

Inzuliny a nádorová onemocnění

MUDr. Daniel Housa, Ph.D.¹, MUDr. Jitka Housová, Ph.D.², prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA²,
prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.²

¹Ústav patologie 3. LF UK a FNKV Praha, ²3. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Článek se zabývá vztahem inzulínu na rozvoj a progresi nádorových onemocnění a jeho molekulárně-biologickou podstatou se zaměřením na systém IGF. Současně článek zmiňuje horké téma vztahu inzulínu glargin k nádorovým onemocněním.

Klíčová slova: inzulín, nádory, glargin.

Insulins and cancer

The article deals with the relation of insulin to development and progression of cancer and its molecular-biology basis with emphasis on IGF system. Concurrently the article mentions the present hot topic of the relation of insulin glargine to cancer.

Key words: insulin, cancer, glargine.

Interní Med. 2010; 12(9): 434–438

Úvod

V posledním roce bylo publikováno několik článků o možném vztahu dlouhodobě působících inzulínových analog inzulínu, konkrétně inzulínu glargin (Lantus®, Sanofi-Aventis), na rozvoj vybraných nádorových onemocnění. Úvodní epidemiologické studie, respektive retrospektivní analýzy zdravotnických databází, byly publikovány v červnu 2009 v časopise Diabetologia. Lantus je nejvíce předepisovaným inzulínem v USA s podílem na trhu téměř 38%, rovněž v evropských zemích patří k nejpředepisovanějším dlouhodobě působícím inzulínům. Není tedy divu, že uvedené publikace vyvolaly značnou pozornost a řadu reakcí jak od odborné veřejnosti, tak i výrobce glarginu firmy Sanofi-Aventis. Stanoviska zdravotnických organizací European Association for the Study of Diabetes (EASD), American Diabetes Association, the American Association of Clinical Endocrinologists, Endocrine Society a International Diabetes Federation jsou prozatím k výsledkům studií zdrženlivá.

Jak už tomu tak v poslední době v diabetologii je, situace s výskytem komplikací a přidružených onemocnění včetně nádorů je u diabetiků podstatně složitější, než by se na první pohled zdálo. Obecně je diabetes 2. typu spojen se zvýšeným rizikem vzniku nádorů (zejména kolorektálního karcinomu, karcinomu pankreatu a karcinomu prsu u postmenopauzálních žen). Podle mnoha autorů mohou vysoké hladiny inzulínu a IGF-1 zvyšovat riziko progresu již přítomných, byť ještě klinicky latentních nádorových onemocnění. V úvodu článku proto nejdříve definujeme metabolické a regulační dráhy účastníků se na proliferativním, mitogenním či antiapoptickém působení inzulínu a jeho analog ve spojitosti s nádorovými onemocněními.

Inzulín a nádory

Zatímco původní studie přisuzovaly etiologii nádorových onemocnění u diabetiků hyperglykémii, současný pohled hovoří u diabetiků 2. typu o vlivu hyperinzulinémie, případně obezity a metabolického syndromu u prediabetického stavu. Intenzivně je také diskutován možný význam některých hormonálních faktorů produkovaných tukovou tkání (tzv. adipokinů) při vzniku a ovlivnění progresu malignit. Inzulín působí v experimentu jako růstový/mitogenní faktor pro mnohé nádory, nejtěsnější souvislost byla epidemiologicky popsána pro kolorektální karcinom. Navíc, hyperinzulinémie má za následek zvýšení hladin IGF-1.

Systém IGF

Systém IGF je tvořen ubikvitní rodinou růstových faktorů, vazebných proteinů a receptorů účastnících se za fyziologických i patologických stavů jak klasickým endokrinním působením, tak autokrinním a parakrinním působením ve tkáních na regulaci buněčné diferenciace, proliferace, transformace a apoptózy. Mezi součásti systému IGF patří receptor pro inzulínu podobný růstový faktor-1 (IGF-IR), receptor pro inzulínu podobný růstový faktor-2 (IGF-IIR), IR-A (vzniklý alternativním sestřihem inzulínového receptoru (IR)) a jejich ligandy: inzulín, inzulínu podobný růstový faktor 1 (IGF-1), inzulínu podobný růstový faktor 2 (IGF-2) a některé neklasické ligandy, jejichž biologický účinek není plně objasněn. K systému dále patří šest vazebných proteinů pro IGF (IGFBP1–6).

