

Риск онкологических заболеваний у больных сахарным диабетом

Г.Р. Галстян

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Ключевые слова: сахарный диабет, онкологические заболевания, инсулин, гларгин, метформин, производные сулфонилмочевины

Risk of oncological diseases in patients with diabetes mellitus

G. R. Galstyan

Endocrinological Research Centre, Moscow

Key words: diabetes mellitus, oncological diseases, insulin, glargin, metformin, sulfonylurea drugs

В сентябрьском номере журнала Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) «Diabetologia» была опубликована серия из четырех статей. В них анализировались эпидемиологические данные регистров Германии, Швеции, Шотландии и Великобритании о применении инсулина гларгин и риске развития рака [1 – 4]. Практически одновременно на сайте EASD (www.easd.com) было опубликовано заявление о позиции EASD по этому вопросу, за которым вскоре последовали аналогичные заявления Американской диабетической ассоциации (ADA), Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE), международного общества эндокринологов (ISE) и Международной диабетической федерации (IDF). Обсуждению этих вопросов были посвящены и специально организованные симпозиумы в ходе работы очередных сессий Европейской ассоциации по изучению диабета в г. Вене (сентябрь 2009 г.) и Международной федерации диабета в г. Монреале (октябрь 2009 г.). На сегодняшний день общим итогом всех обсуждений является недоказанность взаимосвязи между применением инсулина гларгин и риском развития рака. Вместе с этим отмечается, что следует уделять больше внимания вопросам повышенного риска онкологических заболеваний у больных сахарным диабетом и необходимости проведения дальнейших проспективных исследований, посвященных данному вопросу, в том числе рассматривать онкологические заболевания как осложнение сахарного диабета 2 типа (СД2).

Наличие высокого риска развития онкологических заболеваний у больных СД2 было известно и подтверждено рядом эпидемиологических исследований [5]. Показана сопряженность СД2 с раком поджелудочной железы, ободочной кишки и рака молочной железы (в период постменопаузы). Повышенный риск по каждому из вышеназванных раковых заболеваний составляет ~ 50% – поджелудочной железы, ~ 30% – ободочной кишки, ~ 20% – рака молочной железы (РМЖ) [6 – 8]. При этом следует подчеркнуть, что повышенный риск связан с избыточным весом, степенью выраженности инсулинорезистентности и нарушения гликемического контроля. Следует также отметить, что при СД2 имеет место несколько меньший риск развития рака предстательной железы, что связано с наличием полиморфизма гена HNF1B, предрасполагающего развитие СД2, и в то же время являющегося протективным в отношении рака предстательной железы [9]. При СД1 превышение риска онкологических заболеваний в целом составляет около 20% [10]. Публикация этих данных не вызвала особой реакции или озабоченности со стороны диабетологического сообщества, возможно, по причине значительно большего влияния на показатели смертности при диабете сердечно-сосудистых причин (более чем в два раза), а также неотвратимости исходов при наличии онкологических заболеваний. Хотя, безусловно,

вопросы ведения пациентов, больных сахарным диабетом и сопутствующей онкологической патологией, являются предметом постоянного повышенного внимания как диабетологов, так и онкологов.

Новый всплеск интереса к вопросу о взаимосвязи рака и диабета был вызван обсуждением результатов фармакоэпидемиологического анализа, проведенного в Германии. В данном контексте адекватная интерпретация результатов исследования является крайне сложной задачей, поскольку имеющиеся базы данных, как правило, содержат ряд внутренних противоречий. Немецкие исследователи сформулировали гипотезу о том, что «частота развития рака при применении инсулина гларгин была выше ожидаемой по сравнению с применением человеческого инсулина» [1]. Подробный анализ представленных данных показал, что имели место ряд ограничений, не позволяющих сделать какие-либо окончательные выводы, а с точки зрения современных представлений доказательной медицины и правил формулирования научных гипотез ее формулировка должна была носить прямо противоположный характер. Тем не менее эта гипотеза была сформулирована, и далее был проведен анализ трех других подобных регистров больных СД2 в Великобритании, Шотландии и Швеции. По данным двух из трех вышеупомянутых регистров, статистически достоверных данных по превышению риска рака у пациентов, получавших лечение аналогами инсулинов по сравнению с человеческим инсулином, не получено. Более того, показано, что «применение инсулина гларгин не сопровождалось повышением риска развития отдельных или всех форм рака, по данным регистра Шотландии» [3]. Исследование, проводившееся информационной сетью в области здравоохранения Великобритании [4], показало, что монотерапия метформином ассоциировалась с минимальным риском развития онкологических заболеваний, в то время как по сравнению с метформином риск развития рака у больных, получавших секретогоги (препараты сулфонилмочевины) или инсулин, был выше. Различий в степени риска между больными, получающими только базальный инсулин или только инсулин гларгин, не было. В отношении рака молочной железы при сравнении инсулина гларгин с другими препаратами инсулина возрастания риска также не было отмечено. Однако при сравнении с метформином терапия инсулином повышала риск развития колоректального рака и рака поджелудочной железы, при этом влияния на риск развития рака молочной железы или простаты отмечено не было. Таким образом, в анализе THIN применение аналогов инсулина (включая инсулин гларгин) не было связано с повышением риска развития онкологических заболеваний по сравнению с применением препаратов человеческого инсулина.

