

Διαβήτης και καρκίνος

Δ.Θ. Καραμήτσος

Περίληψη

Η συχνότητα του καρκίνου και ορισμένων εντοπίσεων του φαίνεται να είναι κάπως αυξημένη στα διαβητικά άτομα με εξαίρεση τον καρκίνο του προστάτη. Ερευνάται ποιος είναι ο ρόλος της υπεργλυκαιμίας και της ινσουλίνης στην αυξημένη συχνότητα καρκίνου. Η μετφορμίνη εμφανίζεται να έχει μια προστατευτική δράση στη δημιουργία ορισμένων μορφών καρκίνου και μάλιστα την ελαττώνει ακόμη και όταν χρησιμοποιούνται παράλληλα ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα και ινσουλίνη κάθε τύπου. Από τους PPR-γ αγωνιστές η πιογλιταζόνη συσχετίστηκε με περιπτώσεις καρκίνου ουροδόχου κύστεως, αλλά απαιτούνται επιπλέον μελέτες για να υπάρξει βεβαιότητα. Τα νεότερα φάρμακα που δρουν στον άξονα των ινκρετινών είτε από του στόματος (DDP-4 αναστολείς) είτε παρεντερικώς χορηγούμενα (GLP-1 ανάλογα) βρίσκονται στο επίκεντρο ερευνών για πρόκληση παγκρεατίτιδας και ενδεχομένως καρκίνου παγκρέατος ή και θυρεοειδούς. Άρα απαιτείται μεγάλη προσοχή κατά τη χρησιμοποίησή τους και διαρκής επιτήρηση. Από τα ανάλογα της ινσουλίνης κυρίως η Glargine αποτέλεσε το επίκεντρο της προσοχής μετά από τις πρώτες τέσσερις δημοσιεύσεις τον Σεπτέμβριο του 2009. Υπάρχει αρκετή διάσταση στα ευρήματα των μέχρι τώρα δώδεκα δημοσιεύσεων ως προς τη συσχέτιση της ινσουλίνης Glargine με την καρκινογένεση. Οι μεγάλες διαβητολογικές εταιρείες έβγαλαν ανακοινώσεις μετά τις πρώτες τέσσερις δημοσιεύσεις του 2009 και ανέφεραν ότι δεν πρέπει να επηρεαστούν οι θεράποντες ιατροί και οι ασθενείς και ότι δεν υπάρχει λόγος να γίνουν αλλαγές στην ινσουλίνη τους. Όπως συμβαίνει με διάφορα φάρμακα, έτσι και με αυτά που χρησιμοποιούνται στον Σακχαρώδη Διαβήτη υπάρχουν ενδεχομένως άμεσες ή έμμεσες συσχετίσεις με καρκινογένεση. Η μικρή διάρκεια των προκλινικών μελετών των νέων φαρμάκων δεν αποκαλύπτει πάντοτε την πιθανότητα κάποιας δράσης τους στην καρκινογένεση, οπότε απαιτούνται συστηματικότεροι έλεγχοι σε κλινικές εφαρμογές και ορισμένες φορές θαρραλέες, αλλά ταυτόχρονα πολύ προσεκτικές αποφάσεις από όλους τους εμπλεκόμενους φορείς.

Η πρώτη αναφορά κάποιας σχέσης μεταξύ του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) και ορισμένων μορφών καρκίνου αναφέρεται στην αγγλοσαξονική βιβλιογραφία το 1932 (για καρκίνο μήτρας, παγκρέατος και εντέρου)¹. Επίσης το 1959 ο Joslin ανέφερε ότι σύμφωνα με παρατηρήσεις του υπήρχε κάποια αύξηση της συχνότητας διαφόρων τύπων καρκίνου σε άτομα που είχαν ΣΔ τύπου 2². Δημιουργήθηκαν έκτοτε πολλά ερωτήματα για αυτήν τη συσχέτιση και τις πιθανές ερμηνείες της. Πόσο πιο συχνή είναι η εμφάνι-

**Ιατρική Σχολή ΑΠΘ,
Ομότ. Καθηγητής
Διαβητολογίας – Παθολογίας
Θεσσαλονίκη**

ση καρκίνου στα άτομα που έχουν ΣΔ; Μήπως για ορισμένα είδη καρκίνου υπάρχει ανάστροφη αιτιολογική σχέση, δηλαδή μήπως ο καρκίνος ενός οργάνου και κυρίως του παγκρέατος είναι η αιτία του διαβήτη; Η συχνότητα του καρκίνου του προστάτη είναι όντως μικρότερη στα άτομα με ΣΔ τύπου 2; Έχει σχέση η υπεργλυκαιμία με την αύξηση της συχνότητας του καρκίνου στα διαβητικά άτομα; Ποιος ο ρόλος της ενδογενούς εκκρινόμενης ινσουλίνης στη δημιουργία καρκίνου; Έχει σχέση η θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη με την αύξηση της εμφάνισης καρκίνων στα διαβητικά άτομα; Η θεραπεία με ινσουλίνη αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου; Η ινσουλίνη Glargine είναι πράγματι καρκινογόνος; Νεότερα φάρμακα είναι καρκινογόνα;

Παρακάτω θα απαντηθούν τα προηγηθέντα ερωτήματα.

Συχνότητα καρκίνου στον ΣΔ τύπου 1

Για τον ΣΔ τύπου 1 δεν υπάρχει η πληθώρα της βιβλιογραφίας που αναφέρεται στον ΣΔ τύπου 2 σε σχέση με την εκδήλωση καρκίνου. Σε μερικές δημοσιεύσεις υπάρχει ανάμειξη ασθενών ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2, γεγονός που αποτελεί μειονέκτημα και δεν έχει νόημα η αναφορά σε αυτές. Παρακάτω θα αναφερθούμε σε μελέτες συχνότητας καρκίνου σε άτομα που είχαν ΣΔ τύπου 1. Στη Σουηδία έγινε αναδρομική μελέτη μεταξύ 29.187 ασθενών που βρέθηκαν στο νοσοκομείο για ΣΔ τύπου 1 από το 1965 μέχρι το 1999. Μετά τον αποκλεισμό των καρκίνων που διαγιγνώσκονται κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους από τη διάγνωση – ώστε να αποκλειστεί κατά το δυνατόν η ανάστροφη σχέση – καταγράφηκαν 355 περιπτώσεις καρκίνου, οι οποίες αντιστοιχούσαν σε αύξηση 20% της συνολικής συχνότητας καρκίνου με SIR (Standardized Incidence Ratios, δηλαδή σταθμισμένη σχέση συχνότητας) 1,2 (95% CI 1,0-1,3). Για επιμέρους καρκίνους υπήρχε SIR ως εξής: Για καρκίνο στομάχου 2,3 (95% CI 1,1-4,1), για καρκίνο τραχήλου μήτρας 1,6 (95% CI 1,1-2,2) και του ενδομητρίου 2,7 (95% CI 1,4-4,7)³.

Σε άλλη νεότερη σουηδική μελέτη χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία της καταγραφής νοσοκομειακών εξιτηρίων και βάσης δεδομένων για καρκίνους – στη διάρκεια των ετών 1964 έως 2006 – και, μεταξύ 24.052 ατόμων με ΣΔ τύπου 1 με μέσο χρόνο διάρκειας από την πρώτη καταγραφή τους 17 χρόνια, η διάγνωση καρκίνου ήταν – συγκριτικά με τον υπόλοιπο πληθυσμό – λίγο αυξημένη με SIR 1,17 (95% CI 1,04-1,33). Σημαντική αύξηση

παρουσίαζε ο γαστρικός καρκίνος (SIR 3,36) και οι καρκίνοι δέρματος στις γυναίκες (SIR 9,4). Ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα παρουσίαζε η συχνότητα λευχαιμιών διαφόρων τύπων (SIR 5,31, 95% CI 3,32-8,05)⁴.

Σε βρετανική μελέτη που περιέλαβε 28.900 άτομα υπό αγωγή με ινσουλίνη έγινε παρακολούθηση για 520.517 έτη θεραπείας, και συγκρίθηκε η επίπτωση καρκίνου και η θνησιμότητα με αυτές που υπάρχουν γενικά στη χώρα. Οι ασθενείς με διάγνωση σε ηλικία κάτω των 30 ετών (23.834 ασθενείς) κατά τεκμήριο είχαν όλοι σχεδόν ΣΔ τύπου 1. Ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου συνολικά ήταν κοντά στη μονάδα, αλλά των ωοθηκών ήταν SIR 2,14 (95% CI 1,22-3,48) και η θνητότητα από καρκίνο (SMR) ήταν 2,90 (95% CI 1,45-5,19)⁵.

Στη Δανία μελετήθηκε η συσχέτιση του παιδικού ΣΔ τύπου 1 με την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και βρέθηκε συσχέτιση (Observed/expected) 1,35 (95% CI 1,15-1,54). Επειδή υπήρχε συσσώρευση αμφοτέρων των διαγνώσεων σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές θεωρήθηκε ότι συμμετέχουν περιβαλλοντικοί παράγοντες και κυρίως λοιμώξεις που τροποποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα⁶.

Συχνότητα καρκίνου στον ΣΔ τύπου 2

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση συνοψίστηκε ο σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης καρκίνου σε διαβητικά άτομα, ο οποίος για διάφορα είδη καρκίνων ήταν διαφορετικός με RR (Relative Risk, σχετικό κίνδυνο) κυμαινόμενο από 1,12 έως 2,51. Ο καρκίνος του προστάτη είχε χαμηλότερο κίνδυνο επί διαβητικών ατόμων σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα. Στον πίνακα 1 φαίνονται οι κυριότερες εντοπίσεις καρκίνου και ο αντίστοιχος σχετικός κίνδυνος καρκίνου όπως προκύπτει από έναν σημαντικό αριθμό πληθυσμιακών και ελεγχόμενων με μάρτυρες μελετών (19 και 17 δημοσιεύσεις αντίστοιχα)⁷.

Ένας πρόσφατα διαγνωσμένος ΣΔ τύπου 2 μπορεί να οφείλεται σε υποκλινικό (αδιάγνωστο) καρκίνο του παγκρέατος ή και ύπαρξη άλλης εντόπισης καρκίνου. Επομένως σε έναν αριθμό ασθενών με νέα εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 ο καρκίνος μπορεί να εντοπιστεί έγκαιρα εφόσον γίνει η σχετική αναζήτηση. Η απεικονιστική αναζήτηση καρκίνου παγκρέατος σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς είναι επιτακτική, ιδίως όταν δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό ΣΔ. Για να μην οδηγηθούμε σε λάθη θεωρώντας τους καρκίνους αυτούς ως συνέπεια του ΣΔ πρέπει να μην περιλαμβάνουμε στις στατιστικές καταγραφές περιπτώσεις καρκίνου παγκρέατος ή

Πίνακας 1. Σχετικός κίνδυνος (RR) καρκίνου στον ΣΔ τύπου 2 όπως προκύπτει από πολλές πληθυσμιακές μελέτες, αλλά και άλλες ελεγχόμενες με ομάδα ελέγχου (απλοποίηση και συντόμηση του πίνακα του Suh και Kim)

Εντοπίσεις καρκίνου	RR και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης
Ήπατος	2,50-2,51 (1,80-3,50)
Παγκρέατος	1,73-1,94 (1,53-2,46)
Ενδομητρίου	1,62-2,22 (1,21-2,74)
Εντέρου-ορθού	1,29-1,36 (1,16-1,50)
Ουροδόχου κύστεως	1,37-1,43 (1,04-1,80)
Μαστού	1,18-1,20 (1,05-1,32)
Λεμφώματος non Hodgkin	1,12-1,41 (0,95-1,88)
Προστάτη	0,81-0,89 (0,71-1,11)

και άλλων εντοπίσεων, οι οποίες διαγνώστηκαν λίγους μήνες έως και τουλάχιστον δυο χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔ. Το χρονικό διάστημα της υποκλινικής επώασης ενός καρκίνου ενδέχεται μάλιστα να είναι πολύ μεγαλύτερο του ενός χρόνου. Απόδειξη γι' αυτό είναι ότι, σε μια μελέτη που έγινε στη Δανία, παρατηρήθηκε προοδευτική μείωση της συχνότητας διάγνωσης του καρκίνου παγκρέατος επί διαβητικών ατόμων μέχρι και πέντε χρόνια μετά τη διάγνωση του διαβήτη⁸. Σε άλλη μελέτη ο HR (Hazard Ratio, στατιστική αναλογία κινδύνου) για διάγνωση καρκίνου παγκρέατος ήταν μέχρι τον 1^ο χρόνο 3,71, τον 2^ο ήταν 2,94, τον 3^ο ήταν 1,78 και μετά τον 3^ο έως τον 10^ο χρόνο ήταν 1,65. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι ενδέχεται να προηγείται ο διαβήτης ενός καρκίνου παγκρέατος που υφίσταται αδιάγνωστος τουλάχιστον μέχρι και τρία χρόνια⁹. Σε μια δημοσίευση στον τίτλο της οποίας υπάρχει η κλασική ρήση με το ερώτημα τι δημιουργήθηκε πρώτα, «το αυγό ή η κότα», αναφέρεται ότι σε 30% τουλάχιστον των ασθενών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο παγκρέατος έχει προηγηθεί διάγνωση σακχαρώδους διαβήτη¹⁰. Σε μετα-ανάλυση 36 μελετών (17 ελεγχόμενες και 19 πληθυσμιακές) βρέθηκε γενικός OR (Odds Ratio, δηλαδή

στατιστικός λόγος συχνότητων) 1,82 (95% CI 1,66-1,89) και OR 2,06 (95% CI 1,87-2,25) σε άτομα με διάρκεια διαβήτη κάτω των 4 ετών έναντι OR 1,54 (95% CI 1,31-1,81) σε άτομα με διάρκεια διαβήτη άνω των 5 ετών ($p < 0.005$). Από όλες αυτές τις μελέτες προκύπτει μια μέτρια αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου παγκρέατος σε άτομα που έχουν προηγουμένως ΣΔ τύπου 2¹¹.

Ο πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος επίσης εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα σε διαβητικά άτομα και εδώ η εξήγηση είναι εύκολη. Στον ΣΔ τύπου 2 που συνοδεύεται από παχυσαρκία είναι συχνή η στεατοηπατίτιδα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση και τελικά – ευτυχώς σε μικρό ποσοστό – να εξελιχθεί σε πρωτοπαθή καρκίνο του ήπατος^{12,13}.

Σε μελέτη Ιαπωνικού πληθυσμού (97.771 άτομα) ηλικίας 40-69 ετών που παρακολούθηθηκε κατά μέσον όρο πάνω από 10 χρόνια βρέθηκε αύξηση συχνότητας καρκίνου με παράγοντα κινδύνου 1,27 (95% CI 1,14-1,42) για άνδρες και 1,21 (95% CI 0,99-1,47) για γυναίκες. Η κατανομή των καρκίνων αναλυτικά φαίνεται στον πίνακα 2.

Εντυπωσιάζει η μικρότερη συχνότητα καρκίνου του προστάτη στους διαβητικούς άνδρες και του μαστού στις διαβητικές γυναίκες¹⁴. Γενετικοί παράγοντες που προδιαθέτουν για ΣΔ τύπου 2 προδιαθέτουν θετικά ή αρνητικά για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού σε γυναίκες λευκής και αφρικανικής φυλής¹⁵.

Το 2009 δημοσιεύθηκε παρατήρηση για θετική συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας με αυξημένο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου σε σχέση με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αλλά δεν υπήρξε συνέχεια¹⁶.

