучвания и са нужни разширени постмаркетингови наблюдения. Дотогава нито изборът на първоначална или продължаването на вече подбрана инсулинотерапия би следвало да се влияе от настоящата до момента информация за връзка между инсулин Glargine и риска от рак.“** [4].

В обобщение, натрупаното множество от клинични данни позволява да се твърди, че инсулиновите аналози имат благоприятен профил метаболитни/митогенни ефекти. Най-еднозначни са данните за инсулини Aspart, Lispro и Detemir, а проучванията и дебатите около инсулин Glargine продължават.

Бележка на автора: Проблемът за вида на прилагания базален инсулинов аналог, изглежда, заслужава особено внимание при редица рискови за поява на злокачествени заболявания групи. Това са възрастните хора с анамнеза за вече известно злокачествено заболяване (нап-

имер карцином на млечната жлеза) или такива с изразена фамиленост за поява на подобни заболявания. Базалните инсулинови аналози нямат регистрирано показание за приложение при бременни жени. Остава откритата възможност за индукция на канцерогенезата в бързорастящия детски организъм. Това са все въпроси, на които могат да отговорят бъдещи задълбочени и безпристрастни постмаркетингови наблюдения в големи групи лекувани диабетици от различни популации.

Библиография

1. Colhoun, H. M. And the SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. – *Diabetologia*, **52**, 2009, № 9, 1755-1765.
2. Currie, C. J., C. D. Poole et E. A. M. Gale. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. – *Diabetologia*, **52**, 2009, № 9, 1766-1777.
3. Dejgaard, A. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. – *Diabetologia*, **52**, 2009, № 12, 2507-2512.
4. Edwards, K. L. et al. Insulin glargine and cancer risk: an opinion statement of the endocrine and metabolism practice and research network of the American college of clinical pharmacy. – *Pharmacotherapy*, **30**, 2010, № 9, 955-965.
5. Giovannucci, E. et al. Diabetes and cancer: A consensus report. – *Diabetes Care*, **33**, 2010, № 7, 1674-1685.
6. Hansen, B. F. et al. Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. – *Biochem. J.*, **315**, 1996, № 2, 271-279.
7. Hemkens, L. G. et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. – *Diabetologia*, **52**, 2009, № 9, 1732-1744.
8. Home, P. D. et P. Lagarenne. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. – *Diabetologia*, **52**, 2009, № 12, 2499-2506.
9. Jonasson, J. M. et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies – a population-based follow-up study in Sweden. – *Diabetologia*, **52**, 2009, № 9, 1745-1754.
10. Kohn, W. D. et al. pi-shifted insulin analogs with extended in vivo time action and favorable receptor selectivity. – *Peptides*, **28**, 2007, № 4, 935-948.
11. Manucci, E. et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. – *Diabetes Care*, **33**, 2010, № 9, 1997-2003.
12. Pocock, S. J. et L. Smeeth. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. – *Lancet*, **374**, 2009, 510-512.

13. Pollak, M. et D. Russell-Jones. Insulin analogues and cancer risk: cause for concern or cause celebre? – Int. J. Clin. Pract., **64**, 2010, № 5, 628–636.
14. Rosenstock, J. 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, **52**, 2009, № 11, 1971-1973.
15. Shukla, A. et al. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. – Endocrine-Related Cancer, **16**, 2009, № 2, 429-441.
16. Simon, D. Diabetes treatment with insulin glargine and risk of malignancy: methodological pitfalls and ethical issues. – Diabetologia, **53**, 2010, № 2, 204-205.
17. Sommerfeld, M. et al. In vitro metabolic and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites. – PLoS ONE, **5**, 2010, № 3, e9540. doi:10.1371/journal.pone.0009540.
18. Weinstein, D. et al. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. – Diabetes Metab. Res. Rev., **25**, 2009, № 1, 41-49.

✉ *Адрес за коренспонденция:*

Доц. д-р Михаил Боянов
Клиника по ендокринология
УМБАЛ „Александровска“
ул. „Св. Г. Софийски“ № 1
1431 София

☎ 92-30-784