Для понимания причин расхождения основных результатов четырех исследований важно оценить методологические особенности и недостатки этих исследований. Сначала хотелось бы отметить ряд ограничений, которые, по мнению большинства ведущих диабетологов, онкологов, а также специалистов в области клинической эпидемиологии и статистики, имеет немецкое исследование. Первое – это краткосрочность наблюдения, составившего в среднем не более полутора лет. Столь короткий промежуток времени не может являться достаточным не только для оценки частоты возникновения, но и для динамики развития онкологических заболеваний. Второе – это отсутствие исходной информации по большинству пациентов, длительности заболевания, степени выраженности инсулинорезистентности, тяжести течения заболевания, состоянию углеводного обмена, предшествующему анамнезу по онкологическим заболеваниям, другим факторам риска развития онкологических заболеваний, например курению. Третье – некорректное использование статистических методов обработки информации. Так, у больных, получавших инсулин гларгин, нескорректированное отношение риска развития РМЖ было на 15% меньше, чем при применении человеческого инсулина (ОР=0,85; ДИ=0,79-0,93) [1]. Достоверное повышение риска наблюдалось только после коррекции результатов с учетом дозы инсулина. Однако впоследствии было указано, что для того чтобы такая коррекция была правомочной, больных следует делить на группы в зависимости от начальной дозы, а не от средней дозы за период лечения. Кроме того, имелась значительная диспропорция числа больных, получавших наибольшую дозу инсулина (13,5% больных, получавших инсулин гларгин, и 46% больных, получавших человеческий инсулин). К другим ограничениям этого исследования относятся отсутствие данных о длительности заболевания и об эффективности контроля СД. В трех исследованиях, в которых приведены цифры по частоте РМЖ, данные также носили противоречивый характер [2 – 4]. При анализе результатов шотландского SDRN [3] и английского регистра UK THIN [4] не обнаружено повышения риска развития РМЖ при применении инсулина гларгин по сравнению с другими инсулинами (ОР соотв. 1,49 [0,79-2,83] и 0,86 [0,42-1,75]). В шведском исследовании выявлено повышение этого риска у больных, получавших только инсулин гларгин (ОР 1,99[1,31-3,03]), но нет повышения риска у больных, получавших инсулин гларгин в сочетании с другими препаратами инсулина (ОР 1,10[0,77-1,56]) [2]. Более того, несмотря на явное повышение риска развития РМЖ у больных, получавших только инсулин гларгин, общая смертность у них была ниже на 17% (ОР 0,87[0,71-0,96]) [2]. Таким образом, несмотря на то, что регистры являются источником ценной информации и могут позволить выявить те или иные тенденции илистораживающие явления, они по своей сути не способны в достаточной степени учесть все факторы, влияющие на результат анализа, или определить причинно-следственную связь явлений. Анализы регистров, особенно немецкое исследование, имеют ряд ограничений, и их следует интерпретировать с осторожностью. Действительно, эти исследования и способы представления их результатов подверглись критике [11 – 14], а на основании только данных вышеупомянутых регистров делать поправки на область клинического применения инсулина гларгин не следует. Исходя из вышесказанного, становится очевидным, что если и оценивать риск развития рака у больных СД и факторов, влияющих на увеличение его частоты, то это можно делать лишь в условиях рандомизированных проспективных исследований. Сразу следует сказать о том, что на сегодняшний день таких исследований, где бы исходно была поставлена такая цель, нет. Однако есть проспективные исследования, в которых, наряду с другими факторами, влияющими на летальность больных сахарным диабетом, оценивалась частота онкологических заболеваний. Так, в 1998 году в проспективном исследовании СД в Велико-

британии (исследование UKPDS) было показано, что смертность от рака среди больных, длительно получавших препараты сульфонилмочевины или инсулин, была такой же, как у больных, получавших традиционное лечение. Однако наблюдательные исследования позволили предположить повышенную смертность от рака у больных, получавших инсулин. Вместе с этим, очевидно, что причиной систематической ошибки может являться то, что больные, находящиеся на инсулинотерапии, имеют более тяжелое течение заболевания, соответственно, большую степень инсулинорезистентности и прочие факторы, не позволяющие напрямую проводить сопоставление.