Στη Σουηδία μελετήθηκαν 64.597 άτομα ηλικίας 40-60 ετών με μέση διάρκεια παρακολούθησης 8,3 χρόνια, στα οποία έγινε μέτρηση γλυκόζης νηστείας και μετά 2 ώρες από λήψη 75 g γλυκόζης. Οι αρχικές τιμές ήταν $5,4 \pm 1,0$ mmol/L και $6,6 \pm 1,7$ mmol/L αντίστοιχα. Μετά από 10 χρόνια επαναλή-

Πίνακας 2. Σχετικός κίνδυνος (RR) για εμφάνιση καρκίνου στην Japan Public Health Center Based prospective study. Σε παρενθέσεις το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI). Πίνακας του Inoue et al. τροποποιημένος με περιορισμό στις σημαντικότερες συσχέτισεις¹⁴

	Άνδρες		Γυναίκες
Ήπατος	2,24 (1,64-3,04)	Ήπατος	1,94 (1,0-1,73)
Παγκρέατος	1,85 (1,07-3,20)	Παγκρέατος	1,33 (0,53-3,31)
Στομάχου	1,23 (0,98-1,54)	Στομάχου	1,61 (1,02-2,54)
Νεφρού	1,92 (1,06-3,46)	Ωοθηκών	2,42 (0,96-6,09)
Εντέρου	1,36 (1,0-1,85)	Μαστού	0,83 (0,44-1,57)
Προστάτη	0,82 (0,51-1,33)	Ορθού	1,65 (0,80-3,39)

φθηκαν οι εξετάσεις σε περίπου 10.000 άτομα. Με στατιστική που βασίστηκε σε τεταρτημόρια η τιμή της γλυκόζης είχε ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου μόνο στις γυναίκες. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν αυξημένος 1,75 (95% CI 1,32-2,36) για την τιμή γλυκόζης νηστείας και 1,63 (95% CI 1,26-2,18) για την τιμή 2 ωρών μετά από τη λήψη γλυκόζης. Σε επιμέρους καρκίνους υπήρχε συσχέτιση υψηλής τιμής γλυκόζης νηστείας με παγκρεατικό καρκίνο, κακώηδες μελάνωμα και καρκίνο ενδομητρίου. Η τιμή της γλυκόζης των 2 ωρών είχε συσχέτιση μόνο με τον καρκίνο του ενδομητρίου (στο άνω τεταρτημόριο)¹⁷. Σε κορεατική εργασία που περιέλαβε 1.298.385 άτομα τα οποία παρακολούθηθηκαν επί 9,4 έτη (μέσος όρος) διαπιστώθηκαν 53.833 περιπτώσεις καρκίνου. Υπήρχε υψηλότερος κίνδυνος σε όσα άτομα είχαν τιμή γλυκόζης νηστείας >7,8 mmol/l συγκριτικά με όσους είχαν <5 mmol/l. Προσαρμογές της στατιστικής με κριτήριο το BMI δεν άλλαξε τα αποτελέσματα¹⁸. Στην Αυστρία μελετήθηκαν 140.813 άτομα ηλικίας 35-54 ετών για διάρκεια 8,4 έτη (μέσος όρος). Διαπιστώθηκαν 5.212 περιπτώσεις καρκίνου. Τα άτομα με γλυκόζη νηστείας πάνω από 7 mmol/L είχαν αυξημένη συχνότητα διάγνωσης καρκίνων (HR 1,20, 95% CI 1,03-1,39 σε άνδρες και σε γυναίκες HR 1,28, 95% CI 1,08-1,53). Ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου ήπατος ήταν 4,58, (95% CI 1,81-11,62) για τους άνδρες. Θετικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ υπεργλυκαιμίας νηστείας (γλυκόζη αίματος >7 mmol/l) και συχνότητας καρκίνου ή μη Hodgkin λεμφώματος στους άνδρες και καρκίνου παχέος εντέρου και ουροδόχου κύστης στις γυναίκες. Ο καρκίνος του μαστού σε γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί μετά την ηλικία των 65 ετών συσχετίστηκε επίσης με τις μετρήσεις του σακχάρου νηστείας >7,0 mmol/l. Θετικές συσχετίσεις με τιμές γλυκόζης >5,3 mmol/l παρατηρήθηκαν για τον καρκίνο του θυρεοειδούς, της χοληδόχου κύστης, καρκίνου του χοληδόχου πόρου και του πολλαπλού μυελώματος σε άνδρες και γυναίκες¹⁹. Μικρότερη συχνότητα καρκίνου του προστάτη εμφανίζουν τα διαβητικά άτομα σύμφωνα με δυο μετα-αναλύσεις. Στην πρώτη μετα-ανάλυση ο HR ήταν 0,83 (95% CI 0,74- 0,94) και στη δεύτερη 0,91 (95% CI 0,86-0,96)^{20,21}. Ωστόσο, σε μελέτη που έγινε στον πληθυσμό της Ταϊβάν η συχνότητα του καρκίνου του προστάτη ήταν αυξημένη στα διαβητικά άτομα²². Δεν μπορεί να δοθεί εξήγηση σε αυτή τη διαφορά που υπάρχει από τις λοιπές μελέτες. Ο σχετικός κίνδυνος για καρκίνο διαφόρων εντοπίσεων σε σύγκριση με των μη διαβητικών ατόμων

Πίνακας 3. Ο σχετικός κίνδυνος (RR) για καρκίνο διαφόρων εντοπίσεων σε σύγκριση με τη συχνότητα σε μη διαβητικά άτομα πληθυσμού της Ταϊβάν

Ήπατος	1,67
Παχέος εντέρου	1,75
Πνεύμονος	1,54
Μαστού	1,01
Προστάτη	1,56

παριστάνεται στον πίνακα 3.

Στην αγγλική μελέτη EPIC Norfolk study βρέθηκε σε καταγραφή έξι ετών αυξημένη συχνότητα καρκίνου – με σχετικό κίνδυνο 2,78 – αφού σταθμίστηκαν παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο BMI και το κάπνισμα. Επίσης βρέθηκε συνεχής θετική συσχέτιση μεταξύ της HBA1c και του ορθοκολικού καρκίνου. Για 1% απόλυτη αύξηση της HBA1c ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,34 (95% CI 1,12-1,59 και $p < 0.001$) μάλιστα μετά από διόρθωση για ηλικία, φύλο, BMI και κάπνισμα²³.

Η ομάδα της εντατικής ρύθμισης του διαβήτη στη μελέτη ADVANCE (καλύτερη HBA1c από την ομάδα ελέγχου κατά 0,7 μονάδων μέτρησης) δεν παρουσίασε αύξηση περιπτώσεων καρκίνου σε διάστημα μέσης παρακολούθησης 5 ετών (363 καρκίνοι έναντι 337 με $\chi^2 = 1,02$ $p =$ μη σημαντικό)²⁴.

Μετα-ανάλυση των κυριότερων μεγάλων μελετών της εντατικής ρύθμισης του ΣΔ τύπου 2 επίσης δεν έδειξε διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνων. Ωστόσο, εδώ μπορεί να παρατηρηθεί με κριτική διάθεση ότι οι διαφορές της ρύθμισης δεν ήταν πολύ μεγάλες μεταξύ των ομάδων εντατικής και μη εντατικής ρύθμισης, όπως και στην προαναφερθείσα ADVANCE²⁵. Επιπλέον ακολούθησε επιστολή στο Diabetologia με την οποία επισημάνθηκαν αδυναμίες στη μεθοδολογία και μειωμένη στατική ισχύς των παρατηρήσεων²⁶.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι φαίνεται να υφίσταται μια μικρή αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου σε διαβητικά άτομα, αλλά και σε άτομα με φυσιολογική τιμή γλυκόζης στα ανώτερα όρια. Το πεπτικό σύστημα είναι το συχνότερα προσβαλλόμενο και συγκεκριμένα το ήπαρ, το παχύ έντερο, το ορθό και το πάγκρεας. Η υπεργλυκαιμία πιθανώς αποτελεί έναν αιτιολογικό παράγοντα – άμεσο ή έμμεσο – άσχετα με άλλες συμπαρομαρτούσες αιτίες, όπως είναι το κάπνισμα, η ηλικία, η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή και το είδος διατροφής. Εξαίρεση στην αυξημένη συχνότητα του καρκίνου στον ΣΔ αποτελεί ο καρκίνος του προστάτη, τουλάχιστον στη λευκή φυλή.

Τεχνητά γλυκαντικά και καρκίνος

Κυκλοφόρησαν μέχρι τώρα πολλές γλυκαντικές ουσίες ως υποκατάστατα της ζάχαρης για τα άτομα που έχουν ΣΔ, αλλά και για την αποφυγή λήψης επιπλέον θερμίδων προς αποφυγή δημιουργίας παχυσαρκίας (σακχαρίνη, ασπαρτάμη, σουκραλόζη, καλιούχος ακεσουλφάμη, νεοτάμη, στέβια, ταγκατόζη, κυκλαμικό νάτριο, σορβιτόλη και άλλα). Για ορισμένα από αυτά τα γλυκαντικά υπήρξαν κατά καιρούς υπόνοιες ότι έχουν κάποια καρκινογόνο δράση, αλλά τελικώς κάτι τέτοιο δεν έχει αποδειχθεί. Όμως, διάφορα συνθετικά γλυκαντικά απαγορεύθηκαν προσωρινά ή υποχρεώθηκαν σε επισήμανση προειδοποίησης πιθανού κινδύνου που αργότερα έπαυσε να ισχύει²⁷⁻²⁹. Με τα υπάρχοντα στοιχεία δεν μπορεί να αποδοθεί στη χρήση γλυκαντικών η αυξημένη συχνότητα του καρκίνου στα διαβητικά άτομα. Ωστόσο, πιθανώς υπάρχει ανάγκη για μια πολύ καλά οργανωμένη μελέτη για να διαλευκανθεί κάθε σχετικό ζήτημα³⁰.

Θεωρητικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων συνδέεται η υπεργλυκαιμία με τον καρκίνο. Ο ρόλος του IGF-1

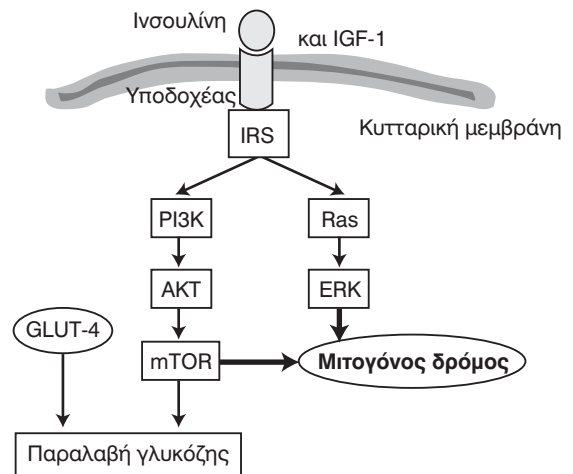
Η σχετική έρευνα βρίσκεται μπροστά σε δυο πολυπαράγοντικές νόσους (ΣΔ τύπου 2 και καρκίνο), οι οποίες εξαρτώνται από περιβαλλοντικά και γενετικά αίτια. Πολλοί αιτιολογικοί παράγοντες (κυριότερος η παχυσαρκία) είναι κοινοί και στις δύο καταστάσεις. Αυτό το δεδομένο αποτελεί και μια πρόσθετη δυσκολία στη διερεύνηση της αιτιολογικής σχέσης ΣΔ τύπου 2 και καρκίνου. Η παχυσαρκία είναι προδιαθεσικός παράγοντας σακχαρώδους διαβήτη αλλά και καρκίνου. Η κεντρική παχυσαρκία και ο διαβήτης συχνά συνυπάρχουν, αλλά μοιράζονται από κοινού και άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως τη χαμηλής έντασης χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Ανασταλτικά στην καρκινογένεση δρα η αδιπονεκτίνη, διότι εκτός του ότι ελαττώνει την ηπατική γλυκονογένεση ελαττώνει και τη χρόνια φλεγμονή της παχυσαρκίας³¹.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη που υπάρχει στον ΣΔ τύπου 2 και η συνεπακόλουθη υπερινσουλιναιμία, καθώς και ο αυξημένος IGF-1 θεωρήθηκαν ότι συμμετέχουν στην αυξημένη καρκινογένεση των διαβητικών ατόμων. Στην αντίσταση στην ινσουλίνη δρουν ενισχυτικά πολλές ουσίες και μεταξύ αυτών η ρεξιπίνη, η βισφατίνη, ο TNFα, η IL-6 και MCP-1 (χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων). Αυτές οι ουσίες πιθανώς αυξάνουν τον κίνδυνο και για καρκίνο. Στο σημείο αυτό όμως πρέπει να υπεν-

θυμίσουμε ότι ο όρος υπερινσουλιναιμία είναι αόριστος και ατελώς τεκμηριωμένος, δεδομένου μάλιστα του γεγονότος της ολοένα και μικρότερης δυνατότητας για έκκριση ινσουλίνης όσο αυξάνονται τα χρόνια του διαβήτη. Αληθής υπερινσουλιναιμία υπάρχει στην παχυσαρκία λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη πριν από την εμφάνιση του διαβήτη. Με την εκδήλωση ΣΔ η εκκρινόμενη ινσουλίνη μειονεκτεί σε ταχύτητα ανταπόκρισης στο ερέθισμα της υπεργλυκαιμίας – υπάρχει η εξαφάνιση της α' φάσης έκκρισης και η υστέρηση της β' φάσης. Μετά από 5 χρόνια ΣΔ η εκκρινόμενη ινσουλίνη είναι σαφώς λιγότερη και στα 10 χρόνια η μεταβολική κατάσταση τείνει να ομοιάσει – αν και όχι εντελώς – με αυτήν του ΣΔ τύπου 1. Αλλά κι αν ακόμη η ινσουλίνη είναι υπερβολικά πολλή πώς μπορεί να διαχωριστεί η παράλληλα αυξημένη γλυκόζη αίματος από την αιτιολογική συσχέτιση; Ωστόσο, παρά τα ανωτέρω δεδομένα της βιβλιογραφίας για την ενδογενή ινσουλίνη στον ΣΔ τύπου 2, συζητείται ερμηνεία της αυξημένης συχνότητας καρκινογένεσης –όταν οι ασθενείς δεν υποβάλλονται σε καμία θεραπεία για την περγλυκαιμία– μέσω αυξημένων επιπέδων IGF-1. Για να ισχύει όμως αυτή η θεωρία πρέπει να γίνει –ως προϋπόθεση των επόμενων συλλογισμών– η παραδοχή μιας όντως υφιστάμενης υπερινσουλιναιμίας. Τα πράγματα είναι ευκολότερα όταν συζητούμε για αιτιολογικές συσχετίσεις του IGF-1 με την καρκινογένεση σε διαβητικά άτομα τα οποία υποβάλλονται σε θεραπεία με ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα ή ινσουλίνη. Αλλά και στην περίπτωση των σουλφονουλουριών η αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης δεν είναι διαρκής, αλλά εφόσον πέσουν οι αυξημένες τιμές γλυκόζης ελαττώνονται και τα αντίστοιχα επίπεδα της ινσουλίνης στο πλάσμα^{32,33}. Οι παχύσαρκοι εμφανίζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα καρκίνους μαστού, εντέρου και ήπατος. Σε μελέτη συσχέτισης των τιμών ινσουλίνης νηστείας με τη συχνότητα καρκίνου μαστού των μεταεμμηνοπαυσιακών γυναικών βρέθηκε RR 1,5 σε υπέρβαρες γυναίκες και >2 σε παχύσαρκες μη διαβητικές. Ο διαβήτης είχε συσχέτιση με καρκίνο μαστού, αλλά λιγότερο απ' ό,τι στις μη διαβητικές παχύσαρκες γυναίκες με RR 1,15-1,2. Ο μικρότερος σχετικός κίνδυνος στις διαβητικές γυναίκες σε σύγκριση με τις μη διαβητικές είναι θέμα ανοιχτό προς συζήτηση³⁴. Πληροφορίες για συσχετίσεις ινσουλίνης νηστείας ή 2 ωρών μετά λήψη γλυκόζης παρέχει η μελέτη του Παρισιού. Σε αυτήν από 6.237 άνδρες που αρχικά καταγράφηκαν, οι 1.739 έχασαν τη ζωή τους από καρκίνο κατά τη διάρκεια 23,8 ετών. Τιμές ινσουλίνης πλάσματος κατά την ένταξη στη μελέτη τόσο νηστείας και

2h, συσχετίστηκαν σημαντικά με θανατηφόρο καρκίνο του ήπατος: RR 2,72 (95% CI 1,87-3,94) και 3,41 (95% CI 2,23-5,21) αντίστοιχα. Αντίθετα, η υπερινσουλιναιμία νηστείας ήταν αντιστρόφως σχετιζόμενη με θανατηφόρο καρκίνο στα χείλη, στοματική κοιλότητα, φάρυγγα και του καρκίνου του λάρυγγα, με RR 0,55 (95% CI 0,41-0,75) και 0,63 (95% CI 0,47-0,83) αντίστοιχα. Η μεταγευματική 2h συγκέντρωση ινσουλίνης ήταν αντιστρόφως σχετιζόμενη με τον καρκίνο του στομάχου και του λάρυγγα και ο RR ήταν 0,62 (95% CI 0,43-0,90) και 0,66 (95% CI 0,50-0,891) αντίστοιχα. Η ποιικιλία των συσχετίσεων αυτών δημιουργεί σκέψεις για τυχαίες συμπτώσεις ή αδυναμία να αποκλειστούν άλλοι συμπαρομαρτούντες συγχυτικοί παράγοντες³⁵. Αλλά και οι τιμές της αυξητικής ορμόνης (GH) συσχετίστηκαν με αυξημένη συχνότητα καρκίνου σε μια υποομάδα της παραπάνω μελέτης. Με κριτήριο GH νηστείας >0,5 µg/L και 2 ωρών GH >1,1 µg/L προέκυψε RR 2,59 (95% CI 1,17-5,73)³⁶. Το ότι υπάρχει συσχέτιση του IGF-1 με την καρκινογένεση παρατηρήθηκε και στη μελέτη Rancho Bernardo στην οποία καταγράφηκε συσχέτιση του με τους θανάτους από καρκίνο γενικώς σε ηλικιωμένα άτομα μετά παρέλευση 18 ετών. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν υψηλότερος όσο υψηλότερες ήταν οι συγκεντρώσεις του IGF-1 (RR 2,61 με 95% CI 1,11-2,96 για τιμές άνω των 200 ng/ml).³⁷ Η ινσουλίνη ως αναβολική ορμόνη που είναι προάγει τις μιτώσεις. Αυτή η φυσιολογική δράση της ινσουλίνης την καθιστά ύποπτη για κάποιον ρόλο στην καρκινογένεση. Η ινσουλίνη και ο IGF-1 έχουν συγγένεια με τον υποδοχέα της ινσουλίνης (IR) και του IGF-1 (IGF-1R) αλλά η ινσουλίνη έχει πολύ μεγαλύτερη συγγένεια με τον δικό της υποδοχέα (περίπου 1.000 φορές περισσότερο) απ' ό,τι με τον υποδοχέα IGF-1R. Παρά τη διαφορά αυτή, θεωρείται ότι η ινσουλίνη μπορεί να δράσει καρκινοενισχυτικά μέσω του IGF-1 ο οποίος έχει ισχυρή μιτογόνο και αντιαποπτωτική δράση. Σε συνθήκες ινσουλινοαντίστασης η διέγερση του υποστρώματος του υποδοχέα ινσουλίνης (IRS) προκαλεί σειρά επιδράσεων κυρίως μέσω δυο δρόμων. Μέσω της PI3K που κανονικά είναι μεταβολικός δρόμος και του Ras (είναι μια έσω μεμβρανική πρωτεΐνη που δεσμεύει το νουκλεοτίδιο γουανίνη, η δε ονομασία της προέρχεται από το rat sarcoma) που μέσω ERK (extracellular signal-regulated-Kinase) δρα αυξάνοντας τις μιτώσεις. Σε συνθήκες ινσουλινοαντίστασης πιθανολογείται ότι η δράση προς την κατεύθυνση της AKT (Protein Kinase B) και κατόπιν mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) που έχει μιτογόνες ιδιότητες είναι ενισχυμένη (Σχ. 1). Με αυτόν

τον μηχανισμό η ινσουλίνη αυξάνει τις μιτώσεις. Υπάρχει και πειραματική εργασία που υποστηρίζει αυτή τη θεωρία³⁸. Οι οπαδοί της θεωρίας της υπερινσουλιναιμίας πιστεύουν ότι η ινσουλίνη δρα και εμμέσως μέσω αυξήσεως του IGF-1, διότι ελαττώνει τις πρωτεΐνες που τον δεσμεύουν και έτσι αυξάνεται η δραστική μορφή του IGF-1³⁹. Άλλη αιτία αυξημένης καρκινικής δραστηριότητας του άξονα ινσουλίνης και IGF-1 είναι ότι στα καρκινικά κύτταρα κυρίως εκφράζονται η ισομορφή A του IR ή η υβριδική μορφή του IR-A/ IGF-1R, η οποία έχει επιπλέον μιτωτική δράση από ό,τι η B ισομορφή του υποδοχέα της ινσουλίνης⁴⁰. Αλλά και η δραστηριότητα του IGF-1R αυξάνεται από την επίδραση του IGF-2, ο οποίος έχει αυξημένη έκφραση στα καρκινικά κύτταρα του μαστού. Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι αυξημένη έκφραση του INSR-A ισομορφής και χαμηλή του INSR-B ισομορφής συμμετέχουν στην ενισχυμένη αυξητική δράση και τη μειωμένη μεταβολική. Το ερώτημα όμως στο οποίο δεν γνωρίζω αν κάποιος μπορεί να απαντήσει σήμερα με βεβαιότητα είναι κατά πόσον τα επίπεδα ινσουλίνης τα οποία έχουν άτομα με ΣΔ τύπου 2 διάρκειας άνω των 7-8 ετών μπορεί να εξηγήσουν έναν καρκίνο που εκδηλώνεται μετά από 15 ή 20 χρόνια διαβήτη. Ακόμη και στη μελέτη του Παρισιού που αναφέρθηκε προηγουμένως οι διαφορές στις τιμές ινσουλίνης ήταν ελάχιστες αν και στατιστικά σημαντικές. Έτσι πολλή υποθετική θεωρία υπάρχει στην προσπάθεια να βρεθεί ερμηνεία μέσω της υπερινσουλιναιμίας στην παθογένεια της καρκινογένεσης. Θεωρείται ότι σε συνθήκες αντίστασης στην ινσουλίνη προκαλείται πρόβλημα στη μετακίνηση των μεταφορέων γλυκόζης (Glut 4) μέσα στα κύτταρα λόγω



Σχ. 1. Πιθανή αυξητική επίδραση της ινσουλίνης στις μιτώσεις.

