

Mariusz Jasik

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

# Jak unikać onkogenego wpływu insuliny

## How to avoid oncogenic effects of insulin

### STRESZCZENIE

Najnowsze doniesienia wskazują na istniejące powiązania występowania cukrzycy i nowotworów oraz wpływ leczenia cukrzycy na ryzyko rozwoju nowotworów. Zwiększone ryzyko występowania niektórych nowotworów (wątroba, trzustka, endometrium, jelito, sutek, pęcherz) jest związane z obecnością cukrzycy, co potwierdza, że przyczyną chorób nowotworowych może być cukrzyca, chociaż zwykle u mężczyzn chorych na cukrzycę występuje mniejsze ryzyko nowotworu gruczołu krokowego. Chociaż cukrzyca i nowotwory często współistnieją, wykazanie powiązań między nimi jest trudne. Możliwe wspólne mechanizmy łączące występowanie cukrzycy i nowotworów dotyczą między innymi hiperglikemii, hiperinsulinemii i procesów zapalnych. Wzrost raka jest spowodowany nieprawidłową ekspresją i funkcją receptorów insulinowych oraz dla IGF-1 i promowany przez insulinę wiążącą się z receptorami. Odpowiednia dieta, aktywność fizyczna i redukcja masy ciała zmniejszają ryzyko wystąpienia nowotworów w cukrzycy. Farmakoterapia w cukrzycy może być związana ze zwiększonym lub zmniejszonym ryzykiem rozwoju nowotworów. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że metformina wywiera wpływ ochronny i znacznie ogranicza ryzyko wystą-

pienia nowotworów, natomiast różne inne opcje terapeutyczne cukrzycy mogą promować wzrost guza. Realizacja nowych badań może pomóc wyjaśnić, jak ograniczyć występowanie nowotworów złośliwych w cukrzycy oraz uniknąć efektów onkogenych insuliny podczas leczenia cukrzycy. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 6: 197–203)

Słowa kluczowe: wpływy onkogenne, insulina, leczenie farmakologiczne, cukrzyca

### ABSTRACT

The new reports suggests possible linking between diabetes and cancer incidence and diabetes treatments influence the risk of cancer. The excess risk of some cancers (liver, pancreas, endometrium, colon, breast, bladder) is associated with diabetes itself, what suggesting that the cancer could cause the diabetes, though usually men with diabetes have a reduced risk of prostate cancer. Diabetes and cancer are common diseases but potential links are considerably difficult. Possible mechanisms the relationship between diabetes and cancer include among others hyperglycemia, hyperinsulinemia and inflammation. Growth of cancer is caused by defective expression and function of the insulin and insulin-like growth factors-I receptors and is promoted by insulin interacting with receptors. Appropriate diet, physical activity and reduction of body weight management reduce cancer risk in diabetes. Pharmacotherapy in diabetes is associated with an increased or reduced risk of cancer. Early evidence suggests that metformin is associated with a protective effect and considerable lower risk of cancer, while different other diabetes therapy options may promote

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Mariusz Jasik  
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel.: (22) 599 28 37, faks: (22) 599 18 38  
e-mail: mariusz.jasik@wum.edu.pl  
Diabetologia Praktyczna 2010, tom 11, 6, 197–203  
Copyright © 2010 Via Medica  
Nadesłano: 03.11.2010      Przyjęto do druku: 17.11.2011

tumour growth. Further new research will clarify how to avoid cancer in diabetes and oncogenic effects of insulin during the treatment of diabetes. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 6: 197–203)

**Key words:** oncogenic effects, insulin, pharmacologic therapy, diabetes

### **Cukrzyca a ryzyko wystąpienia nowotworu — dane epidemiologiczne**

Szacuje się, że w Europie ponad 55 milionów osób choruje na cukrzycę, a na chorobę nowotworową zapada 3,2 miliona osób rocznie [1]. Ryzyko zgonu z powodu raka w przebiegu cukrzycy typu 1 jest zwiększone o około 20%, a w cukrzycy typu 2 — nawet o 50% [2].