Помимо четырех вышеупомянутых исследований по анализу регистров, в журнале *Diabetologia* были опубликованы результаты пятилетнего рандомизированного исследования с участием 1017 больных СД2, получавших инсулин гларгин или инсулин НПХ [15]. Основной целью данного исследования являлось изучение сравнительной частоты прогрессирования диабетической ретинопатии на фоне лечения инсулином гларгин или препаратом инсулина НПХ. В этом исследовании не было обнаружено различия частоты прогрессирования диабетической ретинопатии в зависимости от вида применяемой инсулинотерапии, что позволяет предположить отсутствие влияния на стимуляцию роста новых сосудов, а значит, прогрессирования пролиферативных изменений на глазном дне при использовании инсулина гларгин. Общее количество больных, у которых в период исследования развились доброкачественные или злокачественные опухоли, в обеих группах больных также было сопоставимо: инсулин гларгин – 57 (11,1%), инсулин НПХ – 623 (12,3%); ОР для инсулина гларгин равен 0,90 (ДИ 95% 0,64-1,26) [15]. Была отмечена сходная частота злокачественных опухолей, зарегистрированных как серьезные нежелательные явления: 23 опухоли у 20 больных (3,9%), получавших инсулин гларгин, и 32 опухоли у 31 больного (6,2%), получавшего инсулин НПХ соответственно. ОР для инсулина гларгин равен 0,63 (ДИ 95% 0,36-1,09) [15].

Определенный интерес представляет анализ всех клинических исследований, проводившихся с использованием инсулина гларгин [16]. Этот анализ был проведен компанией-производителем инсулина гларгин «Санofi-Авентис», обязанной фиксировать данные обо всех серьезных нежелательных явлениях, имевших место при проведении рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) инсулина гларгин. Было проведено 31 РКИ: 12 с участием пациентов с СД1 (1712 участников в группе получавших инсулин гларгин и 1526 участников в группе сравнения) и 19 с СД2 (3945 участников в группе инсулина гларгин и 3697 участников в группе сравнения). Из 31 исследования 29 имели дизайн параллельных групп, в двух исследованиях применялся перекрестный дизайн. В 20 исследованиях инсулин гларгин сравнивали с инсулином НПХ. Медиана продолжительности исследований составила шесть месяцев. Шесть исследований имели большую продолжительность, включая одно исследование продолжительностью в пять лет. Общая исследуемая популяция пациентов включала 10 880 человек (5657 – в группе гларгин, что соответствует 4711 пациенто/лет; 5223 – в группах сравнения, что соответствует 4524 пациенто/лет экспозиции). В отношении всех видов онкологических заболеваний, включая специфические виды рака (рак кожи, колоректальный рак, рак молочной железы, рак желудочно-кишечного тракта), не было обнаружено различий с точки зрения частоты развития рака. В рамках дальнейшего анализа частоты развития онкологических заболеваний в неконтролируемых исследованиях инсулина гларгин было выявлено 26 исследований продолжительностью до трех лет, в которых участвовало 68 221 пациент с продолжительностью наблюдения - 22 74 пациенто/лет лечения инсулином гларгин. Показатели заболеваемости сравнивали с базой данных эпидемиологического надзора и конечных результатов лечения

США (SEER), данные которой были скорректированы по возрасту и учитывали случаи, диагностированные в США в 2002 – 2006 годах. По результатам анализа, не было обнаружено факта повышения риска развития любого онкологического заболевания или рака молочной железы у пациентов, получавших инсулин гларгин. Следует также упомянуть еще одно крупное рандомизированное исследование, начатое в 2003 году и продолжающееся по настоящее время, – исследование ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention – улучшение исхода при начальном вмешательстве с использованием инсулина гларгин) [17]. В исследовании ORIGIN принимает участие 12 612 пациентов, длительность наблюдения каждого пациента составит минимум 3,5 года. В исследовании проводится оценка применения ранней инсулинотерапии (инсулин гларгин) по сравнению со стандартной терапией СД2. 6 августа 2009 г. исследователи, проводящие исследование ORIGIN, опубликовали пресс-релиз, в котором заявили, что независимый комитет по мониторингу данных, состоящий из экспертов, провел анализ данных в отношении заболеваемости раком в обеих группах терапии и сделал вывод, что нет поводов для беспокойства и отсутствует необходимость менять дизайн исследования в связи с опасениями, связанными с безопасностью [18].