Inzulínu podobný růstový faktor 1 (IGF-1)

Inzulínu podobný růstový faktor 1 (IGF-1), dříve označovaný jako somatomedin C, je polypeptid

s molekulární strukturou podobnou proinzulínu. Tento hormon působí jako zprostředkovatel účinku růstového hormonu (GH) na buňky a tkáně v období fetálním, novorozeneckém a pak dále v dospělosti. Hlavním zdrojem sérových hladin jsou játra, kde je tvorba IGF-1 regulována působením růstového hormonu. Z jater je protein uvolňován do cirkulace, kde působí jako klasický endokrinní faktor. Popsána byla však i extrahepatální produkce IGF-1, např. v mozkové tkáni, ledvinách, žaludku aj. Na úrovni orgánové vykazuje zejména účinky parakrinní a apokrinní. Cca 98% IGF-1 je navázáno na jeden ze šesti sérových vazebných proteinů (IGF-BP). IGF-1 je schopen se vázat na několik specifických receptorů: inzulínový receptor (IR), IGF-IR, IGF-IIR a několik atypických receptorů, avšak nejvyšší vazebnou afinitu vykazuje pro IGF-IR. Zatímco receptory z rodiny IGF-R zprostředkovávají především mitogenní a antiapoptotický účinek, aktivace inzulínového receptoru má účinek spíše metabolický, ve smyslu stimulace buněčného růstu. IGF-1 reguluje vývoj organismů, buněčný růst a syntézu DNA.

Inzulínu podobný růstový faktor 2 (IGF-2)

Inzulínu podobný růstový faktor 2 (IGF-2) je příbuzný IGF-1. Stejně jako IGF-1 se váže na IGF-IR, nicméně váže se také na receptor IGF-IIR, označovaný též jako kation nezávislý receptor pro manózo-6-fosfát.

Receptor pro inzulínu podobný růstový faktor-1 (IGF-IR)

IGF-IR je transmembránový heterotetramerní glykoproteinový tyrozinkinázový receptor lokalizovaný na buněčné membráně a aktivovaný IGF-1 a IGF-2. Struktura IGF-IR je tvořena dvě-

ma α - a dvěma β -subjednotkami vytvořenými ze společné prekurzorové mRNA posttranslačními modifikacemi. Zatímco α řetězce jsou lokalizovány extracelulárně, β řetězce procházejí membránou a účastní se přenosu signálu. IGF-IR sdílí 60 % homologii s receptorem pro inzulin.

Po vazbě ligandu na receptor dojde k autofosforylaci tyrozinu na β subjednotce. IGF-IR aktivuje dvě základní metabolické dráhy v buňce – Ras/Raf/MAPK a PI3 kinázu/Akt.

Receptor pro inzulinu podobný růstový faktor-1 (IGF-IR)

IGF-IR je monomerní membránový receptor, který váže IGF-2 na povrchu buněk a manózo-6-fosfát v trans-Golgi síti. Struktura odpovídá transmembránovému receptoru typu I s velkou extracelulární doménou a malou částí umístěnou intracytoplazmaticky. Vzhledem ke skutečnosti, že IGF-IR chybí schopnost přenášet signál, slouží jako „pufr“ pro vyblokování mitogenně působícího IGF-2 jeho degradací lysozomálním systémem a tím snížení jeho dostupného množství pro vazbu na IGF-IR. Je proto považován za tumor supresorový faktor.

Vazebné proteiny pro IGF (IGFBP1–6)

Vazebné proteiny pro IGF (IGFBP1–6) modulují účinek IGF-1 a 2. IGFBP vážou IGF-1 s větší afinitou než IGF-2 a obvykle inhibují metabolické a proliferativní účinky IGF tím, že blokují jejich navázání na specifické receptory. Z nich je nejvíce zastoupen IGFBP-3, na který je navázáno asi 85 % celkového plazmatického množství IGF-1 ve formě ternárního komplexu tvořeného samotným IGF-1, IGFBP-3 a ALS (acid labile subunit), který brání proteolýze a prodlužuje tak „přežívání“ IGF-1 v cirkulaci.