διάσπασης του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS-1), ο οποίος χρειάζεται για να γίνει η μετάδοση του μηνύματος μέσω της PI3K (μεταβολικός δρόμος της ινσουλίνης). Η ινσουλίνη σε έναν μικρότερο βαθμό απ' ό,τι ο IGF-1 διεγείρει την κυτταρική ανάπτυξη και πρωτεϊνοσύνθεση μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης (AKT ή PKC-β). Ανάλογη φωσφορυλίωση του IRS-1 λόγω υπερδραστικότητας του mTOR δημιουργεί αρνητική αλληλεπίδραση και εξασθενεί τον μεταβολικό δρόμο όταν υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη. Η έκφραση του IRS-2 που γίνεται μέσω της φωσφορυλίωσης την οποία δημιουργεί η ινσουλίνη οδηγεί σε αυξημένη ενεργοποίηση του ERK (extracellular signal-regulated-Kinase), μιας μιτογόνου ενεργοποιημένης πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK, Mitogen Activated Protein Kinase), επειδή ο μεταβολικός δρόμος της μιτογένεσης που μεσολαβείται με τον mTOR και τον Ras παραμένει ακέραιος.

Πολλά είδη καρκινικών κυττάρων εκφράζουν υποδοχείς ινσουλίνης και IGF-1, οπότε η υπερινσουλιναμία –αν βέβαια πράγματι υφίσταται– μπορεί να αυξήσει τη δραστητική μορφή του IGF-1^{41,42}. Ιδιαίτερη ενίσχυση της πιθανής επίδρασης της υπερινσουλιναμίας στην καρκινογένεση προκύπτει από μελέτη σύμφωνα με την οποία στον ΣΔ τύπου 2 με αντίσταση στην ινσουλίνη υπάρχει διαφορετική επίδραση της ινσουλίνης στον υποδοχέα της P13 Κινάσης (αντίσταση) σε σύγκριση με τη δράση στη MAP Κινάση. Η τελευταία έχει σχέση κυρίως με τις αυξητικές επιδράσεις της ινσουλίνης³⁸. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι η αυξητική-αναβολική δράση της ινσουλίνης δεν είναι και υποχρεωτικά καρκινογόνος. Πιο πιθανό φαίνεται ότι σε έναν *in situ* καρκίνο οι αυξητικές επιδράσεις της ινσουλίνης ενδέχεται να δρουν επιταχυντικά στην αύξησή του. Για την επίδραση που έχει η εντατική θεραπεία με ινσουλίνη ή και *per os* χορηγούμενες θεραπείες, μετα-ανάλυση βασισμένη στις μελέτες UKPDS, VADT, ACCORD, PRO-ACTIVE και RECORD δεν έδειξε ουσιώδεις διαφορές στη συχνότητα της εμφάνισης καρκίνου στην ομάδα εντατικής θεραπείας⁴³. Ωστόσο δεν ήταν αντικείμενο των μελετών αυτών πρωτίστως η καρκινογένεση και επομένως δεν είναι απόλυτα ελεγμένη η στάθμιση των λοιπών παραγόντων που δρουν ενισχυτικά ή προκλητικά στην καρκινογένεση. Τέλος, στο σημείο αυτό πρέπει να λεχθεί ότι, ενώ η ινσουλίνη μπορεί να αυξάνει τη μιτογένεση, η μείωση της γλυκόζης μπορεί να την ελαττώνει, δεδομένου ότι τα καρκινικά κύτταρα εξαρτώνται από την κατανάλωση γλυκόζης ως όλως ιδιαιτέρως

–μεταβολικά– απαιτητικά κύτταρα. Ας σημειωθεί ότι τα καρκινικά κύτταρα δεν χρειάζονται ινσουλίνη για να παραλάβουν τη γλυκόζη και ότι ο μεταβολισμός τους χαρακτηρίζεται ως αναερόβιος (αναερόβια γλυκόλυση)⁴⁴. Παρακάτω θα παρατεθούν πληροφορίες από μελέτες που εστιάζονται στην επίδραση πάνω στην καρκινογένεση των διαφόρων θεραπευτικών παραγόντων.

Συσχετίσεις της εμφάνισης καρκίνου με τη χρήση υπογλυκαιμικών φαρμάκων και ινσουλίνης

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα για τον ΣΔ τύπου 2 είναι οι σουλφονουλορίες και η μετφορμίνη. Το 2005 δημοσιεύθηκε μελέτη σύμφωνα με την οποία η μετφορμίνη έχει ενδεχομένως αντικαρκινικές ιδιότητες⁴⁵. Η μετφορμίνη δρα στην AMPK η οποία είναι μια πρωτεϊνική κινάση που βοηθάει το μυϊκό κύτταρο να προσλάβει γλυκόζη. Έχει ανακαλυφθεί ότι ένας ρυθμιστής που αυξάνει την AMPK είναι μια άλλη πρωτεϊνική κινάση αποκαλούμενη LKB1, η οποία είναι διαπιστωμένα κατ'ασφάλεια παράγοντας στην αύξηση των όγκων. Η δραστηριοποίηση της AMPK από τη μετφορμίνη και την άσκηση απαιτεί την παρουσία LKB1⁴⁵. Σε γενική καταγραφή της συσχέτισης των συνηθέστερων θεραπευτικών επιλογών για τον ΣΔ τύπου 2 (έναρξη ΣΔ μετά τα 40 έτη της ηλικίας) βρέθηκε αυξημένος HR για τις σουλφονουλορίες και την ινσουλίνη (Πίν. 4). Η συνδυασμένη θεραπεία σουλφονουλορίας με μετφορμίνη είχε μικρότερο HR αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική⁴⁶.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα ελέγχθηκε σε διάφορες μελέτες η υπόθεση της μικρότερης εμφάνισης καρκίνου στα άτομα που έπαιρναν μετφορμίνη. Στις μελέτες αυτές οι συγκρίσεις έγιναν είτε με άτομα τα οποία δεν ελάμβαναν μετφορμίνη (ή δεν είχαν διαβήτη) ή ελάμβαναν άλλες υπογλυκαιμικές ουσίες. Στις περισσότερες συγκρίσεις τα άτομα που ελάμβαναν τη μετφορμίνη εμφάνιζαν καρκίνο σε μικρότερη συχνότητα απ' ό,τι οι ασθενείς που έπαιρναν σουλφονουλορίες ή χρησιμοποιούσαν ινσουλίνη⁴⁷⁻⁵⁶.

Στον πίνακα 5 παρατίθενται τα κυριότερα ευρήματα από 13 επιδημιολογικές δημοσιεύσεις όσον αφορά στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 που έπαιρναν μετφορμίνη. Κατά κανόνα ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται στα άτομα που παίρνουν σουλφονουλορίες και είναι ακόμη υψηλότερος στα άτομα που υποβάλλονται σε αγωγή με ινσουλίνη. Αντίθετα με τα παραπάνω, η

Πίνακας 4. Στον πίνακα παρουσιάζονται οι εκτιμήσεις του HR σε άτομα που έλαβαν κάποια θεραπεία για τον διαβήτη συγκριτικά με διαβητικά άτομα που δεν έλαβαν φαρμακευτική θεραπεία. (Από 75.672 άτομα και 2.434 στερεούς όγκους)⁴⁶

Φάρμακο	HR (95% CI)	Τιμή p
Μετφορμίνη	0,90 (0,79-1,03)	0,12
Σουλφονουλουρία	1,23 (1,06-1,42)	0,01
Μετφορμίνη μαζί με σουλφονουλουρία	0,97 (0,85-1,12)	0,69
Ινσουλίνη	1,28 (1,11-1,47)	0,001

μετφορμίνη δεν βρέθηκε να ελαττώνει τη συχνότητα του καρκίνου του προστάτη. Σε υστερογενή ανάλυση μάλιστα συσχετίστηκε με αύξησή του όταν η κατανάλωση της μετφορμίνης ήταν αυξημένη⁵⁷. Αλλά μεγάλες δόσεις μετφορμίνης χρησιμοποιούνται στους πλέον παχύσαρκους ασθενείς. Τέλος, δεν βρέθηκε συσχέτιση της λήψης μετφορμίνης με μείωση της συχνότητας ορθοκολικού καρκίνου⁵⁸.

Σε μετα-ανάλυση στην οποία περιλήφθηκαν ένδεκα επιδημιολογικές μελέτες καταγράφηκαν 4.042 περιπτώσεις καρκίνου και 529 θάνατοι από καρκίνο. Μια μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 31% παρατηρήθηκε στα άτομα που έπαιρναν μετφορμίνη (RR 0,69, 95% CI 0,61-0,79) σε σύγκριση με τους λαμβάνοντες άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα⁵⁹.

Το συμπέρασμα είναι ότι σε πολλά είδη καρκίνου η μετφορμίνη δρα ανασταλτικά, σε σημείο μάλιστα να γίνεται επιπλέον λόγος για τη χρησιμοποίησή της ως μέσου θεραπείας ορισμένων μορφών καρκίνου και χωρίς να συνυπάρχει διαβήτη^{60,61}. Όμως η μετφορμίνη ενώ δρα ανασταλτικά για πολλά είδη καρκίνων πιθανώς δεν δρα ανασταλτικά στη συχνότητα καρκίνου ορθοκολικού, προστατικού και ενδεχομένως του μαστού. Σημαντικό εύρημα είναι ότι, κατά τη συγχορήγηση με άλλα φάρμακα ή με ινσουλίνη, η μετφορμίνη δρα επίσης επωφελώς και ελαττώνει την τάση για αύξηση των περιπτώσεων καρκίνου, η οποία ενδεχομένως δημιουργείται ως συνέπεια άλλων φαρμάκων ή ινσουλίνης.

Μελέτες με επωφελείς δράσεις σουλφονουλουριών. Σε μια αναδρομική πληθυσμιακή μελέτη παρατήρησης η λήψη γλικλαζίδης είχε μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου σε σύγκριση με τη γλιβενκλαμίδα με OR 3,6⁶². Παρά τις επιδημιολογικές ενδείξεις για αυξημένη συχνότητα καρκίνου

στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 που παίρνουν σουλφονουλουρίες υπάρχουν πειραματικές εργασίες σύμφωνα με τις οποίες η γλιβενκλαμίδα ασκεί αντικαρκινική επίδραση σε καρκίνο μη διαβητικών πειραματόζωων⁶³. Επίσης η γλιβενκλαμίδα βρέθηκε in vitro ότι δρα ανασταλτικά στην ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων ανθρώπων από γαστρικό καρκίνο⁶⁴. Τέλος, υπάρχει και μια δημοσίευση πληθυσμιακής μελέτης παρατήρησης στην οποία βρέθηκε μείωση της συχνότητας των καρκίνων στα άτομα που έπαιρναν γλιβενκλαμίδα και γλικλαζίδη⁵¹. Μάλιστα σε πειραματική εργασία βρέθηκε ότι η γλικλαζίδη βοηθάει στην αποκατάσταση βεβλαμμένου DNA⁶⁵. Τέλος, βρέθηκε ότι η γλικλαζίδη έχει αντιαποπρωτικές ιδιότητες (λόγω της αντιοξειδωτικής της δράσης), οι οποίες όμως ασκούνται τόσο σε υγιή όσο και σε καρκινικά κύτταρα⁶⁶.

Πάντως οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν κάποια αυξημένη συχνότητα καρκίνων στα άτομα που παίρνουν σουλφονουλουρίες, αλλά ακόμη μεγαλύτερη στα άτομα που παίρνουν ινσουλίνη. Δεδομένου ότι η μετφορμίνη ελαττώνει την καρκινογένεση, πιθανώς κάποια ευρήματα να οφείλονται στην αντικαρκινική δράση της μετφορμίνης, παρά στην καρκινική προδιάθεση των ινσουλινοεγκριτικών φαρμάκων και της ινσουλίνης. Τέλος, πρέπει να λεχθεί ότι σε όλες τις επιδημιολογικές μελέτες, ακόμη και τις καλύτερα σχεδιασμένες, είναι δύσκολο να μην παρεμβάλλονται άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες καρκινογένεσης και να επηρεάζουν τα ευρήματα (confounding factors)⁶⁷.

Φάρμακα που δρουν στον άξονα των ινκρετινών

Παγκρεατίτιδα και καρκίνος παγκρέατος

Τόσο οι αναστολείς της DPP-4 όσο και τα ανάλογα του GLP-1 είναι υπό παρατήρηση για πρόκληση χρόνιας ή και οξείας παγκρεατίτιδας. Μια δυσμενής συνέπεια χρόνιας παγκρεατίτιδας είναι –ευτυχώς σε μικρό ποσοστό– η εξέλιξη σε καρκίνο. Το σχετικό ενδιαφέρον των ερευνητών άρχισε μετά τη δημοσίευση πειραματικής εργασίας που έγινε σε ποντικούς και στην οποία φάνηκε ότι το GLP-1 ανάλογο εξενατίδη μετά από χορήγηση 75 ημερών προκάλεσε χαμηλού βαθμού παγκρεατίτιδα. Αν κάτι τέτοιο συμβαίνει και κατά τη χορήγηση σε ανθρώπους είναι πολύ σοβαρό θέμα και ακόμη περισσότερο γιατί σε κάποιο μικρό έστω ποσοστό η χρόνια παγκρεατίτιδα θα εξελιχθεί σε καρκίνο⁶⁸.

Σε μετα-ανάλυση 53 μελετών με 13.569 συνο-

Πίνακας 5. Στον πίνακα περιλαμβάνονται ενδεικτικά στοιχεία της συσχέτισης αντιδιαβητικών φαρμάκων με τη διάγνωση καρκίνου

Συγγραφείς	Είδος μελέτης	Αριθμ. ασθενών Διάρκεια	Αποτελέσματα	Σχόλιο
Evans et al 2005	πΜΠ	11.876 A 923 καρκίνοι	OR Met=0,86	Η Met πιθανώς σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου.
Monami et al 2006	ΠΜΠ	2.002 A 295 θάνατοι	Ετήσια Θνητότητα % Glib=8,7 Repagl=3,1 Glicl=2,1 Glimerp=0,4 OR Glib+Met 2,09	Σε συνδυασμό με ινσουλινοεκκριτικά και Met, η Glib μεγαλύτερη θνητότητα από καρκίνο απ' ό,τι η Glicl και Glim
Browker et al 2006	ΠΜΠ	10.309 A 5,4 έτη	HR Met=1,0 Su=1,3 Ins=5,5	Η έκθεση σε Su ή Ins σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου σε σχέση με τη λήψη Met
Monami et al 2007	ΑΠΜ	568 A Glib 378, θάνατοι 3 Glic 190, θάνατοι 11 5,0±1,6 έτη	OR Glib=3,6	Αυξημένη συσχέτιση θανάτων από καρκίνο η Glib
Monami et al 2009	ΑΕΜΠ	195 A με καρκίνο # 195 A όχι καρκίνος > 3 έτη	OR Met+Glicl=0,28 Glib=2,62	Η Met μειώνει την αυξημένη συσχέτιση με καρκίνο της Glib
Currie et al 2009	ΑΠΜ	62.809 A	HR Met=1,0 Su=1,36 Met+Su=1,08 Ins=1,42	Η Met συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του εντέρου ή του παγκρέατος αλλά όχι του μαστού και του προστάτη.
Libby G et al 2009	ΑΠΜΑΜ	4.085 A – 4.085 M 3,5-2,6 έτη (A-M)	HR Met=0,63	Η Met πιθανώς σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου
Browker et al 2010	ΠΜΠ	10.309 A 5,4 έτη 407 θάνατοι	HR Met=0,80 Su=1,0 Ins= 2,22 έως 6,4 όσο αυξάνονταν η κατανάλωσή της (συνταγές/έτος)	Η Met μικρότερη σχέση με καρκίνο από ό,τι οι SU. Αυξημένες συνταγές Ins συσχετίζονται με καρκίνο
Yang et al 2010	ΠΜΠ	6.103 A 4,9 έτη	Glib και Glicl Ελαττωμένο κίνδυνο. Ακόμη καλύτερα με Met	Η Met ελαττώνει περαιτέρω τον κίνδυνο καρκίνου σε όσα άτομα παίρνουν Su
Van Staa et al 2011	ΠΜΠ	206.940 A	Όχι συσχέτιση με HbA1 Met=1,0 Su=1,34 Ins=1,79	Δεν είχε συσχέτιση με καρκίνο η θεραπεία μετά από το 1 ^ο εξάμηνο
Bodmer et al 2011	ΑΠΜΑΜ	1611 A Καρκίνος ωοθηκών	Καρκίνος ωοθηκών OR Met =0,61 Su=1,26 Ins=2,29	Η Met μόνο συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου ωοθηκών. Αντίθετα συμβαίνει με την ινσουλίνη
Ruiter et al 2012	ΑΠΜ	2.500.000 συνταγές φαρμ.	HR Met 0,9 έναντι Su	Ή η Met ελαττώνει τον κίνδυνο ή οι Su τον αυξάνουν
Bo S et al 2012	ΠΜΠ	3.685 A 4,5 έτη	Θνητότητα % Met=1,6 Su=3,0 Ins=4,8 HR Met=0,56	Η Met έχει μικρότερη θνητότητα από καρκίνο