Potwierdzono istotną zależność między występowaniem cukrzycy typu 1 a ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej. Wykazano również, że w przebiegu cukrzycy typu 2 wzrasta około 2-krotnie ryzyko wystąpienia nowotworów wątroby, trzustki, endometrium, a 1,2- do 1,5-krotnie ryzyko wystąpienia nowotworów jelita grubego i odbytnicy, sutka, pęcherza moczowego. W cukrzycy typu 2 zaobserwowano natomiast zmniejszone ryzyko występowania nowotworów prostaty [3].

Inne obserwacje potwierdzają także, że cukrzyca typu 2 kojarzy się ze zwiększonym ryzykiem występowania nowotworów sutka okresu pomenopauzalnego (wzrost ryzyka o 16%), jelita grubego (30%), endometrium (110%), wątroby (150%), trzustki (82%), chłoniaków niezłośliwych (19%), pęcherza moczowego (42%) [1].

### **Cukrzyca a ryzyko wystąpienia nowotworu — dane patofizjologiczne i patogenetyczne**

Wykazano, że cukrzyca powoduje zwiększenie ryzyka rozwoju procesu kariokinetycznego oraz wczesnej i późnej śmiertelności z powodu nowotworów. Przyjmuje się, że u chorych na nowotwory i z podwyższoną glikemią na czczo ryzyko zgonu jest nawet o około 40% wyższe niż u osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Do najważniejszych czynników odpowiedzialnych za powiązanie cukrzycy i nowotworów zalicza się:

- otyłość (trzewną);
- hiperinsulinemię;
- hiperglikemię;
- subklinicznie nasilony proces zapalny;

— leki stosowane w cukrzycy — niektóre z nich mogą wpływać na zwiększenie częstości wystąpienia nowotworów [1, 3].

Panuje pogląd, że ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej szczególnie zwiększa cukrzyca typu 2 skojarzona z otyłością. Otyłość przyczynia się do rozwoju insulinoooporności i wtórnej hiperinsulinemii, która powoduje nasilenie działania insuliny jako czynnika wzrostowego oraz nadmierny, niekontrolowany wzrost komórek [4].

Narastająca insulinoooporność sprzyja nieprawidłowej ekspresji i funkcji receptorów dla insulinopodobnego czynnika wzrostowego typu 1 (IGF-1, *insulin-growth factor 1*), wpływając na zwiększony efekt troficzny i mitogeny insuliny [2].

Analizowany jest wpływ insuliny na ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej. Zakłada się, że im wyższe stężenie krążącej insuliny endogennej, tym większe ryzyko rozwoju raka [3].

Wykazano, że wpływ insuliny na kancerogenezę wynika z jej działania mitogennego w układzie: insulina–insulinotropowe czynniki wzrostowe–receptory insulinowe–receptory czynników wzrostu–receptory hybrydowe. Należy rozróżnić dwa pojęcia: mitogenezę, czyli podziały komórkowe (mitoza), i kancerogenezę — mechanizmy wywołujące raka. Mitogenność insuliny nie jest bezpośrednim czynnikiem sprawczym kancerogenezy. Kancerogeneza może zostać zapoczątkowana na przykład przez hiperinsulinizm. Połączenie insuliny z receptorem dla IGF-1 wykazuje działanie mitogenne na drodze autofosforylacji tych receptorów, co prowadzi do generowania sygnałów związanych ze wzrostem i proliferacją, ma niekorzystne znaczenie rokownicze i predykcyjne związane z występowaniem niektórych nowotworów [5, 6].

Przypuszcza się, że w promocji rozwoju nowotworów może mieć udział nie tylko endogenna hiperinsulinemia, egzogenna podaż insuliny, zaburzenia metaboliczne występujące w przebiegu cukrzycy typu 2, ale również zmiany hormonalne występujące u kobiet po menopauzie [7].

### **Przyczyny zwiększonej zapadalności na nowotwory u chorych na cukrzycę**

W 2000 roku powstała hipoteza insulinowa przedstawiająca insulinę jako czynnik mitogeny, odpowiedzialny za zwiększoną zapadalność na nowotwory w cukrzycy. Konsekwencją tych spostrzeżeń było uwzględnienie znaczenia insulinoooporności przy wyborze terapii cukrzycy typu 2, z zaleceniem stosowania diety, wysiłku fizycznego, metforminy, akarbozy [8].