Systém IGF a nádorová onemocnění

Systém IGF se účastní na rozvoji různých nádorových onemocnění, včetně epitelových nádorů, sarkomů, mnohočetného myelomu, melanomu aj. Inzulinu podobný růstový faktor 1 (IGF-1) je považován na základě množství experimentálních a klinických dat za základní faktor systému IGF účastnící se rozvoje nádorových onemocnění. Podkladem těchto tvrzení jsou nejen experimentální studie na buněčných kulturách, ve kterých IGF-1 vykazuje mitogenní a antiapoptotický účinek, ale i výzkum na transgenních myších, kdy např. myši se zvýšenou expresí IGF-1 v bazálních buňkách epidermis vykazují zvýšený výskyt spontánních kožních

nádorů. Na druhé straně, myši s defektní tvorbou růstového hormonu nebo IGF-1 vykazují zpomalené stárnutí a sníženou tvorbu nádorů. Zvýšené riziko vzniku nádorů lze u některých modelů snížit restrikcí příjmu potravy, což má zřejmě souvislost se snížením hladin IGF-1 navenozným restrikcí.

U lidí byly provedeny četné kohortové studie zkoumající vztah hladin IGF-1, IGFBP-3 a různých nádorových onemocnění. Byla zjištěna významná souvislost vysoké hladiny IGF-1 a/nebo snížené hladiny IGFBP3 (která vede ke zvýšené dostupnosti volného IGF-1) se vznikem karcinomu prostaty, karcinomu prsu u premenopauzálních žen a kolorektálního karcinomu. Byla nalezena i souvislost s leukemií dětí a s karcinomem plic. Dále byla zjištěna souvislost hladin IGF-1 s karcinomem močového měchýře a karcinomem endometria. Signální dráhy IGF-IR se podílejí i na procesu metastazování nádorů ovlivněním adheze, migrace, angiogeneze a růstu metastatických nádorů. Souvislost IGF-1 s rozvojem nádorových onemocnění podporují i některé nepřímé doklady. Zvýšené riziko kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu a v menší míře i karcinomu prostaty, štítné žlázy a hematologických malignit bylo zjištěno u pacientů s akromegalií, u kterých vysoká koncentrace růstového hormonu stimuluje i tvorbu IGF-1. Některé epidemiologické studie zjistily i zvýšené riziko vzniku nádorového onemocnění u osob s antropometrickými znaky zvýšené aktivity IGF-1 (výška těla, délka nohou).

Karcinom prsu

Četné studie prokázaly někdy značné protikladné výsledky vztahů mezi hladinami IGF-1 a IGFBP3 a rizikem vzniku karcinomu prsu. Zatímco některé studie tento vztah potvrdily u premenopauzálních a nikoliv postmenopauzálních žen, jiné studie tvrdí přesný opak – našly korelaci pouze u žen starších 50 let. Experimentální data ukazují, že IGF-IR je zvýšeně exprimován v karcinomech mléčné žlázy, zatímco jeho exprese v normální tkáni a benigních lézích je snížena. Jiné studie prokázaly však naopak sníženou expresi u špatně diferencovaných nádorů, zatímco exprese u kontrolních tkání a dobře diferencovaných nádorů byla zvýšená. Korelace zvýšených hladin IGF-IR s prognózou pacientek přinesla rozporuplné výsledky – někteří je považují za známku horší prognózy, zatímco jiní za známku příznivé prognózy. Byla popsána i korelace zvýšené exprese IGF-IR s nosičstvím mutace BRCA-1 a se silně pozitivní rodinnou anamnézou obecně. Zvýšená exprese

IGF-IR též pozitivně koreluje se stejnostrannou rekurencí choroby a s rezistencí vůči Herceptinu (trastuzumab).

Karcinom prostaty

Několik studií zjistilo souvislost zvýšených hladin IGF-1 se zvýšeným rizikem karcinomu prostaty. Další studie potvrdily souvislost významně vyšší hladiny IGF-1 a IGFBP3 s karcinomem prostaty. Plazmatické hladiny IGF-1 a IGFBP3 sice predikují pokročilá, ale nikoliv časná stadia onemocnění. Jiné studie však žádný vztah mezi IGF-1 a IGFBP3 nepotvrdily. Expres IGF-IR na úrovni mRNA a proteinu byla významně zvýšená u vzorků karcinomu ve srovnání se zdravými kontrolami a dále ve stromatu obklopujícím nádorové žlásky. Avšak stejně jako u ostatních studií nepotvrdily tyto výsledky všechny studie.

