

Leki przeciwcukrzycowe a nowotwory złośliwe

Antidiabetic drugs and cancer

prof. dr hab. n. med. Waldemar Karnafel^{1,2}, dr n. med. Waldemar Wierzbą¹

¹ Akademia Humanistyczno-Ekonomiczna w Łodzi, filia w Warszawie

² emerytowany profesor Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

PDF TEXT www.gabinetprywatny.pl

■ **Słowa kluczowe:** leki przeciwcukrzycowe, nowotwory złośliwe.

■ **Streszczenie:** W pracy przedstawiamy i dyskutujemy nad doniesieniami dotyczącymi powiązań pomiędzy najczęściej stosowanymi w praktyce klinicznej lekami przeciwcukrzycowymi a występowaniem nowotworów złośliwych, w tym w populacji w Polsce. Metformina przedstawia się jako preparat, który ma ochraniający wpływ na występowanie raka zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z insuliną i innymi lekami doustnymi. Natomiast doniesienia na temat wpływu innych leków przeciwcukrzycowych są niejednokrotnie sprzeczne. Jak z nich wynika, leki te mogą mieć wpływ – jeśli nie realny, to potencjalny – na rozwój nowotworów. Jednak doniesienia te wymagają dalszych badań, gdyż są zbyt skąpe. U chorych z cukrzycą typu 2 leczenie skojarzone insuliną z metforminą, inhibitorem SGLT2 i agonistą receptora GLP-1, jeżeli nie ma przeciwwskazań lub nietolerancji, jest optymalnym wyborem. Insulinę stosujemy u chorych z cukrzycą typu 2, gdy jest to konieczne, ale dawki powinny być najniższe, o ile jest to możliwe.

■ **Keywords:** antidiabetic drugs, cancer.

■ **Abstract:** We review and discuss the studies evaluating the association between antidiabetic drugs used in clinical practice and cancer also in polish population. Metformin seems to be the only antidiabetic drug to show protective effects both on monotherapy and also when combined with oral drugs or insulin. Several other drugs may have potential effect to increase cancer risk, however available data is scarce and controversial. In patients with diabetes mellitus type 2 combined insulin therapy with co-medications is known to have beneficial effects to reduce required insulin, for example metformin, SGLT2 inhibitors, glucagon like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist are optimal choice if there are no contraindications or intolerance. Insulin should be used if necessary, but dosages should be as little as possible.

■ Cukrzyca a kancerogeneza – wprowadzenie

Światowa Federacja Chorych na Cukrzycę podała, że w 2014 r. liczba chorych na cukrzycę na świecie wyniosła ok. 385 mln, a w 2035 r. szacunkowo liczba ta wzrośnie do 592 mln [1]. Z kolei Światowa Organizacja Zdrowia podała, że liczba chorych na

raka na świecie w 2014 r. wyniosła ok. 14 mln, a prognozy występowania raka na rok 2032 r. wyniosą 22 mln [2].

Od ponad 100 lat wiadomo, że u chorych na cukrzycę częściej występują przypadki nowotworów złośliwych, zwłaszcza od czasu wprowadzenia insuliny do leczenia cukrzycy typu 2. Badania epidemiologiczne prowa-

dzone w wielu krajach wskazują na związek występowania raka z cukrzycą typu 2, ale również na dużo mniejszy związek z cukrzycą typu 1. Przyczyny tych związków nadal pozostają niejasne, a próby ich wytłumaczenia oparte są jedynie na hipotezach [3].

Według amerykańskich badaczy uznawany predyktorem rozwoju raka w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej jest nadwaga i otyłość. Odpowiedzialne są one za występowanie 14% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 20% nowotworów złośliwych u kobiet powyżej 50. r.ż. [4].

Wyzolowanie wpływu samej cukrzycy typu 2 na występowanie nowotworów złośliwych jest trudne ze względu na to, że otyłość i nadwaga występują u ponad 80% chorych na cukrzycę typu 2.