ΑΠΜ=Αναδρομική Πληθυσμιακή Μελέτη, ΑΠΜΑΜ=Αναδρομική Πληθυσμιακή Μελέτη Ασθενών και Μαρτύρων, ΠΜΠ=Προοπτική Πληθυσμιακή Μελέτη, ΑΕΜΠ=Αντιστοιχισμένη Ελεγχόμενη Μελέτη Περιπτώσεων, πΜΠ=Πιλοτική Μελέτη Παρατήρησης, RR=Σχετικός κίνδυνος, OR=Λόγος των πιθανοτήτων, Met= Μετφορμίνη, Su=Σουλφονουλορίες, Glib=Γλιβενκλαμίδα, Glicl=Γλιζλαζίδη, Glim=Γλιμεπυρίδη, Glip=Γλιπιζίδη, A=Ασθενείς, M=Μάρτυρες (πληθυσμός ελέγχου)

λικά άτομα τα οποία πήραν DPP-4 αναστολείς καταγράφηκε η συχνότητα εμφάνισης 22 περιπτώσεων παγκρεατίτιδας και 176 καρκίνου παγκρέατος και δεν βρέθηκε συσχέτιση στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, σε όλες αυτές τις μελέτες η αναζήτηση καρκίνου παγκρέατος δεν ήταν το κύριο τελικό ζητούμενο και η χρονική διάρκεια λήψης των φαρμάκων ήταν σχετικά μικρή⁶⁹. Όμως στην FDA των ΗΠΑ αναφέρθηκαν —μεταξύ του Οκτωβρίου 2006 και Φεβρουαρίου 2009— 88 περιπτώσεις παγκρεατίτιδας που συνέβησαν σε διαβητικά άτομα που έπαιρναν σιταγλιπτίνη ή τον συνδυασμό της με μετφορμίνη. Νοσηλεία αναφέρθηκε στο 66% των ασθενών από τους οποίους 4 χρειάστηκαν εντατική μονάδα παρακολούθησης. Οι 19 περιπτώσεις (21%) εκδηλώθηκαν μέσα σε 30 ημέρες λήψης σιταγλιπτίνης ή σιταγλιπτίνης / μετφορμίνης. Σε 47 περιπτώσεις (53%) η παγκρεατίτιδα υποχώρησε με τη διακοπή του φαρμάκου⁷⁰. Είναι γενικώς παραδεκτό ότι μια χρόνια παγκρεατίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο παγκρέατος. Ο μηχανισμός πρόκλησης παγκρεατίτιδος από τη χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν την ινκρετινική δράση αποδίδεται στην επιβράδυνση της κένωσης του στομάχου που έχει ως επακόλουθο γαστρική διάταση. Η τελευταία οδηγεί σε σπασμό του σφιγκτήρα του Oddi και μείωση της μέσω αυτού διέλευσης χολής και παγκρεατικού υγρού. Ακολουθεί αυξητική επίδραση στους πόρους του παγκρέατος και σε μερικές περιπτώσεις αναπτύσσονται μεταπλασίες των πόρων, οι οποίες είναι αλλοιώσεις που στον άνθρωπο προηγούνται της εκδήλωσης καρκίνου⁷¹. Σε άλλη μελέτη φάνηκε αυξημένη συχνότητα παγκρεατίτιδος στα άτομα που έπαιρναν λιραγλουτίδη, σε σύγκριση με ομάδα εξενατίδης. Όμως, σε έξι μήνες παρακολούθησης δεν είναι δυνατό να γίνουν παρατηρήσεις για πρόκληση καρκίνου που είναι νόσος με αρχικά πολύ βραδεία εξέλιξη⁷².

Καρκίνος θυρεοειδούς

Το ενδεχόμενο πρόκλησης καρκίνου θυρεοειδούς από GLP-1 ανάλογα προέκυψε μετά τη δημοσίευση παρατηρήσεων σύμφωνα με τις οποίες στους θυρεοειδείς πειραματόζωων βρέθηκαν υποδοχείς GLP-1⁷³. Ωστόσο σε μια μελέτη του Bjerre Knudsen και συν. δεν βρέθηκαν ανάλογοι υποδοχείς και επιδράσεις σε ανθρώπους, διότι κατά τους συγγραφείς οι άνθρωποι δεν έχουν αυξημένη έκφραση των υποδοχέων GLP-1 στους θυρεοειδείς αδένες τους⁷⁴. Αντιθέτως σε άλλη μελέτη βρέθηκε έκφραση από υποδοχείς GLP-1 σε 33% των φυσιολογικών θυρεο-

ειδικών λοβών ανθρώπων που εξετάστηκαν⁷⁵. Όμως στους θυρεοειδείς πειραματόζωων (Rodens) παρατηρήθηκε εμφάνιση μυελοειδούς καρκίνου μετά από τη χορήγηση λιραγλουτίδης και η υπηρεσία FDA των ΗΠΑ με το δεδομένο αυτό υπόψη της εξέδωσε σχετική προειδοποιητική ανακοίνωση.⁷⁶ Επομένως είναι πιθανό το ενδεχόμενο η διέγερση των υποδοχέων του GLP-1 στους υποδοχείς του θυρεοειδούς με φάρμακα που έχουν ισχυρή και περισσότερο παρατεταμένη δράση από ό,τι το ανθρώπινο GLP-1 να προκαλέσει ή να επιταχύνει έναν καρκίνο⁷⁷.

Μελέτη στην FDA για φάρμακα GLP-1 και DPP-4

Μετά από τις εργαστηριακές παρατηρήσεις σε πειραματόζωα, αλλά και τις πρώτες μεμονωμένες παρατηρήσεις για οξεία παγκρεατίτιδα σε άτομα που έπαιρναν εξενατίδη ή σιταγλιπτίνη, προκλήθηκε ενδιαφέρον για το ενδεχόμενο πρόκλησης παγκρεατίτιδος ή και καρκίνου ως συνέπεια της λήψης φαρμάκων που δρουν στον άξονα των ινκρετινών. Ο Elashoff και συνεργάτες του ερεύνησαν τις περιπτώσεις αναφορών για οξεία παγκρεατίτιδα, καρκίνο παγκρέατος και καρκίνο θυρεοειδούς (2004 έως και 2009) από τα στοιχεία της FDA, η οποία έχει σύστημα βάσης δεδομένων καταγραφής των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων (AERS)⁷⁸. Οι ασθενείς που έπαιρναν εξενατίδη ή σιταγλιπτίνη (συγκριτικά με ασθενείς που έπαιρναν άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα) εμφάνισαν αυξημένη συχνότητα περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδας και καρκίνου παγκρέατος⁷⁸. Η εξενατίδη, αλλά όχι η σιταγλιπτίνη, συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα καρκίνου του θυρεοειδούς. Ο OR για τη σιταγλιπτίνη ήταν 1,48 αλλά όχι στατιστικά σημαντικός, γιατί οι περιπτώσεις καρκίνου θυρεοειδούς ήταν συνολικά λίγες (Πίν. 6)⁷⁸. Εξάλλου και στον γενικό πληθυσμό ο καρκίνος θυρεοειδούς δεν είναι ιδιαίτερα συχνός.

Ειδικότερα για τη λιραγλουτίδη αναφέρονται ευρήματα οκτώ μελετών φάσης ΙΙΙ που περιέλαβαν 5.531 άτομα, εκ των οποίων 3.456 άτομα πήραν λιραγλουτίδη και τα λοιπά άλλα φάρμακα. Στις ομάδες της λιραγλουτίδης παρατηρήθηκαν έξι περιπτώσεις παγκρεατίτιδας ενώ μόνο δύο στις άλλες ομάδες. Πέντε περιπτώσεις καρκίνου παρατηρήθηκαν στις ομάδες της λιραγλουτίδης αλλά καμία στις άλλες ομάδες. Οι διαφορές αυτές, καίτοι δεν είναι στατιστικά σημαντικές, δημιουργούν την ανάγκη της αυξημένης επαγρύπνησης και επανεξέτασης της ασφάλειας του φαρμάκου, ακόμη περισσότερο μάλιστα αν ληφθούν υπόψη τα πειραματικά δεδο-

Πίνακας 6. Αναφερθέντα προβλήματα στα φάρμακα εξενατίδη και σιταγλιπτίνη έναντι φαρμάκων ελέγχου και λόγος πιθανοτήτων (OR)⁷⁸

Φάρμακα	Οξεία παγκρεατίτιδα	Καρκίνος παγκρέατος	Καρκίνος θυρεοειδούς*
Εξενατίδη	10,68	2,95	4,73
Σιταγλιπτίνη	6,74	2,77	1,48**

* Δεν αναφέρεται τύπος καρκίνου.

** Όλες οι συσχετίσεις είναι στατιστικά λίκαν σημαντικές εκτός από την τελευταία με τους αστερίσκους.

μένα⁷⁹. Το γεγονός ότι η αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών ενός φαρμάκου μετά την εμπορική κυκλοφορία του είναι πολύ μικρή σε σχέση με τη συνολική εμφάνισή τους, αυξάνει πολύ την ανάγκη σχετικής επαγρύπνησης, ιδίως όσο συνεχίζουν να κυκλοφορούν φάρμακα που έχουν κάποια σκοτεινά αδιευκρίνιστα χαρακτηριστικά⁸⁰. Όμως παράλληλα πρέπει να γίνει η επισήμανση ότι η μελέτη του Elashoff και συν. βασίστηκε σε αυθόρμητες αναφορές περιπτώσεων παγκρεατίτιδας και καρκίνων, άρα δεν αποτελεί προσχεδιασμένη ελεγχόμενη μελέτη. Στις αυθόρμητες δηλώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών είναι πιθανόν να υπάρχει παράλειψη δηλώσεων, ιδίως όσον αφορά περιπτώσεις που εκδηλώθηκαν σε άτομα που έπαιρναν παλαιότερα φάρμακα, για τα οποία δεν υπάρχει αυξημένη επαγρύπνηση. Έτσι η στατιστική σχέση ενδέχεται να εμφανίζεται ψευδώς αυξημένη και στην πραγματικότητα μπορεί να είναι σημαντικά μικρότερη.

Γλιταζόνες και καρκίνος

Το γεγονός ότι οι γλιταζόνες δρουν στον πυρήνα των κυττάρων ήταν εξαιρετικής αιτία κάποιας ανησυχίας για ενδεχόμενο καρκινογόνους επίδρασής τους. Ωστόσο η τρογλιταζόνη βρέθηκε σε *in vitro* πειράματα ότι αναστέλλει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων του θυρεοειδούς⁸¹. Επίσης σε ποντίκια με αδενοκαρκίνωμα πνευμόνων (όγκος A549) η χορήγηση τρογλιταζόνης ή πιογλιταζόνης μείωσε την ανάπτυξη του καρκίνου κατά 66,7% μέσω αναστολής της παραγωγής κυττάρων χωρίς σημαντική μείωσή τους. Αντίθετα σε σειρές κυττάρων ανθρώπου από καρκίνο πνεύμονος βρέθηκε ότι η τρογλιταζόνη ενισχύει την απόπτωση των νεοπλασματικών κυττάρων⁸³. Άσχετα με τον μηχανισμό πειραματικής επίδρασης των γλιταζονών στην καρκινογένεση, μεγαλύτερη σημασία θα είχαν τα κλινικά αποτελέσματα. Έτσι ακολούθησε μια μελέτη το 2007 σύμφωνα με την οποία οι γλιταζόνες συσχετίζονταν με μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου των πνευμόνων (μη μικροκυτταρι-

κού) κατά 33% (RR 0,67). Η μείωση του κινδύνου για ορθοκολικό καρκίνο και καρκίνο του προστάτη δεν έφτανε σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα⁸⁴.

Στο πλαίσιο της μελέτης PROactive έγιναν παράπλευρες κλινικές καταγραφές και παρατηρήθηκαν 14 καρκίνοι ουροδόχου κύστεως στην ομάδα της πιογλιταζόνης και μόνο 5 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου⁸⁵. Αυτά τα ευρήματα δημιούργησαν κίνητρο για πολλές κλινικές παρατηρήσεις, αλλά και *in vitro* πειράματα για τη διευκρίνιση του ζητήματος. Το 2011 είναι η χρονιά πολλών δημοσιεύσεων. Έτσι ο Ferrara και συν. δημοσίευσε παρατηρήσεις διάρκειας κάτω των 6 ετών σύμφωνα με τις οποίες η λήψη πιογλιταζόνης συσχετίστηκε με κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος (HR 1,3) και μη Hodgkin λεμφώματος (HR 1,3), αλλά και μειωμένο κίνδυνο για καρκίνου νεφρού και πυέλου (HR 0,7). Οι συγγραφείς θεώρησαν πως απαιτούνται πιο μακροχρόνιες παρατηρήσεις για ασφαλή συμπεράσματα⁸⁶. Τον ίδιο χρόνο σε δημοσίευση του Piccini και συν. αναφέρθηκε για την πιογλιταζόνη αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο ουροδόχου κύστεως με OR 4,3⁸⁷. Σε αντίστοιχη μελέτη που έγινε στην Ταϊβάν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο ουροδόχου κύστεως (HR 1,3) στους χρήστες πιογλιταζόνης, αλλά όχι στατιστικά σημαντικός⁸⁸. Τέλος, σε εργασία –μεταξύ 30.173 ατόμων που έπαιρναν πιογλιταζόνη– βρέθηκαν 90 περιπτώσεις καρκίνου ουροδόχου κύστεως. Ο HR ήταν 1,2 αλλά όχι στατιστικά σημαντικός. Με λήψη όμως του φαρμάκου για διάρκεια άνω των δύο ετών ο HR ήταν 1,4. Όσο μεγαλύτερη ήταν η διάρκεια λήψης της πιογλιταζόνης και όσο μεγαλύτερη η δόση τόσο περισσότερο αυξανόταν ο κίνδυνος για καρκίνο της ουροδόχου κύστεως. Έτσι, μεταξύ 6.670 ασθενών με διάρκεια θεραπείας πιογλιταζόνης άνω των 4 ετών ο HR ήταν 1,6⁸⁹. Πειραματικά δεδομένα της επίδρασης πιογλιταζόνης σε καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου έδειξαν αναστολή της ανάπτυξής τους⁹⁰. Σε προοπτική πληθυσμιακή μελέτη που έγινε στην Ταϊβάν βρέθηκε μείωση κινδύνου για καρκίνο ήπατος σε άτομα που έπαιρναν

ροσιγλιταζόνη (OR 0,73) και πιογλιταζόνη (OR 0,83). Η σχετική προστασία αυξανόταν με τη διάρκεια της λήψης των γλιταζονών και τη μεγαλύτερη δοσολογία. Υπήρχε όμως τάση αυξημένης συχνότητας καρκίνου ουροδόχου κύστεως (OR 1,56)⁹¹.

Από όλες τις παραπάνω μελέτες είναι δύσκολο να καταλήξει κάποιος σε ασφαλή τελικά συμπεράσματα. Ενδεχομένως η επίδραση της πιογλιταζόνης (της μόνης γλιταζόνης που εξακολουθεί να κυκλοφορεί) να είναι άλλοτε αυξητική και άλλοτε κατασταλτική στην ανάπτυξη καρκίνων, γεγονός ασφαλώς δυσεξήγητο. Πάντως, βάσει των μελετών που υφίστανται και την αξιοπιστία των οποίων δεν μπορούμε να κρίνουμε, φαίνεται πιθανό ότι ελαττώνει την ανάπτυξη καρκίνου στον πνεύμονα, αλλά αυξάνει τη συχνότητα του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. Τέλος, το γεγονός ότι δρα στον πυρήνα του κυττάρου εξακολουθεί να είναι θέμα που προκαλεί ανησυχία.

Ινσουλίνη χορηγούμενη θεραπευτικώς

Με βάση όσα εκτέθηκαν προηγουμένως ως προς την πιθανή μιτογόνο δράση της εκκρινόμενης ινσουλίνης από το πάγκρεας σε συνθήκες ινσουλινοαντίστασης, παρόμοιος μηχανισμός ενίσχυσης της μιτογένεσης μπορεί να ισχύει και για την ινσουλίνη που χορηγείται για την αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 1 αλλά και τύπου 2 (μετά από τα πρώτα εύκολα χρόνια που δεν απαιτείται χορήγησή της). Η ινσουλίνη που χορηγείται υποδοριώς δημιουργεί υψηλές πυκνότητες στο αίμα αντίθετα με την εσωτερικά εκκρινόμενη, η οποία αρχικά διέρχεται από το ήπαρ, όπου και μεγάλο μέρος της καταστρέφεται. Αυτές οι υψηλές πυκνότητες ενδέχεται, εκτός από τις υπογλυκαιμίες που προκαλούν, να ευθύνονται και για κάποια μικρή αύξηση των καρκίνων στα ινσουλινοθεραπευόμενα άτομα - αν ισχύει πράγματι η μιτογόνος δράση της ινσουλίνης. Είναι γεγονός ότι σε πολλές μελέτες (Πίν. 5) η αγωγή με ανθρώπινη ινσουλίνη έχει σχετικό κίνδυνο μεγαλύτερο της μονάδας. Φυσικά το συνολικό όφελος από τη χορηγούμενη ινσουλίνη βαρύνει πολύ περισσότερο στην πλάστιγγα εκτίμησης του οφέλους σε σύγκριση με τον κίνδυνο.