Nádory ženského genitálu

Zvýšené exprese IGF-IR byly zjištěny v karcinomech endometria, čípku děložního a karcinomech ovaria. Zatímco studie na karcinomech čípku poměrně jednoznačně vyznívají ve prospěch korelace IGF-II s procesem kancerogeneze, u ostatních nádorů ženského pohlavního systému není spojitost jednoznačná nebo vázána výlučně buď na IGF-I, nebo IGF-II.

Kolorektální karcinom

U osob se zvýšenou hladinou IGF-1 bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku kolorektálního karcinomu. Je nutné zde však zdůraznit, že tyto výsledky nejsou bezvýhradně potvrzovány jinými studiemi (např. kolorektální karcinom v multicentrické kohortové studii EPIC).

Inzulinový analog glargin

Inzulinová analoga jsou uměle vytvořené látky vznikající modifikací základní aminokyselinové struktury molekuly inzulinu s cílem zlepšit absorpci, distribuci, metabolismus a exkreci molekuly. Zmiňovaný inzulin glargin (A21Gly, B31Arg, B32Arg (obchodním názvem Lantus) byl primárně vytvořen přidáním dvou pozitivně nabitých molekul argininu na C-konec B řetězce inzulinu, které v důsledku posunu izoelektrického bodu (z pH 5,4 na 6,7) zajišťují menší rozpustnost v podkožní tkáni. Náhrada asparaginu na pozici 21 řetězce A glycinem pak brání deaminaci a dimerizaci argininových zbytků a má tak vliv na stabilitu molekuly. Vzhledem k tomu, že oblast B26-B30 není důležitá pro vazbu na inzulinový receptor, byla široce používána k modifikacím struktury vedoucím ke změně farmakokinetické

kého profilu. Tato stejná oblast B28-B32 má však zásadní význam pro afinitu molekul k inzulinovému a IGF-I receptoru a na disociační konstantu inzulinového receptoru. Tyto změny pak zvyšují mitogenní potenciál inzulinových analog při srovnání s normálním inzulinem. Srovnání fyzikálně-chemických vlastností inzulinových analog ukazuje v přehledu tabulka 1.

Inzulin glargin díky modifikacím molekuly vykazuje šestkrát silnější afinitu k IGF-IR a až osmkrát vyšší mitogenní potenciál při in vitro studiích na buněčné linii osteosarkomu Saos/B10 než inzulin. Obdobné výsledky byly získány při studiu buněčných kultur fibroblastů a buněk hladké svaloviny. Obě předchozí linie navíc zvýšeně exprimují IGF-IR, což z nich dělá pro účinek glarginu vnímavý cíl. Na mitogenní potenciál glarginu in vitro má zřejmě vliv i posun poměru tkáňových hladin IGF-IR/IR ve prospěch IGF-IR. Shora zmiňovaný mechanismus zvýšené tkáňové koncentrace IGF-IR se podílí zřejmě i na zvýšené vnímavosti karcinomu mléčné žlázy in vitro na účinek inzulinových analog, resp. glarginu vzhledem k vysokým koncentracím IGF-IR v nádorové i normální tkáni mléčné žlázy. Některé studie však nepotvrdily rozdíl v mitogenním potenciálu glarginu vůči inzulinu na nádorových (MCF-7) ani normálních epiteliálních buněčných liniích mléčné žlázy (MCF-10).

Glargin a nádorová onemocnění

V časopise Diabetologia byly v červnu 2009 publikovány čtyři články zabývající se vztahem mezi podáváním inzulinu glargin a vznikem nádorových onemocnění. Jedná se o epidemiologické studie na velkých souborech pacientů vybraných z národních registrů různých států Evropské unie. Ve dvou studiích (Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group a Jonasson, et al.) byla zjištěna vazba s karcinomem prsu ve skupině pacientů užívajících inzulin glargin v monoterapii. Nebyla však prokázána souvislost u další skupiny pacientů užívajících inzulin glargin spolu s jinými typy inzulinů. Souvislost s jinými typy karcinomů nebyla zjištěna. V těchto dvou studiích nebyl hodnocen vztah k velikosti dávky. Třetí studie (Hemkens, et al.) zjistila vztah mezi užíváním inzulinu glargin a malignitami v závislosti na dávce. Detailnější informace o tom, které typy nádorů jsou u pacientů zvýšené, však nebyly publikovány – pouze sdělení, že skupina pacientů s nádorem byla očištěna o kožní nádory, prekancerózy a in situ nádory (Kódy D00-D09 a C44 dle ICD-10). Ve čtvrté studii (Curie, et al.) nebyl zjištěn vztah mezi sledovanými karcinomy (karcinom prsu,