Do najistotniejszych przyczyn zwiększonej zapadalności na nowotwory u chorych na cukrzycę należą:

- **hiperglikemia** — glukoza pobudza syntezę DNA komórek guza, indukuje uwalnianie wolnych rodników tlenowych, upośledza syntezę DNA enzymów naprawczych, aktywuje szlak końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE, *glycation end products*), jest podstawowym źródłem energetycznym komórek nowotworowych;
- **insulinooporność oraz wtórna hiperinsulinemia** — insulina jest mitogenem: pobudza kinazy aktywowane mitogenem (MAP-kinazy), które pobudzają proliferację komórek i mogą się stać przyczyną patologicznego wzrostu;
- **insulina jako czynnik wzrostowy** — insulina jest czynnikiem wzrostowym: pobudza komórki do wzrostu oraz hamuje apoptozę; zwiększa sekrecję IGF (IGF bierze udział w procesach dotyczących wzrostu i podziałów komórkowych); receptory dla IGF znajdują się w prawidłowych i nowotworowych komórkach, ich aktywacja hamuje apoptozę komórkową;
- **otyłość trzewna** — otyłość wpływa na występowanie zaburzeń w obrębie tkanki tłuszczowej trzewnej: powoduje redukcję stężenia adiponektyny, wzrost stężenia rezystyny, leptyny, czynnika martwicy guza  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor- $\alpha$* ), interleukiny-6, białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), a w efekcie — nasilenie stanu zapalnego i stymulację białek kaskady sygnałnej (STAT, *signal transducers and activators of transcription*), odpowiedzialnych za nasilenie mitogenezy;
- **rozwój nowotworów hormonozależnych** — obniżenie stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone-binding globulin*), podwyższenie stężenia hormonów steroidowych (estradiolu) sprzyja rozwojowi nowotworów hormonozależnych (np. sutka, endometrium) [1, 9].

### Przyczyny zmniejszonej zapadalności na raka prostaty u chorych na cukrzycę

Ocenia się, że zmniejszenie częstości występowania raka prostaty w cukrzycy typu 2 wynosi średnio około 20%. Wśród przyczyn wymienia się tło genetyczne, w tym mutacje czynników transkrypcyjnych, między innymi hepatocytowego czynnika jądrowego (HNF, *hepatocyte nuclear factor*) 1 beta oraz występowanie hipoinsulinemii w przebiegu wieloletniej cukrzycy typu 2 [10]. Wyniki innych badań klinicznych wskazują, że redukcja nowotworów prostaty w cukrzycy typu 2 wynosi 28–47%. Suge-

ruje się przyczyny hormonalne, w tym obniżenie stężenia testosteronu i SHBG, wzrost stężenia estrogenów w cukrzycy typu 2 [11]. Spośród przyczyn występowania raka gruczołu krokowego wymienia się również wzrost stężenia IGF-1 i obniżone stężenie białka transportowego IGF 3 (*insulin-like growth factor binding protein 3*) [12].

Z kolei w metaanalizie 19 badań wykazano, że zmniejszenie częstości nowotworów prostaty w cukrzycy typu 2 wynosi około 50% [13]. Zwraca się uwagę, że niedobór testosteronu jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego [14]. Dowiedziono, że hiperinsulinemia przyczynia się do zwiększenia ryzyka występowania raka prostaty [15].

### Jak unikać onkogenego wpływu insuliny

Insulinoterapia w terapii cukrzycy typu 2 nakłada się na istniejącą rezerwę insuliny endogennej, czego efektem jest hiperinsulinemia, która jest stanem onkogenym:

- egzogennie podawana insulina może zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów;
- promocja nowotworów przez łączenie insuliny z receptorami IGF-1 nie ma zasadniczego znaczenia;
- niezbędna jest indywidualizacja terapii długodziałającymi analogami insuliny: analiza wskazań w grupach chorych na nowotwory złośliwe lub obciążonych rodzinnie zwiększonym ryzykiem zachorowania.

Onkogenność insuliny wynika z:

- właściwości insuliny jako czynnika wzrostowego;
- niedoskonałości substytucji prowadzącej do hiperinsulinizmu, podobnie jak w endogennej hiperinsulinemii wynikającej z insulinooporności.