Ανάλογα ινσουλίνης και καρκίνος

Ο φαρμακευτικός οίκος NOVO, με την προωθημένη τεχνολογία ανασυνδυασμού του DNA, ανέπτυξε ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης (ινσουλίνη X10) με αντικατάσταση της ισιδίνης στην B10 θέση με ασπαρτικό οξύ^{92,93}. Αυτή η ινσουλίνη

εμφάνιζε ταχεία απορρόφηση αλλά προκάλεσε καλοήθειες (44%) και κακοήθειες (23%) όγκους μαστού σε θηλυκά ινδικά χοιρίδια Sprague-Dawley μετά από χορήγηση ενός έτους. Μάλιστα παρουσίαζε αυξημένη συγγένεια με τον υποδοχέα της ινσουλίνης αλλά και με τον υποδοχέα του IGF-1^{94,95}. Η σύνδεση με τον υποδοχέα της Human Insulin ήταν αυξημένη 200-400% και υπήρχε συγγένεια με τον IGF-1R μεγαλύτερη απ' ό,τι αντιστοίχως είχε η Human Insulin⁹⁶. Λόγω αυτών των ευρημάτων η φαρμακευτική εταιρεία Novo αποφάσισε τελικά να αποσύρει την ινσουλίνη X10.

Ινσουλίνη Glargine

Η ινσουλίνη Glargine κυκλοφόρησε σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης τον Ιούνιο του 2000 και σύντομα εκτόπισε σημαντικό μέρος κατανάλωσης από άλλες ινσουλίνες ενδιάμεσης/βραδείας δράσης όπως η Humulin NPH (Lilly) και η Protaphane HM (Novo Nordisk). Το 2009 στάλθηκε στο περιοδικό Diabetologia για κρίση προς δημοσίευση άρθρο του Hemkens και συν. το οποίο προβλημάτισε τον διευθυντή σύνταξης καθηγητή Gale, ο οποίος έστειλε το άρθρο σε έξι κριτές. Οι τρεις από αυτούς πρότειναν την απόρριψή του λόγω μειονεκτημάτων στον σχεδιασμό και τον μη υπολογισμό παραγόντων κινδύνου καρκίνου, όπως είναι το κάπνισμα και το αυξημένο σωματικό βάρος (BMI). Ο Gale τότε ζήτησε από τρεις ερευνητές διαφορετικών περιοχών της Ευρώπης να κάνουν αντίστοιχη έρευνα σε βάσεις δεδομένων ασθενών, όπου υπήρχαν καταγεγραμμένα στοιχεία για ΣΔ και καρκίνο. Τελικά δημοσιεύθηκαν τέσσερις μελέτες και ένα άρθρο της σύνταξης στο ίδιο τεύχος του Diabetologia τον Σεπτέμβριο του 2009, οι οποίες είχαν ως θέμα την πιθανή συσχέτιση της ινσουλίνης Glargine με καρκίνο^{46,97-100}. Στις δημοσιεύσεις αυτών των μελετών στο Diabetologia τα ευρήματα δεν ήταν παρόμοια και θα αναφερθούμε σ' αυτό το θέμα εκτενώς παρακάτω.

Πειραματικές μελέτες για Glargine στη μιτογένεση

Θεωρητική βάση και κίνητρο για την υπόνοια της σχέσης της ινσουλίνης Glargine με καρκινогένεση υπήρξε μια δημοσίευση του Kurtzhall και συν., οι οποίοι εργαζόμενοι στα εργαστήρια της Novo Nordisk περιέγραψαν ότι η ινσουλίνη Glargine έχει πολύ ισχυρή συγγένεια (έξι έως οκτώ φορές περισσότερο απ' ό,τι η Human Insulin) με τον υποδοχέα του IGF-1, ο οποίος συμμετέχει σε αυξητικές διεργασίες και ενδέχεται να αυξάνει την

καρκινογένεση, όπως ήδη αναφέρθηκε προηγουμένως. Στα πειράματα αυτά χρησιμοποιήθηκαν κεκαθαρισμένοι ανθρώπινοι υποδοχείς, κύτταρα ωοθήκης από κινεζικά Hamster, λιποκύτταρα ποντικού και ανθρώπινα κύτταρα οστεοσαρκώματος¹⁰¹. Ακολούθησαν πολλές εργασίες στο ίδιο αντικείμενο αλλά σε διαφορετικά κύτταρα. Έτσι βρέθηκε σε κύτταρα καρκίνου μαστού (σε σειρές MCF-7 και SKBR-3) και οστεοσαρκώματος (SaOS-2) ότι η ινσουλίνη Glargine είναι πλέον ισχυρή σε σύγκριση με τη Human στη διέγερση σύνθεσης DNA, αλλά έχει μικρή ή όχι αυξημένη μιτογόνο επίδραση στα κακοήθη κύτταρα που εκφράζουν IGF-1Rs¹⁰². Σε άλλη μελέτη εξετάστηκε η επίδραση διαφόρων αναλόγων ινσουλίνης σε κυτταρικές σειρές HCT-116 (καρκίνου παχέος εντέρου), PC-3 (καρκίνου του προστάτη) και MCF-7. Τα ανάλογα ινσουλίνης Glargine, η Detemir και Lispro είχαν πολλαπλασιαστικές επιδράσεις που έμοιαζαν με τη δράση IGF-1. Η ινσουλίνη, ωστόσο, δεν διεγείρει πολλαπλασιασμό κυττάρων. Όμως οι ινσουλίνες Glargine και Detemir εμφάνιζαν αντι-αποπτωτική δραστηριότητα όπως ο IGF-1. Επιπλέον, η ινσουλίνη Glargine προκάλεσε φωσφορυλίωση των υποδοχέων ινσουλίνης (IR) και του IGF-1R. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η Glargine, η Detemir και η Lispro, σε αντίθεση με τη Regular Human ινσουλίνη, εμφανίζουν in vitro αυξητικές δράσεις όσο και αντι-αποπτωτικές σε διάφορες σειρές καρκινικών κυττάρων. Οι δράσεις αυτές μοιάζουν με μερικές από τις επιπτώσεις της IGF-1. Η ινσουλίνη δεν προκαλούσε καμία αύξηση της δραστηριότητας του IGF-1¹⁰³. Σε μελέτη σύγκρισης της ινσουλίνης Glargine με την NPH σε διαβητικά ποντίκια δεν βρέθηκαν διαφορές στη δημιουργία επιθηλιακής υπερπλασίας και εστιών ανώμαλων κρυπών παχέος εντέρου, που θεωρούνται προάγγελοι δημιουργίας καρκίνου¹⁰⁴.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη σύμφωνα με την οποία η ινσουλίνη Glargine μεταβολίζεται από διαδοχική διάσπαση στο καρβοξυλικό-άκρο της αλυσίδας B, για να παραγάγει τα προϊόντα M1 και M2, τα οποία είναι δομικά όμοια με την ανθρώπινη ινσουλίνη και ανιχνεύονται στο σημείο ένωσης στον υποδόριο ιστό αλλά και στο πλάσμα.¹⁰⁵ Αυτά τα παράγωγα δεν έχουν την αυξημένη σύνδεση με τον IGF-1R που έχει η Glargine πριν να διασπασθεί¹⁰⁶.

Η επίδραση των μακράς δράσης αναλόγων ινσουλινών Glargine και Detemir μελετήθηκαν σε σειρά καρκινικών κυττάρων παχέος εντέρου HCT 116 σε σύγκριση με τη Human ινσουλίνη και IGF-

1. Βρέθηκε ότι ενεργοποιείται ο IR και ο IGF-1R από τις ινσουλίνες Glargine και Detemir. Η ινσουλίνη Glargine όμως ήταν σε θέση να φωσφορυλιώνει τον IGF-IR σε πενταπλάσια χαμηλότερες δόσεις από αυτές που απαιτούνται για την ενεργοποίηση του υποδοχέα της ινσουλίνης. Επίσης η ινσουλίνη Glargine προκαλούσε παρατεταμένη ενεργοποίηση των υποδοχέων και ως εκ τούτου την προώθηση ανώμαλης σηματοδότησης¹⁰⁷. Σε άλλη εργασία βρέθηκε σε κύτταρα MCF-7 ότι η ινσουλίνη Glargine έχει ελαφρώς ισχυρότερη μιτογόνο δράση (1,11 φορές) από ό,τι η Human ινσουλίνη και η ινσουλίνη Detemir¹⁰⁸.

Σε εργασία με καλοήθη και κακοήθη κύτταρα θυρεοειδούς η ινσουλίνη Glargine είχε παρόμοια αποτελέσματα με τη Human ινσουλίνη. Οι συγγραφείς πιθανολογούν ότι αυτές οι επιδράσεις είναι ειδικές για τα συγκεκριμένα κύτταρα και ότι ενδέχεται σε άλλα κύτταρα να υπάρχει διαφοροποίηση στη δράση των ινσουλινών όσον αφορά στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων¹⁰⁹. Σε in vitro εργασία μελετήθηκε η ικανότητα ενεργοποίησης των υποδοχέων IGF-1, του IR-A και του IR-B. Σε <10 nM η ινσουλίνη Glargine ήταν τόσο ισχυρή όσο και η Human ινσουλίνη στην ενεργοποίηση του IRS και του IGF-1R. Σε 10-100 nM η ινσουλίνη Glargine ήταν σημαντικά πιο ισχυρή από τη Human ινσουλίνη στην ενεργοποίηση του IR-B ($p < 0,05$) και του IGF-1R ($p < 0,001$). Η ινσουλίνη Glargine ήταν πιο ισχυρή από την ινσουλίνη Detemir στην ενεργοποίηση και όλων των υποδοχέων ($p < 0,001$). Η ινσουλίνη Detemir ήταν λιγότερο ισχυρή από τη Human στην ενεργοποίηση του IRS σε ποσότητες 1-10 nM ($p < 0,01$) και του IGF-1R σε >1 nm ($p < 0,05$).

Συμπερασματικά, η ινσουλίνη Glargine φάνηκε να είναι πιο ισχυρή στην ενεργοποίηση του IGF-1R από την ινσουλίνη Detemir και τη Human¹¹⁰. Αντίθετα με τα αναμενόμενα ήταν τα ευρήματα μιας μελέτης της επίδρασης των ινσουλινών Glargine και Human στην αύξηση των κυττάρων T24 της ουροδόχου κύστεως. Υψηλές δόσεις της ινσουλίνης Human αύξησε εξίσου με την ινσουλίνη Glargine τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων μέσω ενεργοποίησης της Akt με μηχανισμό άσχετο με την PI3K¹¹¹. Η ινσουλίνη Glargine φάνηκε πως προάγει την αύξηση των κυττάρων αδενοκαρκινώματος MCF-7 in vitro, πιθανώς αποτρέποντας την απόπτωση των κυττάρων¹¹². Τελικά φαίνεται ότι η ινσουλίνη Glargine έχει αυξητικές μιτογόνους ιδιότητες σε διάφορους τύπους καρκίνου, όπως στον προστάτη, στον μαστό, στο πάγκρεας και στον ορθοκολικό καρκίνο, αλλά δεν μπορεί να θεωρηθεί πως δρα ως

καρκινογόνο. Είναι πιθανόν όμως να επιταχύνει την ανάπτυξη ενός καρκίνου που ήδη υφίσταται. Στο συμπέρασμα αυτό καταλήγουν και ο Call με τους συνεργάτες του, αφού μελέτησαν τη σχετική βιβλιογραφία μέχρι το 2010¹¹³.

Μελέτες σε ανθρώπους

Παρακάτω θα παρουσιαστούν τα ευρήματα από τις τέσσερις επιδημιολογικές αναδρομικές μελέτες παρατήρησης που δημοσιεύθηκαν στο *Diabetologia* τον Σεπτέμβριο του 2009 και οι λοιπές δημοσιεύσεις που ακολούθησαν μέχρι τον Ιανουάριο του 2012.

Μελέτη Hemkens et al. Μελετήθηκαν 127.031 Γερμανοί ασθενείς οι οποίοι έκαναν χρήση ινσουλίνης Human ή Aspart ή Lispro ή Glargine για μέση χρονική διάρκεια 1,6 χρόνια, μεταξύ Ιανουαρίου 1998 και Ιουνίου 2005. Άτομα με χρήση δυο τύπων ινσουλινών – ανάλογο και ανθρώπινη ή δυο ανάλογα μαζί – αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η γενική συχνότητα κακοήθειας δεν διέφερε στις τέσσερις ομάδες, μάλιστα ήταν λίγο μικρότερη στην ομάδα της Glargine. Όταν όμως έγιναν υπολογισμοί σε σχέση με τις δόσεις ινσουλίνης ο διορθωμένος λόγος κινδύνου (HR) για την Glargine ήταν αυξημένος ως εξής: HR 1,09 για 24ωρη δόση 10 IU, HR 1,19 για 24ωρη δόση 30 IU και 1,31 για 24ωρη δόση 50 IU. Δεδομένου μάλιστα ότι οι συνολικές δόσεις Glargine ήταν μικρότερες από ό,τι οι δόσεις της Human ινσουλίνης οι συγγραφείς θεωρούν ότι υπάρχει ζήτημα με τη μιτογόνο δράση της Glargine. Μειονέκτημα της μελέτης ήταν η ανάμιξη ΣΔ τύπου 1 και 2 χωρίς αναφορές στη μορφή του διαβήτη, η έλλειψη στοιχείων για κάπνισμα και ο μη υπολογισμός του παράγοντα του βάρους σώματος (BMI), της διάρκειας του διαβήτη, αλλά και άλλα θέματα σχεδιασμού, όπως, για παράδειγμα ο αποκλεισμός από τη μελέτη ομάδας συνδυασμού ινσουλινών – Human με ανάλογο ή δυο ανάλογων μορφών. Η συσχέτιση καρκίνων με τις αυξημένες δόσεις Glargine μπορεί να οφείλεται και στη συσχέτιση του καρκίνου με την παχυσαρκία δεδομένης της αυξημένης συχνότητας καρκίνου στους παχύσαρκους. Η διάρκεια ελέγχου οπωσδήποτε θεωρείται αρκετά μικρή⁹⁷.

Μελέτη Currie et al. Πρόκειται για αναδρομική μελέτη ομάδας ατόμων με ΣΔ μετά την ηλικία των 40 ετών – άρα κατά τεκμήριο ΣΔ τύπου 2 με σπάνιες εξαιρέσεις – που ακολουθούσαν θεραπεία στο Ηνωμένο Βασίλειο από γενικούς ιατρούς και άρχισαν κάποια θεραπεία μετά το 2000. Συνο-

λικά 62.809 άτομα χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες ανάλογα με το αν έλαβαν μονοθεραπεία με μετφορμίνη ή σουλφονουλουρία, συνδυασμένη θεραπεία (μετφορμίνης και σουλφονουλουρίας) ή ινσουλίνη. Οι χρήστες ινσουλίνης είχαν ομαδοποιηθεί σε ινσουλίνη Glargine, μακράς δράσης ανθρώπινη ινσουλίνη, διφασικό ανάλογο ινσουλίνης και την ανθρώπινη διφασική ινσουλίνη. Αναζητήθηκαν διαγνώσεις στερεών όγκων και ιδίως μαστού, εντέρου, παγκρέατος και προστάτη. Η μετφορμίνη ως μονοθεραπεία είχε τον χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου. Σε σύγκριση, ο HR ήταν 1.08 (95% CI 0,96-1,21) για μετφορμίνη μαζί με σουλφονουλουρία, 1,36 (95% CI 1,19-1,54) για μονοθεραπεία σουλφονουλουρίας, και 1,42 (95% CI 1,27-1,60) για ινσουλίνoθεραπεία. Η προσθήκη μετφορμίνης στην ινσουλίνoθεραπεία μείωνε την εξέλιξη σε καρκίνο (HR 0,54, 95% CI 0,43-0,66). Ο κίνδυνος για τα άτομα με βασική ανθρώπινη ινσουλίνη μόνη της έναντι της ινσουλίνης Glargine μόνης ήταν 1,24 (95% CI 0,90-1,70). Σε σύγκριση με τη μετφορμίνη, η θεραπεία με ινσουλίνη σχετίστηκε με κίνδυνο για καρκίνο παχέος εντέρου (HR 1.69, 95% CI 1,23-2,33) ή για καρκίνο του παγκρέατος (HR 4.63, 95% CI 2,64-8,10), αλλά δεν αύξησε τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού ή του προστάτη. Οι σουλφονουλουρίες συσχετίστηκαν με παρόμοια εξέλιξη του κινδύνου, όπως και η ινσουλίνη. Η μετφορμίνη δεν επηρέασε τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού ή του προστάτη αλλά μείωσε τον κίνδυνο κατά τη συγχροήγηση με ινσουλίνη (HR 0,54). Τα λοιπά ανάλογα δεν είχαν σχέση με αύξηση κινδύνου καρκίνου⁴⁶.

Μελέτη Jonasson et al. Σε αυτήν περιλήφθηκαν 114.842 άτομα με ΣΔ υπό θεραπεία με ινσουλίνη ηλικίας άνω των 35 ετών το 2005. Άρα μελετήθηκαν άτομα και των δυο βασικών τύπων ΣΔ. Σημειώθηκαν όλες οι διαγνώσεις καρκίνου που έγιναν επί δύο χρόνια. Συγκρίθηκαν οι χρήστες της ινσουλίνης Glargine μόνης με χρήστες άλλων ινσουλινών και βρέθηκε αυξημένη συχνότητα καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χρησιμοποιούσαν μόνο ινσουλίνη Glargine με RR 1,97 (95% CI 1,30-3,00) έως 1,99 (95% CI 1,31-3,03) με διάφορους τρόπους υπολογισμού των συμπαρομαρτούντων προδιαθεσικών παραγόντων. Οι διαφορές σε RR γίνονταν ελάχιστες (1,1-1,16) όταν υπολογιζόταν η ινσουλίνη Glargine σε συγχροήγηση με άλλες ινσουλίνες. Δεν υπήρχαν αξιόλογες διαφορές στους υπολογισμούς για όλα τα είδη καρκίνων συνολικά ή και ειδικά για ορισμένα είδη καρκίνων, όπως του γαστρεντερικού συστήματος και του προ-

στάτη. Η αυξημένη συχνότητα καρκίνου μόνο του μαστού και όχι άλλων εντοπίσεων οδήγησε τους ερευνητές να θεωρήσουν ότι πιθανώς οι διαφορές ως προς τον καρκίνο του μαστού οφείλονται σε τυχαία διακύμανση⁹⁸.