Tabulka 1. Srovnání fyzikálně-chemických vlastností inzulinových analog ve srovnání s humánním inzulinem. Střední hodnota ± standardní chyba. XXX data chybí. Podle (20)

Inzulinový analog	Afinita k inzulinovému receptoru [%]	Disociační konstanta Kd [%]	Afinita k IGF-I receptoru [%]
Humánní inzulin	100	100	100
H2 (A8HisB4HisB10GluB27His)	XXX	1,5 ± 0,1	XXX
X97 (B10GluB30desThe)	XXX	24 ± 4	XXX
B10Asp	205 ± 2	14 ± 1	587 ± 50
B31ArgB32Arg	120 ± 4	75 ± 8	2049 ± 202
Inzulin Aspart (Novorapid)	92 ± 6	81 ± 8	81 ± 9
Inzulin Lispro (Humalog)	84 ± 6	100 ± 11	156 ± 16
Inzulin Glargin (Lantus)	86 ± 3	152 ± 13	641 ± 51
Inzulin Detemir (Levemir)	46 ± 5	204 ± 9	16 ± 1

kolorektální karcinom, karcinom pankreatu nebo prostaty) a užíváním inzulinu glargin nebo jakéhokoli jiného inzulinu. Výsledky studií nejsou jednoznačné a závěrečné hodnocení Evropské lékové agentury (EMA) vyznívá ve smyslu, že riziko vzniku karcinomů nebylo potvrzeno ani vyloučeno. Změna terapie u pacientů léčených inzulinem glargin se proto nedoporučuje. Vyjádření ostatních agentur včetně FDA, ADA i našeho SÚKL jsou obdobná. Stanovisko výboru České diabetologické společnosti z června 2009 se připojilo k předchozím a současně vyjádřilo svou kritiku vůči metodice použité ve studiích: „Základní nedostatek všech uvedených hodnocení tkví v tom, že nebyla provedena tzv. adjustace souboru podle ostatních rizikových faktorů, z nichž pro pacienty s diabetem je významný zejména BMI. Z logiky indikací k terapii inzulinem glargin v monoterapii vyplývá, že právě ti nemocní, kteří mají obecně vyšší riziko malignit (obézní, špatně kompenzovaní), budou tímto inzulinem léčeni (pacienti s diabetem 2. typu v režimu tzv. bazálního inzulinu). Je velmi důležité podtrhnout, že statistická souvislost mezi terapií inzulinem glargin a malignitami nemá charakter průkazu kauzality, jinými slovy, v žádném případě nelze uzavřít, že léčba tímto inzulinem zvyšuje riziko malignit. Naopak, existují recentní data z prospektivních studií, které tuto souvislost vylučují.“

Pojďme se nyní podívat na jednotlivé dopodrobna provedené studie.

The German Insurance study zahrnovala 127 031 pacientů, kteří zahájili léčbu inzulinem v roce 2000 a byli léčeni buď humánním inzulinem (NPH), nebo jedním ze tří inzulinových analog (lispro, aspart nebo glargin (n=23855)). Střední doba sledování zhoubných novotvarů činila 1,63 roku. Studie našla spojitost mezi dávkou inzulinu a incidencí nádorových onemocnění u všech zkoumaných typů inzulinu. Srovnání inzulinu

glarginu s lidským inzulinem v neadjustované analýze ukázalo významný 15% pokles incidence nádorů. Při srovnatelné dávce po adjustaci však vykazoval inzulin glargin zvýšení rizika vzniku nádoru o 9–31 % v závislosti na dávce. Ve studii chybí zmínky o BMI, délce trvání a kompenzaci (hodnotách glykovaného hemoglobinu) diabetu. Někteří komentátoři navíc kritizovali použitý způsob adjustace dat.