W celu unikania onkogenego wpływu insuliny należy:

- dążyć do osiągnięcia optymalnej kontroli metabolicznej cukrzycy;
- doprowadzić do redukcji masy ciała i poprawy wrażliwości na insulinę, stosując odpowiednią dietę i aktywność fizyczną;
- jeśli nie ma przeciwwskazań, stosować metforminę na każdym etapie leczenia, w monoterapii i leczeniu skojarzonym;
- preferować preparaty, które w najmniejszym stopniu powodują hiperinsulinemię, poprawiają insulinowrażliwość, redukują masę ciała, minimalizują ryzyko hipoglikemii;
- podczas terapii uwzględnić założenie, że stosowanie egzogennej insuliny może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów [2, 3, 9].

Uwagi dotyczące onkogennego wpływu insuliny:

- hiperinsulinizm egzogenny należy korygować za pomocą diety i aktywności fizycznej, a nie poprzez zwiększanie dawek insuliny do poziomu kancerogenego [2];
- należy uwzględnić zależność między insulinoterapią i wzrostem zapadalności na nowotwory w porównaniu z leczeniem bez zastosowania insuliny [9];
- stosowanie insuliny w porównaniu z metforminą wiąże się z częstszym występowaniem raka jelita grubego i trzustki; nie zwiększa ryzyka rozwoju raka sutka i prostaty [1];
- wdrożenie intensywnej insulinoterapii nie powoduje istotnego wpływu na zwiększenie ryzyka rozwoju nowotworów [9];
- ryzyko rozwoju nowotworu nie powinno być głównym czynnikiem rozstrzygającym o wyborze metody leczenia hipoglikemizującego [1];
- badania przesiewowe w kierunku nowotworów u chorych na cukrzycę są wykonywane rzadziej niż w ogólnej populacji, a powinny się odbywać co najmniej na tych samych zasadach [1].

### Rodzaj farmakoterapii w cukrzycy a ryzyko onkogenne

Mechanizmy, za pośrednictwem których leki hipoglikemizujące sprzyjają rozwojowi nowotworów, nie zostały ostatecznie poznane.

#### Insuliny ludzkie

W badaniach klinicznych wskazuje się, że stosowanie insulinoterapii nie zwiększa ryzyka wystąpienia nowotworów, a redukcja hiperglikemii spowodowana przez insulinę równoważy potencjalny niekorzystny wpływ stosowania tych preparatów.

W populacji chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną występuje między innymi 4,5-krotnie wyższe ryzyko rozwoju raka trzustki i 2-krotnie większe ryzyko wystąpienia raka jelita grubego w porównaniu z terapią metforminą. Wykazano także, że włączenie metforminy do terapii insuliną istotnie ogranicza ryzyko rozwoju procesu rozrostowego [1].

Bowker [16] wykazał znacznie większą umiERALNOŚĆ z powodu występowania nowotworów u osób leczonych insuliną [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) = 1,9], pochodnymi sulfonylomocznika (HR = 1,3) w porównaniu z terapią metforminą.

Insulina egzogenna, zwłaszcza w dużych dawkach, poprzez wpływ na receptory IGF-1 może zwiększać przeżycie komórek nowotworowych. Znaczna hiperinsulinemia powoduje wzrost wtórnych sub-

stancji mitogennych, w tym IGF-1 [1]. Rozważana jest koncepcja sugerująca, że hiperinsulinemia może pobudzać wzrost subklinicznych ognisk nowotworu, istniejących już w chwili rozpoczęcia insulinoterapii [17]. Pogląd ten wyraża Currie [18], który uważa, że insulina pobudza komórki do wzrostu. Ryzyko zachorowania na raka jest tym większe, im wyższa dawka insuliny; zaobserwowano nawet 6-krotne zwiększenie częstości występowania nowotworów w populacji chorych na cukrzycę. Insulina nie inicjuje zatem rozwoju raka, ale może stymulować wzrost obecnych już w organizmie komórek nowotworowych [1].

#### Analogi insuliny

Uwagi dotyczące przypuszczalnych onkogennych efektów działania analogów insuliny dotyczą szczególnie insuliny glarginy.