Canneta D i wsp. przedstawili doniesienia, które wskazują, że hiperinsulinemia, również endogenna, razem z insulinoopornością, ale też stosowanie leków przeciw cukrzycowych, które powodują wzrost stężenia insuliny (jak np. pochodne sulfonylomocznika), są związane z ryzykiem wystąpienia raka [5].

U chorych na cukrzycę typu 2 występuje zwykle hiperglikemia oraz endogenna hiperinsulinemia, spowodowane insulinoopornością. Stan taki trwa wiele lat, a jeżeli dodać do tego okres stanu przedcukrzycowego, nawet kilkanaście lat. Po wielu latach trwania cukrzycy obniża się wydzielanie insuliny na skutek nasilonej apoptozy komórek beta wysp trzustkowych, która nie jest równoważona neogenezą.

W tym okresie leczenia chorzy otrzymują insulinę egzogenną lub inne leki zwiększające wydzielanie insuliny ze względu na trudności wyrównania metabolizmu cukrzycy. Zarówno dawki, jak i czas ekspozycji

na działanie insuliny mogą odgrywać rolę w mitogenezie. W rozwoju raka należy zatem wziąć pod uwagę również indywidualne ryzyko każdego chorego z cukrzycą, czego w wielu badaniach dotyczących wpływu cukrzycy na ewentualny rozwój raka, w biologicznie różnych stanach poszczególnych chorych, do tej pory nie uwzględniano.

■ Kancerogeny i efekt insuliny

Insulina, będąca hormonem niezbędnym do życia, wykazuje dwojakie działanie w obrębie komórki. Pierwsze z nich to działanie metaboliczne, przy niskich jej stężeniach (fizjologiczne). Drugie zaś to efekt pobudzający wzrost i rozwój komórek, które ujawnia się przy wyższych stężeniach insuliny i po pewnym czasie. Potencjalne mechanizmy wpływu insuliny na rozwój raka mogą działać poprzez jej funkcję mitogenną, tzn. poprzez oś insulina/insulinopodobny czynnik wzrostu/receptor insuliny.

Aktywacja receptora insulinowego prowadzi do stymulacji szlaku sygnałowego MAPK (*mitogen-activated protein kinases*), co może wywierać efekt mitogeny. Wykonano wiele badań epidemiologicznych zarówno retrospektywnych, jak i prospektywnych, które wskazują, że cukrzyca typu 2 jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka, jak np. raka trzustki, wątroby, jelita grubego i piersi [6]. Natomiast nie wykazano zwiększenia ryzyka wystąpienia raka gruczołu krokowego u chorych na cukrzycę [6].

Nasze badania retrospektywne wskazują na to, że cukrzyca jest predyktorem raka gruczołu krokowego [7].

Jeśli chodzi o wpływ leków przeciw cukrzycowych na występowanie nowotworów złośli-

wych u chorych na cukrzycę, to jest wiele doniesień, ale są one niejednokrotnie sprzeczne. Stosowanie insuliny wziewnej podczas prób klinicznych leczenia cukrzycy wykazało, iż spośród 4740 chorych otrzymujących insulinę wziewną, u 6 zaobserwowano wystąpienie raka oskrzeli, co stanowiło 0,13% całej grupy, podczas gdy wśród 4292 osób grupy kontrolnej, u których stosowano insulinę drogą podskórną, u 1 osoby – co stanowiło 0,02% całej grupy. Osoby otrzymujące insulinę drogą wziewną miały 6-krotnie wyższe ryzyko zachorowania na raka oskrzeli w porównaniu do osób otrzymujących insulinę drogą podskórną [8].