Observační švédská studie zkombinovala z různých databází 114841 pacientů, kteří byli na inzulinové terapii, a rozdělila je do tří skupin: pacienti užívající pouze glargin, glargin spolu s inzulinem a uživatelé inzulinu neužívající glargin. U pacientů starších 30 let se automaticky předpokládal diabetes 2. typu. Ve studii nebyl zjištěn žádný rozdíl v incidenci nádorových onemocnění mezi skupinou pacientů léčených glarginem a jinými inzuliny a pacienty léčenými ostatními inzuliny kromě glarginu. Nicméně u pacientek léčených výlučně glarginem byl pozorován vyšší výskyt karcinomu prsu. Počet těchto pozorování byl však nízký, délka pozorování krátká a sami autoři upozorňovali, že tyto výsledky musí být brány s rezervou, protože mohou být důsledkem fluktuace dat. Konečně celková mortalita u pacientek na glarginu byla signifikantně snížena. Studie nepotvrdila vztah mezi užíváním glarginu a nádorovými onemocněními.

Skotská studie zahrnovala 49197 pacientů rozdělených do stejných skupin jako výše popsaná švédská studie. U pacientů léčených samotným glarginem byl pozorován vyšší věk, nadváha, vyšší výskyt hypertenze, horší kontrola glykemie a vyšší výskyt intenzivní perorální terapie ve srovnání s pacienty na kombinované terapii glargin a jiné inzuliny. U pacientů na inzulinu glargin spolu s rychle účinkujícím analogem inzulinu (Novorapid) bylo zjištěno nižší riziko progresu nádorů než u pacientů na NPH inzulinu. Pacientky pouze na glarginu vykazovaly vyšší celkové riziko nádorové progresu karcino-

mu prsu. Nicméně pro malý počet pozorování (pouhých šest pozorování) autoři zvažovali, že výsledek je dán spíše chybou přiřazení (tzv. allocation bias) než samotným biologickým účinkem glarginu. Tato čtyřletá studie tedy nenalezla souvislost mezi užíváním glarginu a zvýšeným rizikem výskytu nádorových onemocnění.

Studie The United Kingdom GP database hodnotila riziko nádorových onemocnění u 62809 pacientů s diabetem 2. typu na perorální medikaci (sulfonyleurea nebo metformin), na kombinační terapii, nebo na inzulínu. Poslední skupina byla rozdělena na skupinu léčenou pouze inzulínem glargin, pouze NPH, humánním bifazickým a analogovým bifazickým inzulínem. Studie ukázala protektivní účinek podávání metforminu na rozvoj nádorových onemocnění a nenalezla žádnou souvislost užívání glarginu s nádorovými onemocněními.

Post-hoc analýza malé 5leté studie původně srovnávající diabetickou retinopatii u NPH inzulínu a inzulínu glargin u pacientů s diabetem 2. typu neukázala rozdíly v incidenci nejen u nádorových onemocnění kombinovaně, ani u zhoubných nádorů samotných. Důvodem, proč byly výsledky studie negativní, může být i nízký počet osob zařazených do studie ($n = 514$ glargin vs. $n = 503$ NPH inzulín) a minimální počet zjištěných případů nádorových onemocnění v řádech jednotlivých případů.

Souhrnná metaanalýza 31 randomizovaných klinických studií provedených s inzulínem glargin iniciovaná výrobcem, firmou Sanofi-Aventis, neprokázala žádné riziko vzniku nádorů obecně ani sledovaných nádorových onemocnění (kolorektální karcinom, gastrointestinální nádory, karcinom mléčné žlázy, karcinom kůže). Jednalo se o 12 studií u diabetiků 1. typu a 19 u diabetiků 2. typu. Celkově studie zahrnovaly 10880 subjektů a délka trvání studií byla v průměru více než 6 měsíců, v jednom případě více než 5 let.

Zcela recentně se objevila studie srovnávající mitogenní potenciál krevního séra u diabetiků 1. typu užívajících inzulín glargin ve srovnání s humánními inzulinami. Autoři srovnávali vliv přidání krevního séra na proliferaci buněk MCF-7. Sérum od pacientů s glarginem vykazovalo 1,11krát větší účinek na proliferaci buněk než sérum obsahující inzulín nebo inzulín detemir. Z dalších studií je vhodné zmínit italskou retrospektivní studii zahrnující 1340 pacientů sledovaných po dobu 6 let. U pacientů s dávkováním glarginu více než 0,3 IU/kg bylo zjištěno pětinasobně zvýšené riziko vzniku nádorových onemocnění. Námitky proti výsledkům přicházely jednak proti počtu subjektů ve studii a jed-

nak proti metodologickým postupům. Konečně nedávno provedená tchajwanská retrospektivní studie zahrnující 2844 uživatelů glarginu a 2804 kontrol neprokázala žádný zvýšený výskyt nádorových onemocnění.