Таким образом, существующие сведения в совокупности говорят о том, что заголовки, появившиеся в интернете и гласившие, что «гларгин вызывает рак», необоснованны, неоправданны и бездоказательны. Какие уроки можно было бы извлечь из всей

этой истории? Прежде всего, недостаточно внимания уделяется вопросу о сопряженности риска развития онкологических заболеваний и СД, выявлению истинных причинных факторов, лежащих в основе данного явления. Требуется дальнейшего изучения вопросы, связанные с механизмом влияния препаратов, воздействующих на инсулинорезистентность (метформин, глитазоны), на развитие и прогрессирование некоторых онкологических заболеваний. Эта тема на сегодняшний день является предметом повышенного внимания онкологов, в частности, рассматривается целесообразность включения метформина как адьювантного препарата при лечении некоторых рецидивирующих форм рака. Сердечно-сосудистые и хронические осложнения СД, развитие которых обусловлено хронической гипергликемией, по-прежнему остаются основной причиной ранней смертности, высокого уровня инвалидизации и снижения качества жизни пациентов с СД. С этой точки зрения инсулинотерапия с использованием инсулиновых аналогов является наиболее эффективным методом достижения контроля гликемии, а значит, отсрочки и предотвращения макро- и микрососудистых катастроф. Инсулин или инсулиновые аналоги не могут быть причиной возникновения раковых заболеваний. Для окончательного ответа на вопрос о связи между инсулин-направленной терапией и возможностью ее пролиферирующего влияния на опухолевые клетки необходимо проведение соответствующих правильно организованных исследований.

Литература

- Jonasson J.M., Ljung R., Talbäck M., Haglund B., Gudbjörnsdóttir S., Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden // *Diabetologia*. – 2009. – Sep.; 52(9). – 1745–1754.
- Colhoun H.M.; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group // *Diabetologia*. – 2009. – Sep.; 52(9). – 1755–1765.
- Currie C.J., Poole C.D., Gale E.A. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // *Diabetologia*. – 2009. – Sep.; 52(9). – 1766–1777.
- Couglin S.S. et al (2004). Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults // *Am. J. Epidemiol.* – 159. – 1160–1167.
- Larsson S.C. et al (2005). Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis // *Int. J. Cancer*. – 97. – 1679–1686.
- Huxley R. et al (2005). Type 2 diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies // *Br. J. Cancer*. – 92. – 2076–2083.
- Larsson S.C. et al (2007). Diabetes mellitus and risk of breast cancer // *J. Int. Cancer*. – 121. – 856–862.
- Zendehdel K. et al (2003). Cancer incidence in Type 1 diabetic patients in Sweden // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 95. – 1797–1800.
- Fraylink T.M., Colhoun H., Florez J.C. (2008). A genetic link between type 2 diabetes and prostate cancer // *Diabetologia*. – 51. – 1757–1760.
- Smith U., Gale E.A. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? // *Diabetologia*. – 2009. – Sep.; 52(9). – 1699–1708.
- Garg S.K., Hirsch I.B., Skyler J.S. Insulin glargine and cancer - an unsubstantiated allegation // *Diabetes Technology & Therapeutics*. – 2009. – Aug.; 11(8). – 473–476.
- Pocock S.J., Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm // *Lancet*. – 2009. – Aug. 15; 374(9689). – 511–3.
- Owens D.R., Rosenstock J., Bolli G.B. Insulin glargine and cancer: cause and effect unproven // *Practical Diabetes International*. – 2009. – Sep.; 26(7). – 256–257.
- Nagel J.M., Mansmann U., Wegscheider K., Röhm J. Insulin resistance and increased risk for malignant neoplasms: confounding of the data on insulin glargine // *Diabetologia*. – 2009. – Sep. 24. [Epub. ahead of print].
- Rosenstock J., Fonseca V., McGill J.B., Riddle M., Hallé J.P., Hramiak I., Johnston P., Davis M. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study // *Diabetologia*. – 2009. – Sep.; 52(9). – 1971–1973.
- Home P.D., Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine // *Diabetologia*. – 2009. – Sep. 15. [Epub. ahead of print].
- Origin Trial Investigators, Gerstein H., Yusuf S., Riddle M.C., Ryden L., Bosch J. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) // *American Heart Journal*. – 2008. – Jan.; 155(1). – 26–32.
- Hemkens L.G., Grouven U., Bender R., Günster C., Gutschmidt S., Selke G.W., Sawicki P.T. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study // *Diabetologia*. – 2009. – Sep.; 52(9). – 1732–1744.

Галстян Гагик Радикович

к.м.н., зав. отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: foot@endocrincentr.ru