Yang i wsp. [9] zaobserwowali 197 przypadków raka jelita grubego u chorych z cukrzycą leczonych insuliną w przeliczeniu na 100 000 przypadków na rok. W tym samym czasie u chorych z cukrzycą, którzy nie byli leczeni insuliną, wskaźnik ten wynosił 124/100 000 przypadków na rok. Wskaźnik względny ryzyka/RR, po korekcie na wiek i płeć wynosił, w ciągu przynajmniej 1 roku leczenia, 2,1 (95% CI, 1,2-3,4; $p = 0,005$).

U chorych, którzy przyjmowali insulinę przez ponad 3 lata, skorygowane ryzyko wystąpienia raka jelita grubego wynosiło RR: 3,4 (95% CI, 1,5-7,7; $p = 0,004$) w porównaniu z chorymi, którzy nie przyjmowali insuliny [9].

Yang i wsp. nie stwierdzili większej liczby przypadków raka podczas stosowania metforminy, pochodnych sulfonylomocznika oraz skojarzonego ich stosowania [9].

■ Protekcyjny efekt metforminy

W niektórych badaniach epidemiologicznych porównywano występowanie nowotworów i zgonów zależnie od stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego. I tak podczas stosowania metforminy stwierdzono rzadkie występowanie ww. wskaźnika w porównaniu do ich występowania podczas leczenia pochodnymi sulfonylomocznika u chorych z cukrzycą typu 2 [10,11,12].

Na podstawie tego badania nie można twierdzić,

że pochodne sulfonylomocznika wywierają efekt mitotyczny, a metformina efekt antymitotyczny [4].

Duża metaanaliza obejmująca wszystkie doniesienia z całego świata do 2012 r. wykazała, że wśród chorych, u których były stosowane pochodne sulfonylomocznika, stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia raka niż u osób, którym podawano metforminę [13]. Wśród tej metaanalizy dwa randomizowane badania nie potwierdziły, że stosowanie pochodnych sulfonylomocznika zwiększa wystąpienie raka, a metformina je redukuje [13].

Prawdopodobnie stosowanie pochodnych sulfonylomocznika może wpływać na mitogenezę bezpośrednio lub pośrednio poprzez zwiększenie insuliny [13].

Stosowanie sulfonylomocznika zwiększa ryzyko występowania raka trzustki, wątroby i jelita grubego [14,15,16]. Leki z grupy biguanidów (metformina), stosowane od ponad 55 lat w leczeniu cukrzycy, w ciągu ostatnich lat przeszły do pierwszej linii postępowania diabetologicznego.

Leki z grupy biguanidów (metformina), stosowane od ponad 55 lat w leczeniu cukrzycy, w ciągu ostatnich lat przeszły do pierwszej linii postępowania diabetologicznego.

Evans i wsp. zaznaczyli, że metformina powoduje zmniejszenie liczby przypadków raka o 21% w porównaniu z innymi lekami stosowanymi u chorych z cukrzycą typu 2 [17]. Za jeden z możliwych mechanizmów jej działania przeciwnowotworowego uznaje się zmniejszenie insulinooporności i hiperinsulinemii. Metformina oddziałuje na kinazę białkową aktywną przez kinazę AMP (kinaza adenozynomonofosforanu).

W warunkach fizjologicznych pobudzenie szlaku kinazy (AMPK) powoduje większe zużycie energii ze zwiększonym wychwytem glukozy i zwiększeniem utleniania lipidów [18].

Libby i wsp. przeprowadzili obserwacyjne badanie kohortowe w Szkocji (Tayside) z udziałem 4085 chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą i 4085 chorych z cukrzycą typu 2, którzy stosowali pochodne sulfonilomocznika i/lub insulinę. W grupie leczonych metforminą rozpoznano raka u 7,3% chorych, a w grupie, w której stosowano inne leki niż metforminę, rozpoznano raka u 11,6%.

Średni czas od rozpoczęcia leczenia do chwili wystąpienia raka u leczonych metforminą wynosił 3,5 roku, natomiast w grupie leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i/lub insuliną – 2,6 roku ($p < 0,001$).