Souhrnně je možné říci asi následující: všechny výše popisované studie mají charakter observačních, nikoliv prospektivních, randomizovaných kontrolovaných studií. Žádná ze studií neprokázala jednoznačně kauzální závislost mezi užíváním glarginu a výskytem nádorových onemocnění splňující „Bradford-Hill kritéria“, konečně – doba sledování je příliš krátká pro vznik nádorového onemocnění. Nelze však vyloučit (ale ani potvrdit), že glargin akcentuje proliferaci stávajícího, ještě se klinicky neprojevuujícího nádorového onemocnění. Zvýšené riziko výskytu nádorů bylo pozorováno u karcinomu prsu a pouze u monoterapie glarginem. Spojitost byla nejsilnější u pacientů s diabetem 2. typu. Není jasné, zda pozorovaná spjitost je důsledek samotné terapie glarginem nebo věkovými odlišnostmi mezi skupinami pacientů s diabetem 1. a 2. typu. Ostatně diabetes samotný je rizikovým faktorem pro rozvoj nádorových onemocnění, což má zřejmě původ v nadvaze pacientů, a vyšší věk samotný přináší vyšší riziko nádorových onemocnění. V neposlední řadě je v některých případech diskutabilní korektní výběr pacientů z nádorových registrů, kdy mohou existovat (a často existují) interinstitucionální rozdíly v používaných histopatologických klasifikačních schématech nádorových chorob – namátkou např. u neoplázií gastrointestinálního traktu (vídeňská klasifikace neoplázií GIT kódující high-grade dysplázii v adenomu již *de facto* jako intramukózní karcinom) či močového měchýře (absence pojmu adenom u starší, byť stále užívané Ashovy klasifikace papilárních lézí močového měchýře, kdy veškeré papilární léze jsou označovány jako karcinom). Konečně – zavádějící může být i interpretace biotických průvodků kliniky a jejich následná transkripce do exaktních dat nádorových registrů. Zajímavé by mohlo být zhodnocení vztahu glarginu k nádorovým onemocněním z dat prospektivní randomizované studie ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention), které však prozatím není k dispozici.

Závěr

Vzhledem k nejednoznačným výsledkům dosavadních studií se doporučuje zdrženlivost ve vyvozování jednoznačných závěrů a také neměnit pacientům stávající medikaci. Pacienti s diabetem by nicméně měli absolvovat všechna

doporučená screeningová vyšetření pro detekci okultních nádorů, jako je např. mamografie či kolonoskopie, a vyvarovat se rizikových faktorů pro vznik nádorů (kouření aj.). Nabízí se otázka subjektivity třeba u německé studie prováděné The Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), který dlouhodobě tvrdí, že inzulínová analogá nepřinášejí žádnou výhodu ve srovnání s humánními inzulinami. Konečně je třeba mít na mysli, že statistika je exaktní věda, pracující však často s nepřesnými, neúplnými či špatně pochopenými daty.

Podobně jako u mnohých předchozích živých diskuzí například o vztahu různých antidiabetik ke kardiovaskulární mortalitě je i zde podle našeho soudu namísto nečinit předčasné závěry a vyčkat výsledků studií, které by závěry uvedených analýz potvrdily nebo vyvrátily. Diabetes mellitus zejména 2. typu je příliš komplikované a komplexní onemocnění na to, abychom mohli zásadně měnit naše léčebné algoritmy jen na základě metaanalýz či epidemiologických studií. Jejich závěry by tak spíše měly sloužit jako vodítko pro provedení studií s exaktně definovanými cíli. Teprve na jejich základě budeme moci nejlépe rozhodnout o poměru prospěch/riziko určité léčby u konkrétního pacienta.