Hemkens i wsp. [19] zrealizowali badanie kohortowe w populacji niemieckiej, oceniając 127 031 chorych na cukrzycę. Stwierdzono znikome zwiększenie częstości występowania raka (HR = 1,09) u chorych leczonych glarginą w dawce 10 j.m./dobę. Wykazano korelację między występowaniem nowotworów a stosowaną dawką glarginy powyżej 50 j.m./dobę; w tej grupie chorych ryzyko rozwoju raka było zwiększone o 31%. Podczas stosowania glarginy w dawce powyżej 0,3 j.m./kg/dobę zaobserwowano istotny wzrost ryzyka (HR = 5,43) możliwości rozwoju raka. Prezentowane badanie budzi liczne zastrzeżenia, między innymi nie uwzględnia podeszłego wieku w ocenianej grupie (średnia wieku > 70 lat), danych dotyczących masy ciała chorych, czasu trwania cukrzycy i wyrównania metabolicznego choroby [19, 20].

Jonasson i wsp. [11] przedstawili analizę kilku rejestrów szwedzkich, w których nie wykazano istotnych różnic między glarginą a innymi insulinami (HR = 1,1) w zakresie rozwoju nowotworów, z wyjątkiem nieznacznie większego ryzyka progresji raka sutka.

Rosenstock i wsp. [22] ocenili 1024 chorych w okresie 5 lat obserwacji i nie wykazali istotnego związku leczenia glarginą z rozwojem nowotworów (glargina v. insulina izofanowa: HR = 0,9).

Zrealizowane ostatnio badania szkockie i angielskie nie precyzują jednoznacznie ryzyka występowania nowotworów złośliwych podczas terapii glarginą [18, 23]. Chorzy na cukrzycę typu 2 stosujący glarginę, w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi podczas terapii glarginy, wykazywali porównywalne ryzyko rozwoju nowotworów (HR = 1,02; p = 0,9) U chorych otrzymujących tylko glarginę stwierdzono nieznaczne zwiększenie częstości



występowania nowotworów (HR = 1,55; p = 0,045) w porównaniu z innymi insulinami, natomiast u pacjentów otrzymujących glarginę i jednocześnie inne insuliny ludzkie — niewielką redukcję ryzyka rozwoju raka (HR = 0,81; p = 0,26) [23].

W badaniach angielskich (n = 62 809) nie wykazano istotnych różnic między insuliną izofanową a glarginą (HR = 1,24) w zakresie częstości występowania procesów kariokinetycznych [18].

Stosowanie glarginy wymaga odrębnej oceny u chorych z mutacjami genu BRCA1, BRCA2, TP53 i predyspozycjami do wystąpienia niektórych typów nowotworów. Potencjalnie istotny dla promocji nowotworów wpływ glarginy na receptor dla IGF-1, promujący rozwój nowotworów, wymaga dalszych badań [17].

Zdaniem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) obecnie nie ma potrzeby, aby rekomendować zmianę wskazań do stosowania glarginy i innych analogów lub przerywać leczenie glarginą [2]. Analogi długodziałające, a zwłaszcza glarginę, należy stosować z uwzględnieniem przestrzegania wskazań i przeciwwskazań oraz na podstawie wnikliwej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

### Insulina ludzka w postaci wziewnej

Perspektywy leczenia insuliną wziewną zostały ograniczone ze względu na obserwowane przypadki rozwoju pierwotnego raka płuca podczas terapii tym preparatem. W badaniach na zwierzętach nie potwierdzono jednoznacznie zwiększonej proliferacji komórek w obrębie pęcherzyków i oskrzeliaków podczas stosowania insuliny ludzkiej w postaci wziewnej.

### Pochodne sulfonilomocznika

Wyrażany jest pogląd, że leczenie pochodnymi sulfonilomocznika może się wiązać ze wzrostem wydzielania insuliny endogennej i zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów u chorych na cukrzycę.

Monami i wsp. [24] wskazują, że glibenklamid zwiększa ponad 2-krotnie ryzyko rozwoju nowotworów, gliklazyd redukuje je o około 60%, a inne pochodne sulfonilomocznika nie wywierają istotnego wpływu na przebieg kancerogenezy.