Wskaźnik względnego ryzyka wystąpienia raka dla metforminy (po korekcie) wyniósł 0,63 (95% CI, 0,53-0,51) w porównaniu z grupą chorych leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną [19].

Uzyskane wyniki sugerują, że stosowanie metforminy może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia raka. Należy jednak dodać, że opisywana grupa chorych stosująca metforminę była młodsza w porównaniu do grupy osób stosujących

pochodne sulfonilomocznika i/lub insulinę, co mogło mieć również wpływ na wystąpienie raka, gdyż wiek jest bardzo istotnym predyktorem wystąpienia raka [19].

Li i wsp. przedstawili wyniki obserwacji 973 chorych z rakiem trzustki, w tym 259 chorych z cukrzycą oraz 863 chorych z grupy kontrolnej, w tym 109 chorych z cukrzycą. Po przeprowadzonej wieloczynnikowej analizie statystycznej okazało się, że wśród chorych leczonych metforminą ryzyko wystąpienia raka było o 62% niższe w porównaniu do tego ryzyka w grupie kontrolnej (RR = 0,38; 95% CI, 0,22-0,69). U chorych leczonych pochodnymi sulfonilomocznika stwierdzono 152% wzrost ryzyka występowania raka trzustki (RR = 2,52; 95% CI; 1,32-4,84). Natomiast u chorych leczonych insuliną wzrost ryzyka raka wynosił 399% (RR = 4,99; 95% CI; 2,59-5,40) [20].

Monami i wsp. porównali dwie pochodne sulfonilomocznika, tzn. gliklazyd i glibenklamid. Badanie randomizowane przeprowadzone w latach 1998-2004 dotyczyło 1919 chorych leczonych co najmniej 36 miesięcy każdym z tych leków. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że glibenklamid powoduje większy wzrost ryzyka wystąpienia raka w porównaniu do grupy osób otrzymujących gliklazyd.

I tak względny wskaźnik (RR) dla chorych leczonych glibenklamidem wyniósł RR = 2,62; 9% CI; 1,26-5,42; $p = 0,004$, podczas gdy dla chorych leczonych gliklazydem RR = 0,40; 95% CI; 0,21-0,57; $p = 0,004$ w porównaniu do grupy kontrolnej [21].

W 2009 r. Gerstein [22] przedstawił metaanalizę wpływu sposobu leczenia 14 320 chorych z cukrzycą typu 2 na występowanie nowotworów złośliwych. Okres obserwa-

U chorych z cukrzycą typu 1 stosujących insulinę glargine nie stwierdzono większego wpływu predykcyjnego na występowanie nowotworów złośliwych w porównaniu z innymi insulinami [26].

Gerstein i wsp. przedstawili wyniki badania ORGIN (*The Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention*). Wśród 12 537 chorych z ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, u których stosowano glarginę oraz inne insuliny, w okresie średnio 6,2 lat porównano występowanie chorób nowotworowych – nie znaleziono istotnych różnic w zapadalności na nowotwory złośliwe [27].

Colmers i wsp. przedstawili metaanalizę obserwacji 1 332 120 chorych z cukrzycą typu 2, u których stosowano insulinę, i wykazali, że glargine i nowe insuliny mogą powodować wzrost ryzyka raka trzustki oraz obniżenie ryzyka raka jelita grubego i gruczołu krokowego [28].

Nie ma jednak pewnych danych, że stosowanie insuliny glargine powoduje wzrost ryzyka wystąpienia raka u chorych z cukrzycą typu 2.