Μελέτη Colhoun et al. Μελετήθηκαν άτομα και με τους δύο κύριους τύπους ΣΔ. Με συνδυασμό καταγραφών σε βάσεις δεδομένων των στοιχείων για καρκίνο και για σακχαρώδη διαβήτη προέκυψαν τα παρακάτω ευρήματα κατά τη σύγκριση ασθενών που χρησιμοποιούσαν ινσουλίνη Glargine έναντι οποιασδήποτε άλλης ινσουλίνης. Οι χρήστες Glargine (3.959 άτομα) είχαν την ίδια συχνότητα διάγνωσης καρκίνου όσο και οι χρήστες άλλων ινσουλινών (HR 1,02). Όσοι όμως χρησιμοποιούσαν μόνον ινσουλίνη Glargine (447 άτομα) έναντι άλλων ινσουλινών (32.295 άτομα) είχαν αυξημένη συχνότητα καρκίνου (HR 1,55 και $p=0,045$). Όσα άτομα, όμως, χρησιμοποιούσαν ινσουλίνη Glargine μαζί με άλλες ινσουλίνες (3.512 άτομα) είχαν μικρότερη συχνότητα καρκίνων (HR 0,81 αλλά με $p=0,26$ δηλαδή μη σημαντική στατιστικώς διαφορά). Ως προς τον καρκίνο του μαστού η σύγκριση συχνότητάς του σε χρήστες ινσουλίνης Glargine έναντι των άλλων ινσουλινών έδειξε HR 1,49 η διαφορά όμως δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Όμως οι αποκλειστικοί χρήστες ινσουλίνης Glargine σε σύγκριση με ομάδα ατόμων που δεν χρησιμοποίησε καθόλου ινσουλίνη Glargine είχαν υψηλότερη συχνότητα καρκίνου του μαστού (HR 3,39 με $p=0,004$) Όσον αφορά στη γενική συχνότητα όλων των καρκίνων, η χρήση αμιγώς ινσουλίνης Glargine έδειξε HR 1,55 έως 1,73 σε διάφορα στατιστικά μοντέλα, αλλά από τα τέσσερα μοντέλα σε δύο ήταν οριακά μη σημαντική και σε δυο οριακά σημαντική ($p=0,038$, και $p=0,045$). Την ινσουλίνη Glargine μόνη της τη χρησιμοποιούσαν μεγαλύτερης ηλικίας άτομα, ήταν περισσότερες οι γυναίκες και είχαν μεγαλύτερο BMI. Αυτές οι διαφορές πιθανώς ερμηνεύουν τη συσχέτιση του καρκίνου μαστού με την αποκλειστική χρήση ινσουλίνης Glargine και εξασθενούν τη δυνατότητα να προκύψουν βέβαια συμπεράσματα⁹⁹.

Μελέτη Mannucci et al. Από βάση δεδομένων εξωτερικού ιατρείου στη Φλωρεντία δημιουργήθηκε μια ομάδα 1.340 ατόμων με ΣΔ τύπου 2 υπό θεραπεία με ινσουλίνη. Με παρακολούθηση μέσης διάρκειας 75,9 μηνών (εύρους 27,4 έως 133,7 μηνών) παρατηρήθηκαν 113 περιπτώσεις καρκίνου (σε 112 άτομα) και συγκρίθηκαν με 370 άτομα ελέγχου. Στατιστικά σημαντικά υψηλότερη δόση ινσουλίνης Glargine παρατηρήθηκε στα άτομα με καρκίνο παρά στα άτομα της ομάδας ελέγχου: 0,24

IU/Kg/24ωρο (0,1-0,39) έναντι 0,16 IU/Kg/24ωρο, (0,12-0,24, $p=0,036$). Η εμφάνιση καρκίνου συσχετιζόταν με δόση Glargine ίση ή μεγαλύτερη από 0,3 IU/Kg/24ωρο ακόμη και μετά προσαρμογή στο σκορ συν-νοσηρότητας κατά Charlson, άλλους τύπους ινσουλίνης και λήψη μετφορμίνης. Ο λόγος πιθανοτήτων (OR) ήταν 5,43 (95% CI 2,18-13,53) με $p<0,001$. Με αποκλεισμό των περιπτώσεων καρκίνου που διαγνώστηκαν έως και έναν χρόνο μετά την έναρξη της παρατήρησης βρέθηκε OR 3,71 (95% CI 1,32-10,36) και $p=0,013$. Δεν βρέθηκαν συσχετίσεις των δόσεων της Human ινσουλίνης και άλλων ανάλογων ινσουλινών πλην των δόσεων της Glargine με τους καρκίνους. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι οι μεγάλες δόσεις ινσουλίνης Glargine πρέπει να αποφεύγονται και μεγαλύτερες μελέτες παρατήρησης για τη συχνότητα των καρκίνων σε άτομα που λαμβάνουν ινσουλίνη Glargine πρέπει να εκτελεστούν με κατάλληλο σχεδιασμό, ώστε να ελεγχθεί ο ρόλος των δόσεων¹¹⁴.

Μελέτη Buchs et al. Μελετήθηκε μία ομάδα από 36.342 άτομα με ΣΔ, ηλικίας τουλάχιστον 18 ετών, χωρίς ιστορικό καρκίνου ή προγενέστερη θεραπεία με ινσουλίνη από την 1η Ιανουαρίου 2003. Για την περίοδο μεταξύ Ιανουαρίου 2003 και Δεκεμβρίου 2007, ερευνήθηκαν τα αρχεία φαρμακείων για τις προμήθειες των ασθενών με αντιδιαβητικά φάρμακα (μετφορμίνη, σουλφονουλορίες, Human ινσουλίνη και ανάλογα ινσουλινών). Μελετήθηκαν διαγνώσεις καρκίνων από τα μητρώα της καταγραφής καρκίνων και οι πιθανές συσχετίσεις των κρουσμάτων καρκίνου με τη χρήση των αντιδιαβητικών παραγόντων. Έγινε προσπάθεια να ελεγχθούν οι παράγοντες ηλικίας, φύλου και η αρχική HbA1c. Καρκίνος διαγνώστηκε σε 6% της ομάδας μελέτης κατά τη διάρκεια 164.652 ανθρωπο-ετών παρακολούθησης. Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου αυξανόταν με την ηλικία και ποίκιλλε ανάλογα με τον τύπο των φαρμάκων. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η ηλικία (HR 1.049 με CI 1,045-1,052), άρρεν φύλο (HR, 1,16 95% CI 1,065-1,264), και ο αριθμός των αγορών ινσουλίνης (HR, 1.007 95% CI 1,001-1,012) σχετίζονταν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, ενώ η ποσότητα μετφορμίνης συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου (HR, 0.996 με 95% CI 0,994-0,998). Δηλαδή το άρρεν φύλο, η ηλικία και η ανθρώπινη ινσουλίνη σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου, ενώ η ποσότητα της μετφορμίνης συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο. Υπήρχε μια τάση για αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου με τη χρήση της μακράς δράσης αναλόγων ινσουλίνης,

αλλά ο αριθμός των χρηστών μακράς δράσης ανάλογων ινσουλίνης ήταν πολύ μικρός για την εκτίμηση του σχετικού κινδύνου¹¹⁵.

Μελέτη Chang et al. Πρόκειται για αναδρομική μελέτη πληθυσμού με ΣΔ τύπου 2 καταγεγραμμένου στο Εθνικό Σύστημα Υγείας της Ταϊβάν χωρίς ιστορικό καρκίνου, που άρχισε αγωγή με ινσουλίνη Glargine (10.190 άτομα) ή ενδιάμεσης/μακράς δράσης ινσουλίνης Human (49.253 άτομα) στη διάρκεια της τριετίας 2004-2007. Καταγράφηκαν οι περιπτώσεις καρκίνου ως τον Δεκέμβριο του 2007. Η σχέση συχνότητας για όλους τους καρκίνους ανά 1.000 έτη ασθενών ήταν 13,8 για την ινσουλίνη Glargine (179 περιπτώσεις) και 16,0 για την ινσουλίνη Human (1.445 περιπτώσεις) στη διάρκεια μέσης παρακολούθησης δυο ετών. Δεν βρέθηκαν διαφορές στη συχνότητα κινδύνου για καρκίνο μεταξύ των ινσουλινών που συγκρίθηκαν. Στους άνδρες όμως παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα καρκίνου παγκρέατος και προστάτη με σχέση συχνότητας 2,15 (95% CI 1,01-4,59) και 2,42 (95% CI 1,50-8,40) αντίστοιχα στην ομάδα της Glargine. Συμπερασματικά οι συγγραφείς δεν βρήκαν συσχέτιση της Glargine με την εμφάνιση συνολικά καρκίνων, αλλά η θετική συσχέτιση με καρκίνο παγκρέατος και προστάτη θεωρούν ότι χρήζει περαιτέρω εκτίμησης και αξιολόγησης¹¹⁶.

Μελέτη Suissa et al. Από βάση δεδομένων της Βρετανίας (GPRD) μια ομάδα από γυναίκες ηλικίας 40 ετών και άνω με ΣΔ τύπου 2, οι οποίες έλαβαν θεραπεία με ινσουλίνη κατά τη διάρκεια του 2002-2006, παρακολούθηθηκαν μέχρι την πρώτη διάγνωση καρκίνου του μαστού ή έως την 31η Δεκεμβρίου 2009. Οι γυναίκες που χρησιμοποίησαν ινσουλίνη Glargine συγκρίθηκαν με τις γυναίκες που χρησιμοποίησαν άλλες ινσουλίνες με παρόμοια ηλικία, ημερολογιακό χρόνο και διάρκεια χρήσης ινσουλίνης προγενεστερώς. Η ομάδα περιελάμβανε 15.227 γυναίκες (4.579 χρήστες Glargine και 10.648 χρήστες άλλων ινσουλινών). Σε 246 γυναίκες αναπτύχθηκαν καρκίνοι μαστού κατά τη διάρκεια των ετών (έως και 8 χρόνια) παρακολούθησης (συχνότητα εμφάνισης 4,1 ανά 1.000 ανά έτος). Η ινσουλίνη Glargine δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά τα πρώτα 5 έτη χρησιμοποίησής της (HR 0,9 95% CI 0,7-1,3). Ο κίνδυνος τείνει να αυξηθεί μετά από 5 χρόνια (HR 1,8 95% CI 0,8-4,0), και πιο σημαντικά για τις γυναίκες που έκαναν και προγενέστερα ινσουλίνη πριν από την έναρξη Glargine (HR 2,7 95% CI 1,1-6,5). Συμπεραίνεται ότι ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με διαβήτη τύ-

που 2 δεν είναι αυξημένος κατά τα πρώτα 5 χρόνια της χρήσης ινσουλίνης Glargine. Ωστόσο, η μακροχρόνια χρήση πέραν των 5 ετών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αυτό, ιδίως σε γυναίκες με μακροχρόνια χρήση της ινσουλίνης πριν από την έναρξη της ινσουλίνης Glargine¹¹⁷.

Μελέτη Lind et al. Χρησιμοποιήθηκε το σύστημα καταγραφής Diab-Base, καθώς και στοιχεία του γενικού πληθυσμού της Σουηδίας. Από 7.942 γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη μέσης παρακολούθησης 7,0 χρόνια, 2.014 άτομα ξεκίνησαν ινσουλίνη Glargine, με μέση παρακολούθηση 3,5 χρόνια. Ανάμεσα σε 11.613 άνδρες, με μέση παρακολούθηση 6,9 χρόνια, 2.760 έκαναν ινσουλίνη Glargine επί 3,4 έτη. Ο κίνδυνος του καρκίνου του προστάτη μειώθηκε σημαντικά με μακρότερη έκθεση σε ινσουλίνη Glargine ($p=0,032$), αν και ο μέσος κίνδυνος σε σύγκριση με μη Glargine ήταν μη-σημαντικά υψηλότερος (HR 1,37 95% CI 0,78-2,39). Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού δεν άλλαξε με τη μεγαλύτερη έκθεση στην ινσουλίνη Glargine ($p=0,35$) και ο μέσος κίνδυνος ήταν παρόμοιος για Glargine και μη Glargine ($p=0,12$). Με την υψηλότερη δόση της ινσουλίνης Glargine, παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του προστάτη ($p=0,037$) και καρκίνου του μαστού ($p=0,019$). Σε διαβητικά άτομα ο μέσος κίνδυνος του καρκίνου του προστάτη μειώθηκε (HR 0,68 95% CI 0,59-0,79), αλλά ήταν παρόμοιος για καρκίνο μαστού (HR 0,95 95% CI 0,78-1,14) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και δεν άλλαξε με τη μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη (μη σημαντική συσχέτιση με $p=0,68$ και $p=0,53$ αντίστοιχα). Οι συγγραφείς καταλήγουν στο ότι η διαχρονική επίδραση της ινσουλίνης Glargine είναι ποικίλη και απαιτείται εξειδικευμένη παρατήρηση για διαφορετικά είδη καρκίνου, ώστε να είναι δυνατό να προκύψουν ασφαλή συμπεράσματα. Συστήνεται, όμως, αυξημένη προσοχή στις υψηλές δόσεις Glargine¹¹⁸.

Μελέτη Morden et al. Στην αναδρομική αυτή μελέτη ομάδας ασθενών με ΣΔ τύπου 2 >68 ετών χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία της νοσηλείας και των εξωτερικών ιατρειών (2003-2008) και τα δεδομένα συνταγών (2006-2008). Μελετήθηκε ο σχετικός κίνδυνος για εκδήλωση καρκίνου (μαστού, προστάτη, παγκρέατος, παχέος εντέρου σε οποιαδήποτε περιοχή) που να σχετίζεται με τρεις μορφές ινσουλίνης: μη Glargine, Glargine ή Glargine συνδυασμό με μη Glargine. Συνολικά, 81.681 άτομα παρακολούθηθηκαν για μέσο όρο 23,1 μήνες. Η μέση ηλικία ήταν 77,4 χρόνια. Η θεραπεία της ομάδας ήταν 20,7% Glargine, 60,5% μη Glargine,

18,7% συνδυασμός ινσουλινών. Παρατηρήθηκαν 5.466 περιπτώσεις καρκίνων. Η Glargine δεν είχε συσχέτιση με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο οποιουδήποτε καρκίνου. Σε δευτερεύουσες αναλύσεις, όπου χρησιμοποιήθηκε μόνο το ανώτατο τέταρτο της ημερήσιας δόσης της ινσουλίνης, η Glargine δεν συνδέθηκε με οποιονδήποτε καρκίνο με σημαντική διαφορά κινδύνου. Ο συνδυασμός άλλων ινσουλινών με ινσουλίνη Glargine συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού με HR 1,75 (95% CI: 1,10-2,78) και χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου με HR 0,33 (95% CI 0,13-0,80). Σε στρωματοποιημένη ανάλυση ηλικιών και της υψηλότερης δόσης των χρηστών, ο συνδυασμός ινσουλίνης συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε ηλικίες ≤ 75 ετών με HR 2,87 (95% CI 1,45-1,59). Κατά τους συγγραφείς η γενική έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της αποκλειστικής μόνο χρήσης Glargine και του καρκίνου είναι καθησυχαστική. Ο αυξημένος HR του καρκίνου του μαστού που σχετίζεται στατιστικά με υψηλή δόση σχημάτων συνδυασμού ινσουλινών στις δευτερεύουσες αναλύσεις θεωρήθηκε ότι μπορεί να εξηγηθεί από παρεμβολή πολλών συμπαρομαρτούντων παραγόντων κινδύνου¹¹⁹.

Μελέτη Ruiter et al. Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν αρχεία συνταγών φαρμακείων νοσοκομείων που περιθάλπουν 2,5 εκατομμύρια άτομα στην Ολλανδία. Σε μια σειρά χρηστών ινσουλίνης, η σχέση μεταξύ της ινσουλίνης Glargine και άλλων αναλόγων ινσουλίνης, με τον καρκίνο αναλύθηκε σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη. Η πρώτη εισαγωγή σε νοσοκομείο με κύρια διάγνωση καρκίνου θεωρήθηκε ως το πρωτεύον αποτέλεσμα. Δευτερεύουσες αναλύσεις έγιναν με συγκεκριμένες μορφές καρκίνου. Από τους 19.337 χρήστες ινσουλίνης, 878 άτομα ανέπτυξαν καρκίνο. Η χρήση της ινσουλίνης Glargine βρέθηκε ότι σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών σε γενικές γραμμές σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη με HR 0,75 (95% CI 0,71, 0,80). Αντίθετα, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο μαστού με HR 1,58 (95% CI 1,22, 2,05).

Οι χρήστες της ινσουλίνης Glargine και χρήστες άλλων αναλόγων ινσουλίνης, είχαν χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου γενικά από αυτούς που χρησιμοποιούν την ανθρώπινη ινσουλίνη. Και οι δύο συσχετίσεις ενδέχεται να είναι απόρροια της υπολειμματικών παραγόντων σύγχυσης (residual confounding), έλλειψης πιστής εφαρμογής ή άλλων παραγόντων κινδύνου. Ωστόσο, φάνηκε –όπως και σε προηγούμενες μελέτες– ένας αυξημένος κίνδυ-

νος καρκίνου του μαστού σε χρήστες της ινσουλίνης Glargine σε σύγκριση με τους χρήστες της ανθρώπινης ινσουλίνης¹²⁰.