Zdaniem Gribble i wsp. [25] na przebieg rozwoju nowotworów mogą wpływać między innymi selektywność i siła działania leku, odwracalność wiązania leku z receptorem. *Anderson Cancer Center* zwraca uwagę, że obserwacje dotyczące stosowania pochodnych sulfonilomocznika wskazują na prawie 5-krotnie większe ryzyko rozwoju raka trzustki w tej populacji (p < 0,001) [26].

### Glinidy

Niepublikowane dane wskazują, że glinidy mogą istotnie zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów [3]. *Anderson Cancer Center* wskazuje, że stosowanie glinidów może powodować około 2,5-krotnie większe ryzyko rozwoju raka trzustki (p = 0,005) [26].

### Metformina

Metformina wpływa na obniżenie glikemii, redukcję hiperinsulinemii i zmniejszenie insulinooporności. Stosowanie metforminy, średnio w okresie 76 miesięcy obserwacji, wpłynęło na istotną redukcję ryzyka rozwoju nowotworów w populacji chorych na cukrzycę typu 2 (HR = 0,46; p = 0,014) [27].

Zakłada się, że działanie przeciwnowotworowe metforminy polega na hamowaniu promitogenego efektu insuliny i IGF-1 na etapie postreceptorowym przez blokowanie wewnątrzkomórkowego szlaku przekazywania sygnałów PI-3K/Akt/mTOR. U myszy stwierdzono wpływ metforminy na CD8 T limfocyty i receptor TNF- $\alpha$ . Stosowanie metforminy wiąże się z redukcją ryzyka rozwoju raka trzustki, jelita grubego, natomiast nie stwierdzono ograniczenia ryzyka wystąpienia raka sutka i prostaty. Prezentowany jest pogląd, że metformina w małych dawkach hamuje powstawanie komórek nowotworowych i wybiórczo niszczy macierzyste komórki nowotworowe raka [18, 26, 28].

Badanie kliniczne *Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care* (ZODIAC-16) w okresie 9,6 roku objęło 1353 chorych na cukrzycę typu 2 w wieku około 68 lat. Stwierdzono, że ryzyko zgonów z powodu nowotworów w grupie wyjściowo leczonej metforminą uległo zmniejszeniu (HR = 0,49) oraz zwiększeniu u pozostałych chorych otrzymujących pochodne sulfonilomocznika i/lub insulinę (HR = 1,47) [29].

Zastosowanie metforminy podczas insulinoterapii znacząco wpływa na redukcję ryzyka rozwoju procesów nowotworowych (HR = 0,54) [18].

Evans i wsp. [30] zwracają uwagę na istniejącą korelację z czasem trwania cukrzycy i przyjętą całkowitą dawką leku. Metformina wywiera również wpływ na ograniczenie rozwoju nowotworów u osób bez cukrzycy. Zastosowanie metforminy we wczesnej fazie terapii raka sutka poprawia rokowanie w tej chorobie [3].

### Terapia skojarzona: metformina i pochodne sulfonilomocznika

Nie wykazano wzrostu ryzyka występowania nowotworów podczas terapii skojarzonej z zasto-

sowaniem metforminy i pochodnych sulfonilomocznika.

Currie [18] wyraża opinię, że zastosowanie metforminy i pochodnych sulfonilomocznika nie wpływa na ograniczenie ryzyka rozwoju nowotworów u chorych na cukrzycę typu 2 (HR = 1,08).

### Akarboza

Badania kliniczne wskazują na neutralny wpływ akarbozy na występowanie ryzyka rozwoju nowotworów [24].

### Tiazolidinediony

Dostępne rezultaty badań klinicznych wskazują na rozbieżne wyniki obserwacji. Metaanaliza wyników badań klinicznych przeprowadzona przez Monami i wsp. [31] wykazała, że stosowanie tiazolidinedionów wpływać może na zwiększenie ryzyka wystąpienia wielu nowotworów. Dowiedziono, że chorzy stosujący tiazolidinediony cechowali się większym o 55% ryzykiem rozwoju raka trzustki w stosunku do osób, które nie otrzymywały tych leków ( $p = 0,213$ ) [26].