■ Badania prowadzone w Polsce

Czeleko i wsp. [29] przedstawili retrospektywną analizę występowania nowotworów złośliwych wśród 419 350 chorych na cukrzycę leczonych stale jednym z leków przeciwcukrzycowych w okresie od 01.05.2008 do 30.09.2014 w Polsce. Wśród chorych leczonych tylko metforminą występowanie nowych nowotworów złośliwych wynosiło średnio 10,44/1000 chorych na raka w ciągu roku – było podobne do wskaźników występowania raka w badaniu Currie i wsp. [23]. Wśród chorych leczonych gliklazydem występowanie nowych nowotworów wynosi-

ło średnio 14,17/1000 chorych w roku. Natomiast wśród chorych leczonych tylko glipepirydem wynosiło ono 12,34/1000 chorych w roku. Wskaźniki zapadalności na nowotwory złośliwe wśród chorych leczonych tylko insuliną w wieku powyżej 35. r.ż. wynosiły 16,05/1000 chorych na rok. Natomiast wśród chorych leczonych tylko insuliną w wieku do 34 lat włącznie wskaźnik zapadalności na nowotwory wynosił 1,19/1000 chorych w roku [29].

Wskaźniki występowania nowego raka podczas stosowania metforminy były istotnie niższe w porównaniu do wskaźników raka u chorych, u których stosowano gliklazyd i glipepiryd przy $p < 0,001$. Średni wiek chorych, którzy stosowali metforminę, był niższy od wieku chorych stosujących pochodne sulfonilomocznika. Wskaźniki występowania nowego raka podczas stosowania tylko insuliny u osób od 35. r.ż. były istotnie wyższe w porównaniu do wskaźników wystąpienia raka u osób, u których stosowano gliklazyd, glipepiryd i metforminę przy $p < 0,001$.

Średni wiek chorych, którzy stosowali wyłącznie insulinę, był wyższy od średniego wieku chorych, którzy stosowali tylko metforminę, gliklazyd i glipepiryd [29]. Badania retrospektywne trwały średnio 6,3 lat i dotyczyły 68 915 chorych leczonych tylko gliklazydem, 68 566 chorych leczonych tylko glipepirydem, 147 730 chorych leczonych tylko metforminą i 97 900 chorych powyżej 34. r.ż. leczonych tylko insuliną glargine oraz 36 231 chorych do 34. r.ż. leczonych tylko insuliną [29].

Czeleko i wsp. [30] przedstawili wskaźniki występowania nowotworów złośliwych wśród 230 551 osób z cukrzycą, które stale otrzymywały leczenie przeciwcukrzycowe

cji wyniósł od 3,5 roku do 10 lat. Chorzy przyjmowali następujące leki: gliklazyd MR, glibenklamid, metforminę i insulinę. Analizowane osoby pochodziły z różnych badań klinicznych, w tym: ADVANCE, VADT, ACCORD, UKPDS.

Przedstawiona metaanaliza nie potwierdziła hipotezy, że leki przeciwcukrzycowe powodują wzrost ryzyka wystąpienia raka poza grupą chorych z cukrzycą typu 2, którzy otrzymywali metforminę i w której stwierdzono redukcję ryzyka raka o 30% [22].

Currie i wsp. przedstawili analizę badania 31 909 chorych z cukrzycą typu 2, którym podano insulinę lub insulinę z metforminą [23]. U chorych leczonych tylko metforminą ryzyko wystąpienia raka wynosiło 10/1000 pacjentów/rok. W grupie leczonej tylko insuliną poniżej 7 lat ryzyko wystąpienia raka wynosiło 15/1000 przypadków/rok. W grupie chorych leczonych tylko insuliną 7-10 lat ryzyko wynosiło 14/1000 chorych na rok. W grupie chorych leczonych insuliną 11-15 lat ryzyko wynosiło 19/1000 przypadków na rok, a w grupie chorych leczonych tylko insuliną ponad 15 lat ryzyko wystąpienia raka wynosiło 60/1000 chorych na rok [23]. Natomiast u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną i metforminą, przez okres poniżej 7 lat, ryzyko wystąpienia raka wynosiło 9/1000 chorych na rok. W grupie leczonej insuliną i metforminą od 7 do 10 lat ryzyko wystąpienia raka wynosiło 12/1000 chorych na rok, zaś w grupie chorych leczonych od 11 do 15 lat ryzyko wystąpienia raka wynosiło odpowiednio 11/1000 chorych na rok, w grupie chorych leczonych insuliną z metforminą powyżej 15 lat ryzyko wystąpienia raka wynosiło 34/1000 chorych na rok [23].