Μελέτη Blin et al. Αφορά μόνο άτομα με ΣΔ τύπου 2 και η έρευνα επικεντρώθηκε στο διάστημα από την 1η Ιανουαρίου 2003 έως 30 Ιουνίου 2010. Συγκεντρώθηκαν 2.273 και 614 έτη ασθενών στους χρήστες της ινσουλίνης Glargine και ανθρώπινης ινσουλίνης αντίστοιχα. Επίσης σε 3.125 και 2.341 έτη ασθενών για όλα τα άτομα που χρησιμοποιήσαν «κυρίως» ινσουλίνη Glargine ή Human ινσουλίνη αντίστοιχα. Ο HR καρκίνου με ινσουλίνη Glargine έναντι της ανθρώπινης ινσουλίνης κυμάνθηκε από 0,59 (95% CI 0,28-1,25) σε περιπτώσεις αποκλειστικής χρήσης έως 0,58 (95% CI 0,31-1,01) σε όλους τους χρήστες που «κυρίως» χρησιμοποιούσαν αυτή την ινσουλίνη. Ο κίνδυνος καρκίνου αυξανόταν με την έκθεση σε ινσουλίνη ή σουλφονουριές σε αυτούς τους ασθενείς. Ο προσαρμωμένος HR για τον θάνατο ή τον καρκίνο που σχετίζεται με ινσουλίνη Glargine σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη κυμάνθηκε από 0,58 με 95% CI 0,32-1,06 σε 0,56 με 95% CI 0,36-0,87. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 δεν υπήρχε αυξημένος κίνδυνος προσβολής από καρκίνο κατά τη χρήση ινσουλίνης Glargine (μόνη της) σε σχέση με τον κίνδυνο που υπήρχε στην ομάδα της ανθρώπινης ινσουλίνης μόνης της. Βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος για όλες τις αιτίες θανάτου στους χρήστες Human ινσουλίνης σε σύγκριση με αυτούς που χρησιμοποιούσαν ινσουλίνη Glargine, αλλά το εύρημα αυτό κατά τους συγγραφείς απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση¹²¹.

Τα κυριότερα ευρήματα των παραπάνω αναφερθεισών δώδεκα μελετών περιέχονται επιγραμματικά στον πίνακα 7. Σε έξι από τις δώδεκα μελέτες βρίσκονται στοιχεία που συσχετίζουν την ινσουλίνη Glargine με καρκίνο του μαστού, σε δύο με καρκίνο προστάτη και σε μία με καρκίνο παγκρέατος. Σε μία μελέτη βρέθηκε χαμηλότερος κίνδυνος για καρκίνο εντέρου.

Σχόλια – Επιστολές. Οι δημοσιεύσεις με θέμα την επίδραση της ινσουλίνης Glargine και ορισμένων φαρμάκων (όπως αυτά που δρουν στον άξονα των ινκρετινών) στη συχνότητα που εκδηλώνεται ο καρκίνος γενικά, αλλά και ειδικά ο καρκίνος ορισμένων εντοπίσεων, όπως του μαστού και του παγκρέατος, αποτέλεσαν θέμα δημοσιεύσεων, σχολιασμών (commentaries), επιστολογραφίας και άρθρων της σύνταξης σε επιστημονικά περιοδικά. Στις δημοσιεύσεις αυτές γίνεται κριτική των διαφόρων μελετών, της συλλογής των στοιχείων,

της μεθοδολογίας τους, της στατιστικής που επέλεξαν οι ερευνητές, της αδυναμίας τους να υπολογίσουν όλους τους συμπαρομαρτούντες παράγοντες κινδύνου για καρκίνο, τους αποκλεισμούς απόμων από τις μελέτες τους και πολλά άλλα. Η παράθεση όλων αυτών θα μεγάλωνε υπερβολικά την έκταση της παρούσης ανασκόπησης, αλλά προτιμήθηκε να αναγραφούν μερικές από αυτές ως βιβλιογραφικές παραπομπές για τον αναγνώστη που ενδιαφέρεται να ενδιατριφεί περισσότερο στο θέμα¹²²⁻¹²⁹.

Απόσπασμα από ανακοίνωση της EMEA

«Στη βάση των τρεχόντων δεδομένων μια συσχέτιση μεταξύ ινσουλίνης Glargine και καρκίνου δεν επιβεβαιώνεται ούτε αποκλείεται (cannot be confirmed nor excluded) [...]. Ωστόσο η ανησυχία που προκλήθηκε με αυτές τις 4 μελέτες, οδηγεί

στην ανάγκη περαιτέρω βαθιάς αξιολόγησης (require further in-depth evaluation)»¹³⁰.

Πρόγνωση εξέλιξης του καρκίνου σε διαβητικά άτομα

Στη Σουηδία από 1.016.105 ασθενείς με καρκίνο οι 16.123 είχαν νοσηλευθεί με ΣΔ τύπου 2 πριν από τη διάγνωση του καρκίνου. Το ποσοστό θνητότητας ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με καρκίνο και ΣΔ τύπου 2 από ό,τι μεταξύ εκείνων που δεν είχαν ΣΔ (HR 1,38 με CI 95%, 1,35-1,41).¹³¹

Σε βρετανική μελέτη από 112.408 άτομα, 8.392 (7,5%) είχαν ΣΔ τύπου 2. Η θνητότητα από τον καρκίνο ήταν αυξημένη σε άτομα με διαβήτη, σε σύγκριση με την θνητότητα των μη διαβητικών απόμων (HR 1,09 [95% CI: 01.06-01.13]). Η θνητότητα

Πίνακας 7. Συσχέτιση ή μη της ινσουλίνης Glargine με αυξημένη εμφάνιση καρκίνου

Συγγραφείς	Συσχέτιση ινσουλίνης Glargine με καρκίνο γενικώς	Συσχέτιση ινσουλίνης Glargine με κάποιο είδος καρκίνου	Σχόλια
Hemkens et al	Όχι	Δεν καταγράφηκαν	Αυξημένη συχνότητα καρκίνου με αυξημένες δόσεις Glargine
Jonasson et al	Όχι	Ναι με καρκίνο μαστού	Σε αμιγή χρήση Glargine
Colhoon et al	Ναι	Ναι με καρκίνο μαστού	Σε αμιγή χρήση Glargine
Currie et al	Όχι	Όχι	
Mannucci et al	Ναι με αυξημένες δόσεις	Δεν αναφέρονται επιμέρους καρκίνοι	
Buchs et al	Στατιστική τάση συσχέτισης με καρκίνο		Ανεπαρκής αριθμός σε ανάλογα μακράς δράσης
Chang et al	Όχι	Ναι με καρκίνο παγκρέατος και προστάτη	
Suissa et al	Όχι	Ναι με καρκίνο μαστού μετά τα 5 χρόνια χρήσης Glargine	
Lind et al	Δεν ελέγχθηκε	Ναι με υψηλές δόσεις με καρκίνο μαστού και προστάτη	Μικρός αριθμός καρκίνων για βέβαια συμπεράσματα
Morden et al	Όχι	Ναι με καρκίνο μαστού σε μεικτή θεραπεία Glargine + άλλες ινσουλίνες σε ηλικίες <75 ετών	Χαμηλότερος κίνδυνος για καρκίνο εντέρου σε συνδυασμό Glargine με άλλες ινσουλίνες
Ruiter et al	Όχι, Συνολικά χαμηλότερος κίνδυνος	Ναι με μαστού	
Blin et al	Όχι		

ήταν αυξημένη σε άτομα με καρκίνο του μαστού (1,32 [1,17-1,49]) καθώς και του προστάτη (1,19 [01.08 έως 01.31]), αλλά μειωμένη στον καρκίνο πνεύμονα (0,84 [0,77-0,92]). Η θνητότητα ήταν αυξημένη σε σχέση με των μη διαβητικών σε εκείνους που έκαναν μονοθεραπεία με σουλφονουλορίες (1,13 [01.05-01.21]) ή ινσουλίνη (1,13 [01.01 έως 01.27]), αλλά μειωμένη σε εκείνους που έπαιρναν μονοθεραπεία με μετφορμίνη (0,85 [0,78-0,93]). Στην εν λόγω μελέτη δείχθηκε ότι ο ΣΔ τύπου 2 σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση μετά από εμφάνιση καρκίνου, αλλά ότι η συσχέτιση ποικίλλει ανάλογα με τη θεραπευτική αγωγή του διαβήτη και την εντόπιση του καρκίνου. Η μετφορμίνη συσχετίστηκε με καλύτερη πρόγνωση και επιβίωση¹³².

Συμπεράσματα

Η συχνότητα του καρκίνου και ορισμένων εντοπίσεων του φαίνεται να είναι κάπως αυξημένη στα διαβητικά άτομα με εξαίρεση τον καρκίνο του προστάτη. Απόλυτα πειστική εξήγηση αυτής της τάσης δεν υπάρχει, εκτός από θεωρητικές προσεγγίσεις που στηρίζονται σε ορισμένα πειραματικά δεδομένα, τα οποία όμως δεν είναι πάντοτε απολύτως συμβατά μεταξύ τους.

Η μετφορμίνη φαίνεται ότι έχει κάποια προστατευτική δράση στη δημιουργία καρκίνου και μάλιστα ελαττώνει την αντίθετη δράση των ινσουλινοεκκριτικών φαρμάκων και της ινσουλίνης κάθε τύπου.

Τα φάρμακα που δρουν στον πυρήνα (PPR-γ αγωνιστές) έχουν αρκετές παρενέργειες και πρόσφατα προστέθηκε και αναφορά για αυξημένη συχνότητα καρκίνου ουροδόχου κύστεως, αλλά απαιτούνται επιπλέον μελέτες για να υπάρξει βεβαιότητα.

Τα νεότερα φάρμακα που δρουν στον άξονα των ινκρετινών είτε από του στόματος (DDP-4 αναστολείς) είτε παρεντερικώς χορηγούμενα (GLP-1 ανάλογα) βρίσκονται στο επίκεντρο ερευνών για πρόκληση παγκρεατίτιδας και ενδεχομένως καρκίνο παγκρέατος ή και θυρεοειδούς. Άρα απαιτείται μεγάλη προσοχή κατά τη χρησιμοποίησή τους.

Από τα ανάλογα της ινσουλίνης κυρίως η Glargine αποτέλεσε το επίκεντρο των ερευνών και με τις πρώτες τέσσερις δημοσιεύσεις προκλήθηκε σάλος. Υπάρχει αρκετή διάσταση στα ευρήματα των δημοσιεύσεων ως προς τη συσχέτιση της ινσουλίνης Glargine με την καρκινογένεση. Πιθανότατα υπάρχει θέμα με μεγάλες δόσεις. Αν η Glar-

gine ήταν άνθρωπος και γινόταν δικαστήριο η απόφαση θα ήταν ενδεχομένως να απαλλαγεί «λόγω αμφιβολιών περί της ενοχής της». Προκειμένου όμως για φάρμακα δεν γνωρίζω αν δικαιολογείται μια τέτοια απόφαση, δεδομένου ότι αν ισχύει το κατηγορητήριο οι συνέπειες είναι σοβαρές. Όπως επίσης είναι σοβαρές φυσικά και οι οικονομικές επιπτώσεις αν το φάρμακο απαγορευτεί.

Οι μεγάλες διαβητολογικές εταιρείες όπως η ADA, η EASD, αλλά και υπηρεσίες ασφάλειας των φαρμάκων όπως η FDA και η EMEA έβγαλαν ανακοινώσεις μετά τις πρώτες δημοσιεύσεις του 2009 και έλεγαν ότι οι δημοσιεύσεις αυτές δεν πρέπει να επηρεάσουν τους θεράποντες ιατρούς και τους ασθενείς και ότι δεν υπάρχει λόγος να αλλάξουν την ινσουλίνη τους. Η FDA επανέλαβε με πανομοιότυπο τρόπο την αρχική της ανακοίνωση τον Δεκέμβριο του 2011^{132,133-136}. Ωστόσο παρά την παρέλευση χρονικού διαστήματος δύομισι ετών δεν έχει υπάρξει νεότερη ανακοίνωση της EMEA.

Όπως συμβαίνει με διάφορα φάρμακα, έτσι και με αυτά που χρησιμοποιούνται στον ΣΔ υπάρχουν ενδεχομένως άμεσες ή έμμεσες συσχετίσεις με καρκινογένεση. Η παρεμβολή πολλών προδιαθεσικών παραγόντων καρκίνου που συνυπάρχουν σε άλλοτε άλλο βαθμό (κάπνισμα, παχυσαρκία, κακή διατροφή) δυσκολεύει την εξαγωγή βέβαιων συμπερασμάτων. Η μικρή διάρκεια των προκλινικών μελετών των νέων φαρμάκων δεν αποκαλύπτει πάντοτε την πιθανότητα δράσης τους στην καρκινογένεση, οπότε απαιτούνται συστηματικότεροι έλεγχοι σε κλινικές εφαρμογές και ορισμένες φορές θαρραλέες αποφάσεις από όλους τους εμπλεκόμενους φορείς. Οι αποφάσεις αυτές ανήκουν πρωτίστως στις υπηρεσίες ελέγχου ασφάλειας των φαρμάκων αλλά και στις μεγάλες επιστημονικές εταιρείες που έχουν διεθνή προβολή και μεγάλο κύρος. Όμως οι συστάσεις οι οποίες κυκλοφόρησαν και συνιστούν στους ασθενείς που ανησυχούν για την ασφάλεια της θεραπείας τους, να απευθύνονται στους θεράποντες γιατρούς τους, μεταφέρουν την ευθύνη αποκλειστικά στους γιατρούς —κακώς— γιατί υπάρχει πάντοτε το ενδεχόμενο δικαστικών εμπλοκών σε θέματα ιατρικής ευθύνης.

Συμπλήρωση. Μετά την ολοκλήρωση της ανασκόπησης αυτής διαπίστωσα την ύπαρξη πληροφορίας, ως προς τη συχνότητα των νεοπλασιών σε άτομα τα οποία πέθαναν έχοντας σακχαρώδη διαβήτη, που περιέχεται σε εργασία των Ζαντίδη και συνεργατών (βραβεύθηκε στο 25^ο ετήσιο συνέριο της ΔΕΒΕ). Στη μελέτη αυτή περιλαμβάνονται όλοι οι τύποι ΣΔ (άτομα που απεβίωσαν μετά το

45^ο έτος της ηλικίας τους) σε περιοχές του νομού Πιερίας και αναφέρεται ότι η συχνότητα θανάτου από καρκίνο στα διαβητικά άτομα ήταν μικρότερη από αυτήν που εμφανίζουν τα μη διαβητικά άτομα (7,7% έναντι 27,3%).

Στη συζήτηση του άρθρου δεν γίνεται ιδιαίτερη αναφορά σε αυτό το εύρημα, το οποίο είναι αντίθετο με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα. Η εργασία αυτή δημοσιεύεται στο ίδιο τεύχος των Ελληνικών Διαβητολογικών Χρονικών.*

Abstract

Karamitsos DT. Diabetes and cancer. Hellen Diabetol Chron 2012; 1: 15-38.

The incidence of cancer and some of its types appears to be somewhat higher in diabetic subjects with the exception of prostate cancer. The role of hyperglycemia and insulin in induction mitoses is under investigation. Metformin appears to have a protective effect on the evolution of certain types of cancer and even reduces the opposite action when used alongside with insulin-secreting medication and various types of insulin (human or analogues). Pioglitazone from PPAR- γ agonists correlated with bladder tumors, but further studies are necessary to elucidate this. Newer drugs that act on the incretin axis either oral (DDP-4 inhibitors) or parenterally administered (GLP-1 analogues) are under investigation for increasing the risk of pancreatitis and possibly pancreatic cancer or thyroid cancer. Therefore increased attention and constant surveillance are required during their use. The insulin analogue Glargine has been the main focus of attention since September 2009 when a possible link between Glargine and increased risk of cancer was reported. Up to date there is no conclusive evidence whether Glargine increases cancer risk or not. According to a statement of American Diabetes Association "patients concerned about these studies or their insulin regimen should talk to their doctor and should not stop taking their insulin on the basis of the findings reported here". As with various other medications, drugs used for diabetes control could have a direct or indirect relation to carcinogenesis. The usual short follow-up of preclinical studies of novel drugs is not sufficient to reveal any potential link with cancer. Systematic monitoring of clinical applications and sometimes brave, but also cautious and justified decisions by all authorities involved in drugs' safety are needed.

Βιβλιογραφία

1. Wilson EB, Maher HC. Cancer and tuberculosis, with some comments on cancer and other diseases. *Amm J Cancer* 1932; 16: 225-50.
2. Joslin EP, Lombard HL, Burrows RE, Manning MD. Diabetes and cancer. *N Engl J Med* 1959; 260: 486-8.
3. Zendejdel K, Nyrén O, Ostenson CG, Adami HO, Ekblom A, Ye W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1797-800.
4. Shu X, Ji J, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Hemminki K. Cancer risk among patients hospitalized for Type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *Diabet Med* 2010; 27: 791-7.
5. Swerdlow AJ, Laing SP, Qiao Z, Slater SD, Burden AC, Botha JL. Cancer incidence and mortality in patients with Insulin-treated diabetes: a UK cohort study. *Br J Cancer* 2005; 92: 2070-5.
6. Schmiedel S, Jacquez GM, Blettner M, Schüz J. Spatial clustering of leukemia and type 1 diabetes in children in Denmark. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 849-57.
7. Suh S, Kim KW. Diabetes and cancer: is diabetes causally related to cancer? *Diabetes Metab J* 2011; 35: 193-8.
8. Carstensen B, Witte DR, Friis S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and Insulin effects. *Diabetologia* DOI 10.1007/s00125-011-2381-4.
9. Johnson JA, Bowker SL, Richardson K, Marra CA. Time-varying incidence of cancer after the onset of type 2 diabetes: evidence of potential detection bias. *Diabetologia* 2011; 54: 2263-71.
10. Magruder JT, Elahi D, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? *Pancreas* 2011; 40: 339-51.
11. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076-83.
12. Page JM, Harrison SA. NASH and HCC. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 631-47.
13. Sanyal A, Poklepovic A, Moyneur E, Barghout V. Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2183-91.
14. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1871-7.
15. Hou N, Zheng Y, Gamazon ER, et al. Genetic Susceptibility to Type 2 Diabetes and Breast Cancer Risk in Women of European and African Ancestry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012.
16. Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, et al. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helicobacter pylori* infection: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2009; 136: 1234-41.