W opinii Okumury tiazolidinediony mogą natomiast powodować istotną redukcję ryzyka rozwoju wielu procesów nowotworowych [32]. Inne doniesienia potwierdzają korzystny wpływ na ograniczenie ryzyka rozwoju nowotworów poprzez oddziaływanie na aktywność IGF-1 [33].

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wskazuje, że stosowanie pioglitazonu może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka pęcherza moczowego.

### Agoniści receptora GLP-1

Dotychczas nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania nowotworów podczas stosowania agonistów GLP-1. Natomiast w trakcie stosowania eksenatydu u zwierząt laboratoryjnych obserwowano rzadkie przypadki raka rdzeniastego tarczycy [1, 3].

### Inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4)

Nie ma wyników długoterminowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania u ludzi tej grupy leków (sitagliptyna, saksagliptyna, wildagliptyna). Wykazano, że inhibitory DPP-4 zwiększają proliferację komórek w badaniach na zwierzętach. Stwierdzono, że sitagliptyna u szczurów transgenicznych może powodować hiperplazję przewodów trzustkowych oraz rozwój gruczolakoraków wątroby.

Dipeptydylopeptydaza-4 jest ważnym markerem limfocytów T oraz istotnym czynnikiem immu-

nomodulującym, a zmiany w jej stężeniu (*down-regulation*) mogą się wiązać między innymi z występowaniem chorób autoimmunologicznych, infekcji, nowotworów, chorób wątroby.

U zwierząt laboratoryjnych DPP-4 hamuje rozwój raka niedrobnokomórkowego płuc; u ludzi nie wykazano istotnego wpływu. Dotychczasowe obserwacje w kierunku rozwoju nowotworów trzustki u osób stosujących inhibitory DPP-4 są negatywne [9].

### Uwagi końcowe dotyczące onkogenego wpływu insuliny

Zwiększona zapadalność na nowotwory u chorych na cukrzycę typu 2 jest przedmiotem wielu wnikliwych analiz. Zależność między wyrównaniem metabolicznym cukrzycy typu 2 a ryzykiem występowania nowotworów oceniano, dokonując między innymi metaanalizy dużych badań klinicznych: *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) 33, UKPDS 34, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT), *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation* (ADVANCE), *PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events* (PROactive), *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes* (RECORD), które sugerują, że poprawa kontroli glikemii nie zmniejsza istotnie ryzyka rozwoju nowotworów w populacji chorych na cukrzycę typu 2. Uzyskane dane nie popierają zatem hipotezy, że hiperglikemia wykazuje korelację ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów [34].

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że odpowiednia dieta, aktywność fizyczna oraz redukcja masy ciała poprzez wpływ na ograniczenie insulinooporności i zmniejszenie hiperinsulinemii mogą się przyczyniać do uzyskania redukcji ryzyka występowania nowotworów w cukrzycy.

Jest wyrażany pogląd, że zastosowanie farmakoterapii w leczeniu cukrzycy może powodować zwiększenie lub zmniejszenie ryzyka rozwoju nowotworów. Metformina wywiera ochronny wpływ i ogranicza ryzyko wystąpienia nowotworów, dlatego celowe wydaje się rozważenie jej zastosowania również w populacji chorych ze stanami przedcukrzycowymi. Analogi długodziałających insuliny wymagają dalszych badań porejestacyjnych dotyczących bezpieczeństwa w aspekcie ich możliwego wpływu na ryzyko występowania nowotworów. Obecnie analogi długodziałających insuliny będą dostępne w Polsce w ramach programu terapeutycznego.

Realizacja nowych badań klinicznych może umożliwić wyjaśnienie kwestii, jak ograniczyć wy-

stępowanie nowotworów złośliwych w cukrzycy oraz uniknąć efektów onkogenych insuliny podczas leczenia tej choroby.