Natomiast Chang i wsp. przedstawili wyniki obserwacji, z których wynika, że wskaźniki zapadania na raka osób leczonych insuliną z cukrzycą typu 2 były o 40% niższe w porównaniu do chorych z cukrzycą typu 2 z grupy kontrolnej [24].

■ Efekt kancerogeny a różne rodzaje insulin

Podczas 10-letniej obserwacji w badaniu JEVIN chorych z cukrzycą typu 2, u których stosowano insulinę, stwierdzono zwiększoną częstotliwość występowania raka jelita grubego w porównaniu do grupy chorych leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi [25].

Home przedstawił wyniki metaanalizy 31 badań klinicznych randomizowanych, w których porównano leczenie insuliną glargine z innymi insulinami (12 badań chorych z cukrzycą typu 1 i 19 badań chorych z cukrzycą typu 2). Do badań włączono 10 800 chorych, czas obserwacji wynosił 6-60 miesięcy. Jako lek grupy kontrolnej stosowano insulinę NPH, insulinę ultralente, insulinę lispro [26].

Nie znaleziono istotnych różnic dla poszczególnych grup pomiędzy takimi parametrami jak: wiek, odsetek mężczyzn, wskaźnik masy ciała, czas trwania cukrzycy, stężenie hemoglobiny glikowanej HbA1c. Chorzy na cukrzycę typu 1 byli młodsi niż chorzy na cukrzycę typu 2.

Wyniki metaanalizy nie wykazały większego wpływu predykcynego insuliny glargine na występowanie nowotworów złośliwych w porównaniu z występowaniem nowotworów złośliwych u osób stosujących insuliny kontrolne (RR = 0,9; 95% CI; 0,60-1,36) [26]. W grupie chorych na cukrzycę typu 1 nowotwory złośliwe występowały dużo rzadziej niż w grupie chorych z cukrzycą typu 2.

we skojarzone w okresie od 01.05.2008 do 30.09.2014 w Polsce.

Wśród chorych leczonych insuliną i metforminą wskaźnik występowania nowych nowotworów złośliwych wynosił średnio 13,24/1000 chorych w roku. Wśród chorych leczonych gliklazydem i metforminą wskaźniki występowania nowych nowotworów złośliwych wynosiły średnio 14,00/1000 chorych w roku. Wśród chorych leczonych glimepirydem i metforminą wskaźnik występowania nowych nowotworów wynosił średnio 13,01/1000 chorych w roku. Wśród chorych leczonych gliklazydem i insuliną średni wskaźnik występowania nowych nowotworów złośliwych wynosił 17,38/1000 chorych w roku. Wśród chorych leczonych glimepirydem i insuliną średni wskaźnik występowania nowych nowotworów złośliwych wynosił 15,19/1000 chorych w roku [30].

Wskaźniki występowania raka w grupie chorych ze skojarzonym leczeniem pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą były istotnie niższe w porównaniu do wskaźnika występowania nowych nowotworów złośliwych w monoterapii tylko pochodnymi sulfonilomocznika przy $p < 0,001$. Osoby, u których prowadzono skojarzone leczenie pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą, były istotnie starsze ($p < 0,001$) od osób, u których prowadzono leczenie tylko pochodnymi sulfonilomocznika [30].

Jest to dowód na to, że metformina ma wpływ ograniczający na występowanie nowego nowotworu, bowiem wiek jest predyktorem bardzo znaczącym dla zapadalności na raka.