Nedávno publikovaný konsenzus amerických odborníků na základě dostupných informací o asociaci diabetu a rizika vzniku nádorů zformuloval doporučení, z nichž vyplývají následující závěry. Diabetes (především 2. typu) je asociován se zvýšeným rizikem některých typů nádorů. Zda jde o asociaci přímou, nebo nepřímou (nebo kombinaci obojího) zatím není jasné. Je zjevné, že jak diabetes, tak incidenci nádorů je možné pozitivně ovlivnit dietou, zdravým životním stylem a pravidelnou fyzickou aktivitou. Pacienti s DM 2. typu by měli podobně jako jiní riziková pacienta podstupovat pravidelný screening k včasné diagnostice nádorů. Důkazy o vlivu specifické antidiabetické léčby na výskyt nádorů jsou velmi omezené a nelze z nich činit definitivní závěry. Přesto je možné konstatovat, že zatímco léčba metforminem je asociována se sníženým rizikem nádorů, léčba inzulínem je naopak asociována se zvýšením tohoto rizika. Otázka, zda léčba glarginem je s rizikem nádorů spojena více než léčba jinými inzulinami, vyžaduje další výzkum. Riziko vzniku nádorů by tak v současné době nemělo patřit mezi základní rozhodovací faktory při volbě léčby diabetu.

Poděkování: originální studie autorů na téma adipokiny a malignity byly podpořeny VZ MZO VFN 2005.

Literatura

1. Insulin glargine (Lantus) and cancer risk. *Med Lett Drugs Ther*, 2009; 51(1319): 67–68.
2. Ciardullo AV, Bacchelli M, Daghigh MM, et al. Effectiveness and safety of insulin glargine in the therapy of complicated or secondary diabetes: clinical audit. *Acta Diabetol*, 2006; 43(2): 57–60.
3. Colhoun HM. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009; 52(9): 1755–1765.
4. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(9): 1766–1777.
5. Gale EA. Insulin glargine and cancer: another side to the story? *Lancet* 2009; 374(9689): 521.
6. Garg SK, Hirsch IB, Skyler JS. Insulin glargine and cancer: an unsubstantiated allegation. *Diabetes Technol Ther*, 2009; 11(8): 473–476.
7. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010; 33: 1674–1685.
8. 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(9): 1732–1744.
9. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia*. 2009; Sep 15.
10. Housa D, Housova J, Vernerova Z, Haluzik M. Adipocytokines and cancer. *Physiol Res*. 2006; 55: 233–244.
11. Idris I. Observational registry database studies link insulin glargine with cancer risk. *Diabetes Obes Metab*, 2009; 11(9): 910–912.
12. Jonasson JM, Ljung R, Talback M, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009; 52(9): 1745–1754.
13. Lee Ming C, Chia-Hsui C, Wen-Yi S, Mei-Shu L. in 70th Scientific Sessions (2010) American Diabetes Association.
14. Le Roith D. Insulin glargine and receptor-mediated signalling: clinical implications in treating type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007; 23(8): 593–599.
15. Li D, Yeung SC, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 137(2): 482–488.
16. Liefvendahl E, Arnqvist HJ. Mitogenic effect of the insulin analogue glargine in malignant cells in comparison with insulin and IGF-I. *Horm Metab Res*, 2008; 40(6): 369–374.
17. 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*, doi: dc10–0476 [pii].
18. Mayer D, Shukla A, Enzmann H. Proliferative effects of insulin analogues on mammary epithelial cells. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114(1): 38–44.
19. 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(9): 1971–1973.
20. Shukla A. (2008) Insulin analogues: analysis of proliferative potency and characterization of receptors and signalling pathways activated in human mammary epithelial cells. *Disertační práce*. Combined Faculties for the Natural Sciences and for Mathematics, Doctor of Natural Sciences, Ruperto-Carola University of Heidelberg, Heidelberg.
21. Staiger K, Hennige AM, Staiger H, et al. Comparison of the mitogenic potency of regular human insulin and its analogue glargine in normal and transformed human breast epithelial cells. *Horm Metab Res*, 2007; 39(1): 65–67.
22. Staiger K, Staiger H, Schweitzer MA, et al. Insulin and its analogue glargine do not affect viability and proliferation of human coronary artery endothelial and smooth muscle cells. *Diabetologia* 2005; 48(9): 1898–1905.
23. Tuffs A. German agency suspects that insulin analogue glargine increases risk of cancer. *BMJ* 2009; 339: b2774.
24. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, et al. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009; 25(1): 41–49.
25. Zelobowska K, Gumprecht J, Grzeszczak W. Mitogenic potency of insulin glargine. *Endokrynol Pol*, 2009; 60(1): 34–39.
26. <http://www.diabetologia-journal.org/cancer.html>

MUDr. Daniel Housa, Ph.D.

Ústav patologie 3. LF UK a FNKV Praha
Škrobárova 50, 100 34 Praha 10
daniel.housa@lf1.cuni.cz