* Ζαντίδης Α, Ηλιάδης Φ, Μποργάτσα Β, Διαργέλου Χ, Ανκίδου Χ, Πιτσιλλας Χ, Τσιάτσιον Ρ, Διδάργελος Τ, Παπάζογλου Ν. Συχνότητα αιτιών θανάτου και χρόνος επιβίωσης σε τρεις Καποδοιστριακούς Δήμους του Ν. Πιερίας. Πληθυσμιακή μελέτη εικοσαετίας (1991-2010). *Ελλ Διαβητολ Χρον* 2012; 25: 53-62.

17. *Stattin P, Björ O, Ferrari P, Lukanova A, et al.* Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care* 2007; 30: 561-7.
18. *Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al.* Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005; 293: 194-202.
19. *Rapp K, Schroeder J, Klenk J, et al.* Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia* 2006; 49: 945-52.
20. *Kasper JS, Giovannucci E.* A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2056-62.
21. *Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A.* Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2004; 47: 1071-8.
22. *Lee MY, Lin KD, Hsiao PJ, Shin SJ.* The association of diabetes mellitus with liver, colon, lung, and prostate cancer is independent of hypertension, hyperlipidemia, and gout in Taiwanese patients. *Metabolism* 2012; 61: 242-9.
23. *Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N.* Preliminary communication: glycated hemoglobin, diabetes, and incident colorectal cancer in men and women: a prospective analysis from the European prospective investigation into cancer-Norfolk study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 915-9.
24. *Stefansdottir G, Zoungas S, Chalmers J, et al.* Intensive glucose control and risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 1608-14.
25. *Johnson JA, Bowker SL.* Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011; 54: 25-31.
26. *Yang XL, Ma RC, Chan JC.* Meta-analysis of trial data may support a causal role of hyperglycaemia in cancer. *Diabetologia* 2011; 54: 709-10.
27. *Møller-Jensen O, Knudsen JB, Sørensen BL, Clemmesen J.* Artificial sweeteners and absence of bladder cancer risk in Copenhagen. *Int J Cancer* 1983; 32: 577-82.
28. *Gallus S, Scotti L, Negri E, et al.* Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol* 2007; 18: 40-4.
29. *Armstrong B, Lea AJ, Adelstein AM, Donovan JW, White GC, Ruttle S.* Cancer mortality and saccharin consumption in diabetics. *Br J Prev Soc Med* 1976; 30: 151-7.
30. *Tandel KR.* Sugar substitutes: Health controversy over perceived benefits. *J Pharmacol Pharmacother* 2011; 2: 236-43.
31. *Havel PJ.* Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004; 53: s143-s151.
32. *Anderson E, Wherry FE.* Studies on the effect of tolbutamide on Insulin secretion. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962; 111: 446-50.
33. *Lauvaux JP, Mandart G, Heymans G, Ooms HA.* Effect of long-term tolbutamide treatment on glucose tolerance and Insulin secretion in maturity-onset diabetes without obesity. *Horm Metab Res* 1972; 4: 58-62.
34. *La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Bruzzi P, Palli D, et al.* Body mass index and post-menopausal breast cancer: an age-specific analysis. *Br J Cancer* 1997; 75: 441-4.
35. *Balkau B, Kahn HS, Courbon D, Eschwège E, Ducimetière P.* Paris Prospective Study. HyperInsulinemia predicts fatal liver cancer but is inversely associated with fatal cancer at some other sites: the Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 843-9.
36. *Maison P, Balkau B, Simon D, Chanson P, Rosselin G, Eschwège E.* Growth hormone as a risk for premature mortality in healthy subjects: data from the Paris prospective study. *BMJ* 1998 11; 316: 1132-3.
37. *Major JM, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E.* Insulin-like growth factor-1 and cancer mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1054-9.
38. *Cusi K, Maezono K, Osman A, et al.* Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000; 105: 311-20.
39. *Vigneri P, Frasca L, Sciacca L, Pandino G, Vigneri R.* Diabetes and Cancer, *Endocrine Related Cancer* 2009; 16: 1103-23.
40. *Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R.* Insulin receptor isoforms and Insulin receptor/Insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev* 2009; 30: 586-623.
41. *de Miguel-Yanes JM.* Diabetes, Insulin resistance, and cancer an update. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2011; 5: 70-8.
42. *Sun G, Kashyap SR.* Cancer risk in type 2 diabetes mellitus: metabolic links and therapeutic considerations. *J Nutr Metab* 2011; 2011: 708183.
43. *Wild SH.* Diabetes, treatments for diabetes and their effects on cancer incidence and mortality: attempts to disentangle the web of associations. *Diabetologia* 2011; 54: 1589-92.
44. *Rustin P, Kroemer G.* Mitochondria and cancer. *Ernst Schering Found Symp Proc* 2007; 1-21.
45. *Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD.* Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304-5.
46. *Currie CJ, Poole CD, Gale EA.* The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1766-77.
47. *Monami M, Luzzi C, Lamanna C, et al.* Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of Insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 477-82.
48. *Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E.* Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol* 2009; 46: 279-84.
49. *Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM.* New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1620-5.
50. *Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR.* Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care* 2010; 33: 1304-8.
51. *Yang X, So WY, Ma RC, et al.* Use of sulphonylurea and cancer in type 2 diabetes. The Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90: 343-51.
52. *Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR.* Use of

- metformin and the risk of ovarian cancer: a case-control analysis. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 200-4.
53. *Monami M, Colombi C, Balzi D, et al.* Metformin and cancer occurrence in Insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011; 34: 129-31.
 54. *van Staa TP, Patel D, Gallagher AM, de Bruin ML.* Glucose-lowering agents and the patterns of risk for cancer: a study with the General Practice Research Data-base and secondary care data. *Diabetologia* 2012; 55: 654-65.
 55. *Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, et al.* Lower Risk of Cancer in Patients on Metformin in Comparison With Those on Sulfonylurea Derivatives: Results from a large population-based follow-up study. *Diabetes Care* 2012; 35: 119-24.
 56. *Bo S, Ciccone G, Rosato R, et al.* Cancer mortality reduction and metformin: a retrospective cohort study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 23-9.
 57. *Azoulay L, Dell'Aniello S, Gagnon B, Pollak M and Suisa S.* Metformin and the Incidence of Prostate Cancer in Patients with Type 2 Diabetes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 337-44.
 58. *Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR.* Use of metformin is not associated with a decreased risk of colorectal cancer: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 280-6.
 59. *Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, et al.* Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 1451-61.
 60. *Belda-Iniesta C, Pernía O, Simó R.* Metformin: a new option in cancer treatment. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 363-7.
 61. *Li D.* Metformin as an antitumor agent in cancer prevention and treatment. *J Diabetes* 2011; 3: 320-7.
 62. *Monami M, Balzi D, Lamanna C, et al.* Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 479-84.
 63. *Cocca C, Martín G, Núñez M, et al.* Effect of glibenclamide on N-nitroso-N-methylurea induced mammary tumors in diabetic and nondiabetic rats. *Oncol Res* 2005; 15: 301-1.
 64. *Qian X, Li J, Ding J, Wang Z, Duan L, Hu G.* Glibenclamide exerts an antitumor activity through reactive oxygen species-c-jun NH2-terminal kinase pathway in human gastric cancer cell line MGC-803. *Biochem Pharmacol* 2008; 76: 1705-15.
 65. *Sliwinska A, Blasiak J, Kasznicki J, Drzewoski J.* In vitro effect of gliclazide on DNA damage and repair in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Chem Biol Interact* 2008; 173: 159-65.
 66. *Sliwinska A, Rogalska A, Szwed M, Kasznicki J, Jozwiak Z, Drzewoski J.* Gliclazide may have an antiapoptotic effect related to its antioxidant properties in human normal and cancer cells. *Mol Biol Rep* 2011 Dec 20. [Epub ahead of print]
 67. *Home PD, Kahn SE, Jones NP, et al, ADOPT Study Group.* Experience of malignancies with oral glucose-lowering drugs in the randomised controlled ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) and RE-CORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) clinical trials. *Diabetologia* 2010; 53: 1838-45.
 68. *Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A, et al.* Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. *Diabetologia* 2010; 53: 153-9.
 69. *Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E.* Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 Suppl 3: 57-64.
 70. Information for Healthcare Professionals – FDA -09/25/2009 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124713.htm>
 71. *Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, et al.* Beneficial endocrine but adverse effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: Interactions with metformin. *Diabetes* 2009; 58: 1604-15.
 72. *Buce JB, Rosenstock J, Sesti G, et al.* Liraglutide once a day vs exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39-47.
 73. *Lamari Y, Boissard C, Moukhtar MS, Jullienne A, Rosse-lin G, Garel JM.* Expression of glucagon-like peptide 1 receptor in a murine C cell line: regulation of calcitonin gene by glucagon-like peptide 1. *FEBS Lett* 1996; 393: 248-52.
 74. *Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al.* Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 2010; 151: 1473-86.
 75. *Gier B, Butler PC, Lai CK, Kirakossian D, Denicola MM, Yeh MW.* Glucagon like Peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 121-31.
 76. Victoza (liraglutide [rDNA origin]) Injection: REMS - Risk of Thyroid C-cell Tumors, Acute Pancreatitis [Posted 06/13/2011].
 77. *Parks M, Rosebraugh C.* Weighing risks and benefits of liraglutide - the FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med* 2010; 362: 774-7.
 78. *Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC.* Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141: 150-6.
 79. *Jeong K-H, Yoo BK.* The efficacy and safety of liraglutide. *Int J Clin Pharm* 2011; 33: 740-9.
 80. *Hazell L, Shakir SA.* Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006; 29: 385-96.
 81. *Ohta K, Endo T, Haraguchi K, Hershman JM, Onaya T.* Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibit growth and induce apoptosis of human papillary thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2170-7.
 82. *Keshamouni VG, Reddy RC, Arenberg DA, et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation inhibits tumor progression in non-small-cell lung cancer. *Oncogene* 2004; 23: 100-8.
 83. *Tsubouchi Y, Sano H, Kawahito Y, et al.* Inhibition of hu-

- man lung cancer cell growth by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists through induction of apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 270: 400-5.
84. Govindarajan R, Ratnasinghe L, Simmons DL, et al. Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *Clin Oncol* 2007; 25: 1476-81.
 85. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR. PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009; 32: 187-202.
 86. Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP Jr, et al. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 923-9.
 87. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 2011; 34: 1369-71.
 88. Tseng CH. Pioglitazone and bladder cancer: A population-based study of Taiwanese. *Diabetes Care* 2012; 35: 278-80.
 89. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011 ; 34: 916-22.
 90. Shen D, Deng C, Zhang M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists inhibit the proliferation and invasion of human colon cancer cells. *Postgrad Med J* 2007 ; 83: 414-9.
 91. Chang CH, Lin JW, Wu LC, Lai MS, Chuang LM, Chan KA. Association of thiazolidinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus. *Hepatology* 2011 Dec 2. doi: 10.1002/hep.25509 [Epub ahead of print].
 92. Schwartz GP, Burke GT, Katsoyannis PG. A superactive Insulin: [B10-aspartic acid]Insulin(human). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 6408-11.
 93. Brange J, Ribel U, Hansen JF, et al. Monomeric Insulins obtained by protein engineering and their medical implications. *Nature* 1988; 333: 679-82.
 94. Drejer K, Kruse V, Larsen UD, Hougaard P, Bjørn S, Gammeltoft S. Receptor binding and tyrosine kinase activation by Insulin analogues with extreme affinities studied in human hepatoma Hep G2 cells. *Diabetes* 1991; 40: 1488-95.
 95. Drejer K. The bioactivity of Insulin analogues from in vitro receptor binding to in vivo glucose uptake. *Diabetes Metab Rev* 1992; 8: 259-85.
 96. Hansen BF, Danielsen GM, Drejer K, et al. Sustained signalling from the Insulin receptor after stimulation with Insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. *Biochem J* 1996; 315: 271-9.
 97. Hemkens LG, Grouwen 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: 1732-44.
 98. Jonasson JM, 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: 1745-54.
 99. Colhoun HM. 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: 1755-65.
 100. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009; 52: 1699-708.
 101. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of Insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 999-1005.
 102. 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: 369-74.
 103. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, Laron Z, Werner H. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 41-9.
 104. Nagel JM, Staffa J, Renner-Müller I, et al. Insulin glargine and NPH Insulin increase to a similar degree epithelial cell proliferation and aberrant crypt foci formation in colons of diabetic mice. *Horm Cancer* 2010; 1: 320-30.
 105. Kuerzel GU, Shukla U, Scholtz HE, et al. Biotransformation of Insulin glargine after subcutaneous injection in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 34-40.
 106. Sommerfeld MR, Müller G, Tschank G, et al. In vitro metabolic and mitogenic signaling of Insulin glargine and its metabolites. *PLoS One* 2010; 5: e9540.
 107. Yehezkel E, Weinstein D, Simon M, Sarfstein R, Laron Z, Werner H. Long-acting Insulin analogues elicit atypical signalling events mediated by the Insulin receptor and Insulin-like growth factor-I receptor. *Diabetologia* 2010; 53: 2667-75.
 108. Mayer D, Chantelau E. Treatment with Insulin glargine (Lantus) increases the proliferative potency of the serum of patients with type-1 diabetes: a pilot study on MCF-7 breast cancer cells. *Arch Physiol Biochem* 2010; 116: 73-8.
 109. Müller K, Weidinger C, Führer D. Insulin glargine and Insulin have identical effects on proliferation and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signalling in rat thyrocytes and human follicular thyroid cancer cells. *Diabetologia* 2010; 53: 1001-3.
 110. Varewijck AJ, Goudzwaard JA, Brugts MP, Lamberts SW, Hofland LJ, Janssen JA. Insulin glargine is more potent in activating the human IGF-I receptor than human Insulin and Insulin detemir. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20: 427-31.
 111. Liu S, Li Y, Lin T, Fan X, Liang Y, Heemann U. High dose human Insulin and Insulin glargine promote T24 bladder cancer cell proliferation via PI3K-independent activation of Akt. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91: 177-82.
 112. Teng JA, Hou RL, Li DL, Yang RP, Qin J. Glargine promotes proliferation of breast adenocarcinoma cell line MCF-7 via AKT activation. *Horm Metab Res* 2011; 43: 519-23.
 113. Call R, Grimsley M, Cadwallader L, et al. Insulin-carci-

- nogen or mitogen? Preclinical and clinical evidence from prostate, breast, pancreatic, and colorectal cancer research. *Postgrad Med* 2010; 122: 158-65.
114. *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* 2010; 33: 1997-2003.
 115. *Buchs AE, Silverman BG.* Incidence of malignancies in patients with diabetes mellitus and correlation with treatment modalities in a large Israeli health maintenance organization: a historical cohort study. *Metabolism* 2011; 60: 1379-85.
 116. *Chang CH, Toh S, Lin JW, et al.* Cancer risk associated with Insulin Glargine among adult type 2 diabetes patients—a nationwide cohort study. *PLoS One* 2011; 6: e21368.
 117. *Suissa S, Azoulay L, Dell’Aniello S, Evans M, Vora J, Pollak M.* Long-term effects of Insulin Glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 2011; 54: 2254-62.
 118. *Lind M, Fahlén M, Eliasson B, Odén A.* The relationship between the exposure time of Insulin Glargine and risk of breast and prostate cancer: An observational study of the time-dependent effects of antidiabetic treatments in patients with diabetes. *Prim Care Diabetes* 2011 Nov 3. [Epub ahead of print]
 119. *Morden NE, Liu SK, Smith J, Mackenzie TA, Skinner J, Korc M.* Further exploration of the relationship between Insulin Glargine and incident cancer: a retrospective cohort study of older Medicare patients. *Diabetes Care* 2011; 34: 1965-71.
 120. *Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, et al.* Risk of cancer in patients on Insulin Glargine and other Insulin analogues in comparison with those on human Insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 2012; 55: 51-62.
 121. *Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, et al.* Insulin Glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia* 2012; 55: 644-53.
 122. *Farooki A, Schneider SH.* Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or Insulin: Response to Bowker et Al. *Diabetes Care* 2006; 29: 1989-90.
 123. *de Miguel-Yanes JM, Meigs JB.* When “flawed” translates into “flood”: the unproven association between cancer incidence and glargine Insulin therapy. *Oncologist* 2009; 14: 1175-7.
 124. *Ehninger G, Schmidt AH.* Putting Insulin glargine and malignancies into perspective. *Oncologist* 2009; 14: 1169-74.
 125. *Butler PC.* Insulin glargine controversy: a tribute to the editorial team at *Diabetologia*. *Diabetes* 2009; 58: 2427-8.
 126. *Hemkens LG, Grouwen U, Bender R, Sawicki PT.* Insufficient evaluation of adverse events is not a proof of safety. *Diabetologia* 2010; 53: 790-2.
 127. *Smith U, Gale EA.* Cancer and diabetes: are we ready for prime time? *Diabetologia* 2010; 53: 1541-4.
 128. *Butler PC, Dry S, Elashoff R.* GLP-1-based therapy for diabetes: what you do not know can hurt you. *Diabetes Care* 2010; 33: 453-5.
 129. *Renahan AG.* Insulin analogues and cancer risk: the emergence of second-generation studies. *Diabetologia* 2012; 55: 7-9.
 130. *Liu X, Ji J, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K.* The impact of type 2 diabetes mellitus on cancer-specific survival: A follow-up study in Sweden. *Cancer* 2012; 118: 1353-61.
 131. *Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EA, Johnson JA, Morgan CL.* Mortality After Incident Cancer in People With and Without Type 2 Diabetes: Impact of metformin on survival. *Diabetes Care* 2012; 35: 299-304.
 132. <http://www.diabetes.org/for-media/2009/statement-from-the-american-2009-1.html>
 133. <http://webcast.easd.org/press/glargine/glargine.htm>
 134. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000066.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
 135. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm169722.htm>
 136. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239376.htm>

Λέξεις-κλειδιά:

Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγων -1
Μιτογόνα
Σουλφονυλουρίες
Μετφορμίνη
Αναστολείς διπεπτιδυλεπτιδάσης 4
GLP-1 ανάλογο
Εξενατίδη
Σιταγλιπτίνη
Γλιταζόνες
Πιογλιταζόνη
Ανθρώπινη ινσουλίνη
Γλαργίνη

Key-words:

IGF-1
Mitogens
Sulfonylureas
Metformin
DPP-4 inhibitors
GLP-1 analog
Exenatide
Sitagliptin
Glitazones
Pioglitazone
Human Insulin
Glargine