Podczas leczenia skojarzonego insuliną i metforminą wskaźniki występowania nowych nowotworów złośliwych były istotnie niższe przy $p < 0,001$ w porównaniu do wskaźników występowania nowych nowotworów złośliwych u chorych leczonych tylko insuliną, chorych leczonych skojarzoną insuliną i metforminą, co utrudniało wnioskowanie (przy $p < 0,001$).

Natomiast u osób, u których stosowano razem insulinę i pochodne sulfonilomocznika wskaźniki występowania nowych nowotworów złośliwych były istotnie wyższe od wskaźników średnich, które obserwowano podczas stosowania pochodnych sulfonilomocznika w monoterapii przy $p < 0,001$. Średni wiek chorych, u których stosowano pochodne sulfonilomocznika w monoterapii, był niższy w porównaniu do średniego wieku chorych, u których stosowano leczenie skojarzone insuliną i pochodnymi sulfonilomocznika przy $p < 0,001$. Co również utrudnia wnioskowanie, gdyż wiek jest mocnym predyktorem występowania raka.

Badania wpływu leczenia skojarzonego stosowanego w cukrzycy w Polsce na występowanie nowotworów złośliwych trwały średnio 6,3 lata i dotyczyły: 75 537 chorych, u których stosowano insulinę i metforminę, 13 297 chorych, u których stosowano insulinę i gliklazyd, 15 091 osób, u których stosowano insulinę i glimepiryd, 58 187 chorych, u których stosowano gliklazyd i metforminę oraz 68 444 osób, u których stosowano glimepiryd i metforminę [30].

W grupie chorych leczonych tylko insuliną w wieku do 34. r.ż. większe wskaźni-

Nie ma jednak pewnych danych, że stosowanie insuliny glargine powoduje wzrost ryzyka wystąpienia raka u chorych z cukrzycą typu 2.

ki zapadalności na nowe nowotwory złośliwe były 13,5 razy niższe od wskaźników zapadalności w grupie chorych leczonych insuliną w wieku powyżej 34. r.ż. [29].

Analizy nasze obejmowały chorych na cukrzycę, których dane znajdowały się w sprawozdaniach przekazywanych do Narodowego Funduszu Zdrowia w Polsce w latach 2008-2014. Należy podkreślić, że badanie było retrospektywne, nie można było ustalić stopnia wyrównania metabolicznego cukrzycy, obecności otyłości i nadwagi oraz powikłań cukrzycy. Na podstawie danych ze sprawozdań nie zawsze można było ustalić, czy dana osoba ma rozpoznaną cukrzycę typu 1 lub typu 2 – dlatego wprowadzono limit wiekowy chorych do 34. r.ż. włącznie.

■ Efekt kancerogeny rzadziej stosowanych leków przeciwcukrzycowych

W badaniu z Barcelony [31] obejmującym 275 164 chorych z cukrzycą typu 2 nie stwierdzono wzrostu ryzyka występowania raka podczas stosowania repaglinidu w porównaniu do występowania raka u chorych, u których stosowano insulinę, pochodne sulfonilomocznika i metforminę [3].

Podczas leczenia lekami z grupy inkretyn (GLP-1 i inkretyny DPP-4) doniesienia na temat występowania nowotworów złośliwych są rozbieżne [32,33,34].

Podczas stosowania inhibitorów alfa-glikozydazy w badaniu z Tajlandii obejmującym 0,5 mln chorych z cukrzycą typu 2 [35,36] nie znaleziono związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka. Potencjalne ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego stwierdzono u chorych, u których stosowano inhibitory SGLT2 i pioglitazon [37].

Analizując wpływ poszczególnych leków stosowanych w leczeniu cukrzycy na rozwój nowotworu złośliwego nie można pominąć takich czynników jak: wiek, otyłość, hiperglikemia, hiperinsulinemia, wyrównanie metaboliczne cukrzycy, zaburzenia w zakresie syntezy kwasów tłuszczowych, obecność przewlekłego zapalenia o niezbyt dużym nasileniu, stres oksydacyjny. Nie można pominąć również genetyki, wpływu żywienia, palenia papierosów oraz zanieczyszczenia środowiska. Dlatego tak trudno jest znaleźć związek przyczynowy, gdyż istnieje wiele czynników, które powodują utrudnienia i zafałszowanie obrazu.