## PIŚMIENNICTWO

1. Renehan A., Smith U., Kirkman M.S. Linking diabetes and cancer: a consensus on complexity. *Lancet* 2010; 375: 2201–2202.
2. Sieradzki J. Analogi insuliny a nowotwory — nowy problem w diabetologii? *Medycyna Praktyczna* 2009; 10: 144–148.
3. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. i wsp. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010; 33: 1674–1685.
4. Giovannucci E. Diet, body weight and colorectal cancer: a review of the evidence. *J. Womens Health* 2003; 12: 173–182.
5. Karnafel W. Otyłość, cukrzyca a nowotwory. *Casus BTL*, Warszawa 2010.
6. Kabat G.C., Kim M., Caan B.J. i wsp. Repeated measures of serum glucose and insulin in relation to postmenopausal breast cancer. *Int. J. Cancer* 2009; 125: 2704–2710.
7. Coughlin S.S., Calle E.E., Teras L.R. i wsp. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a Large Cohort of US Adults. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159: 1160–1167.
8. Czyżyk A., Szczepanik Z. Diabetes mellitus and cancer. *Eur. J. Intern. Med.* 2000; 11: 245–252.
9. Dąbrowski M. Cukrzyca a nowotwory. *Diabet. Prakt.* 2010; 11: 54–63.
10. Waters K.M., Henderson B.E., Stram D.O., Wan P., Kolonel L.N., Haiman C.A. Association of diabetes. With prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *American Journal of Epidemiology* 2009; 169: 937–945.
11. Gong Z., Neuhauser M.L., Goodman P.J. i wsp. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 1977–1983.
12. Stattin P., Rinaldi S., Biessy C., Stenman U.H., Hallmans G., Kaaks R. High levels of circulating insulin-like growth factor-1 increase prostate cancer risk: a prospective study in a population-based nonscreened cohort. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3104–3112.
13. Kasper J.S., Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Ber.* 2006; 15: 2056–2062.
14. Rabijewski M., Zgliczyński W. Zespół niedoboru testosteronu u mężczyzn w starszym wieku. *Gerontol. Pol.* 2010; 18: 1–9.
15. Lehrer S., Diamond E.J., Stagger S., Stone N.N., Stock R.G. Increased serum insulin associated with increased risk of prostate cancer recurrence. *The Prostate* 2002; 50: 1–3.
16. Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P., Johnson J.A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 254–258.
17. Szych M., Rychter A., Fijuth J. Czy istnieje związek pomiędzy stosowaniem insuliny i występowaniem nowotworów złośliwych — przegląd piśmiennictwa. *Przegląd Menopauzalny* 2009; 6: 299–302.
18. Currie C.J., Poole C.D., Gale E.A.M. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1766–1777.
19. Hemkens L.G., Grouven U., Bender R. i wsp. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 1732–1744.
20. Mannucci E., Monami M., Balzi D. i wsp. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010; 33: 1997–2003.
21. Jonasson J.M., Ljung R., Talbäck M., Haglund B., Gudbjörnsdóttir S., Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009; 52: 1745–1754.
22. Rosenstock J., Fonseca V., McGill J.B. i wsp. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009; 52: 1778–1788.
23. Colhoun H.M., Kernthaler J., Sullivan F., SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009; 52: 1755–1765.
24. Monami M., Lamanna C., Balzi D., Marchionni N., Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetologia* 2009; 46: 279–284.
25. Gribble F.M., Reimann F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. *Diabetologia* 2003; 46: 875–891.
26. Li D., Yeung S.-C.J., Hassan M.M., Konopleva M., Abbruzzese J.L. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 137: 482–488.
27. Monami M., Colombi C., Balzi D. i wsp. Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011; 34: 129–131.
28. Johnson J.A., Gale E.A.M. Diabetes, insulin use, and cancer risk: are observational studies part of the solution — or part of the problem? *Diabetes* 2010; 59: 1129–1131.
29. Landman G.W.D. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 322–326.
30. Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M., Alessi D.R., Morris A.D. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304–1305.
31. Monami M., Lamanna C., Marchionni N., Mannucci E. Rosiglitazone and risk of cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2008; 31: 1455–1460.
32. Okumura T. Mechanisms by which thiazolidinediones induce anti-cancer effects in cancers in digestive organs. *J. Gastroenterol.* 2010; 45: 1097–1102.
33. He G., Sung Y.M., DiGiovanni J., Fischer S.M. Thiazolidinediones inhibit insulin-like growth factor-I-induced activation of p70S6 kinase and suppress insulin-like growth factor-I tumor-promoting activity. *Cancer Res.* 2006; 66: 1873–1878.
34. Johnson J.A., Bowker S.L. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011; 54: 25–31.