Cukrzyca typu 2, będąc chorobą degeneracyjną, bardzo często współistnieje z innymi chorobami degeneracyjnymi, co może przyspieszyć biologiczne starzenie się komórek oraz zachodzące w nim procesy i tym samym nasilać rozwój raka.

Podsumowanie

Badania epidemiologiczne, obserwacje i doświadczenia sugerują, że stosowanie leków przeciwcukrzycowych zwiększających stężenie insuliny może prowadzić w pewnych sytuacjach do wzrostu mitogenezy, a następnie do wzrostu ryzyka wystąpienia raka. Leki, które powodują zmniejszenie stężenia insuliny, mogą prowadzić do zmniejszenia ryzyka wystąpienia raka [5].

Wyniki badań z metforminą są wielce obiecujące, ale wymagają dalszych badań klinicznych perspektywnych. Zbyt skromne dane nie pozwalają na bezpośrednie i natychmiastowe zastosowanie w praktyce klinicznej wyników badań epidemiologicznych i obserwacji.

Niezbędne jest przeprowadzenie wielo-
ośrodkowych i odpowiednio zaplanowanych
badań klinicznych obejmujących dużą liczbę
chorych, aby odpowiedzieć na pytanie, czy
leki stosowane w leczeniu cukrzycy rzeczy-
wiście mają wpływ na zwiększenie wskaź-
ników zapadalności na nowotwory złośliwe.

Dotychczasowe doniesienia sugerują, że
stosowanie metforminy zarówno w monoterapii,
jak i w leczeniu skojarzonym z innymi leka-
mi przeciw cukrzycowymi może mieć ochronny
wpływ na rozwój nowotworów złośliwych.

Obojętny wpływ na występowanie nowo-
tworów złośliwych mają takie leki jak glikla-
zyd i inhibitory alfa-glukozydazy. Potencjalne
ryzyko występowania raka nie zostało w peł-
ni wykluczone przy stosowaniu insuliny i po-
chodnych sulfonilomocznika. Podczas stoso-
wania pioglitazonu nie zostało wykluczone po-
tencjalne ryzyko wystąpienia raka pęcherza
moczowego. Potencjalne ryzyko wystąpienia
raka istnieje przy stosowaniu leków z grupy
agonistów GLP-1, jak np. raka tarczycy. Pod-
czas stosowania inhibitora SGLT2 nie zostało
wykluczone potencjalne ryzyko raka pęcherza
moczowego. Uzyskane i przetwarzane dane
w dalszym ciągu są rozbieżne.

Podczas leczenia cukrzycy typu 2, wo-
bec zmniejszenia sekrecji wydzielania insu-
liny w ciągu roku o 4%, zachodzi koniecz-
ność podawania substytucyjnego insuliny
celem wyrównania metabolicznego cukrzy-
cy. Należy u tych chorych stosować insuli-
nę w dawkach, które dostatecznie kontrolu-
ją glikemię, ale nie powodują hiperinsuline-
mii i hipoglikemii.

Leczenie skojarzone niewyrównanej cu-
krzycy typu 2 insuliną z metforminą, inhibi-
torami SGLT2 i lekami inkretynowymi, o ile
nie ma przeciwwskazań, jest dobrym roz-

wiązaniem. Należy stosować insulinę u cho-
rych z cukrzycą typu 2 w sytuacjach, gdy
jest to niezbędne, w odpowiednich, niezbyt
dużych dawkach. © P

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Autor korespondujący:

prof. dr hab. n. med. Waldemar Karnafel

karnafel.w@gmail.com

Nadesłano: 04.06.2018; Copyright® Medyk Sp. z o.o.